



# Biorazgradljivi celulozni hidrogeli – materiali prihodnosti

## Biodegradable hydrogels – materials of the future

►► Jan HOČEVAR<sup>1</sup>, Romana CERC KOROŠEC<sup>1</sup>, Jernej ISKRA<sup>\*1,2</sup>

### IZVLEČEK

Hidrogeli spadajo v skupino tridimenzionalnih polimernih materialov, ki lahko absorbirajo in sproščajo velike količine vode na reverzibilen način kot odziv na okoljske dražljaje. Imajo širok potencial uporabe v prehrani, biomaterialih, kmetijstvu itd. Glede na njihov izvor jih delimo na hidrogel narejene iz naravnih polimerov in na hidrogel, pripravljene iz sintetičnih polimerov. Med najpomembnejšimi naravnimi hidrogeli, ki se danes precej pogosto uporabljajo, so hidrogeli na osnovi celuloze, ki jih sintetiziramo bodisi iz čiste celuloze, celuloznih kompozitov oziroma celuloznih hibridnih hidrogelov. Med najpogosteje uporabljenimi derivati celuloze za sintezo takih hidrogelov so karboksimetil celuloza, hidroksietil celuloza ali hidroksipropil celuloza. Po navadi so zamreženi z dikarboksilnimi kisljinami (npr. citrsko kisljino). Sinteza hidrogelov iz nativne celuloze je veliko bolj zahtevna predvsem zaradi slabe topnosti celuloznih vlaken v običajnih topilih. Večina uporabljenih karboksilnih kislin je biorazgradljiva.

**Ključne besede:** hidrogeli, delitev hidrogelov, reakcija zamreževanja, naravni hidrogeli, celulozni hidrogeli

### ABSTRACT

Hydrogels are three-dimensional macromolecular networks that are able to absorb and release large amounts of water in a reversible manner in response to certain environmental stimuli. Hydrogels can be divided into those made from natural polymers and those made from synthetic polymers, depending on their origin. Among the most important natural hydrogels are cellulose-based hydrogels. These include pure cellulose, cellulose composites and cellulose-hybrid hydrogels. Hydrogels have a wide range of potential applications in food, biomaterials, agriculture, etc. Nowadays, hydrogels based on cellulose derivatives are quite widely used. Carboxymethyl cellulose, hydroxyethyl cellulose or hydroxypropyl cellulose are among the most commonly used cellulose derivatives for the synthesis of such hydrogels. They are usually cross-linked with dicarboxylic acids (e.g. citric acid). Most of the carboxylic acids used are compatible with the natural environment. On the other hand, both physical and chemical hydrogels are known as hydrogels made from native cellulose. The formation of hydrogels based on native cellulose is much more challenging, mainly due to the poor solubility of cellulose fibres in conventional solvents.

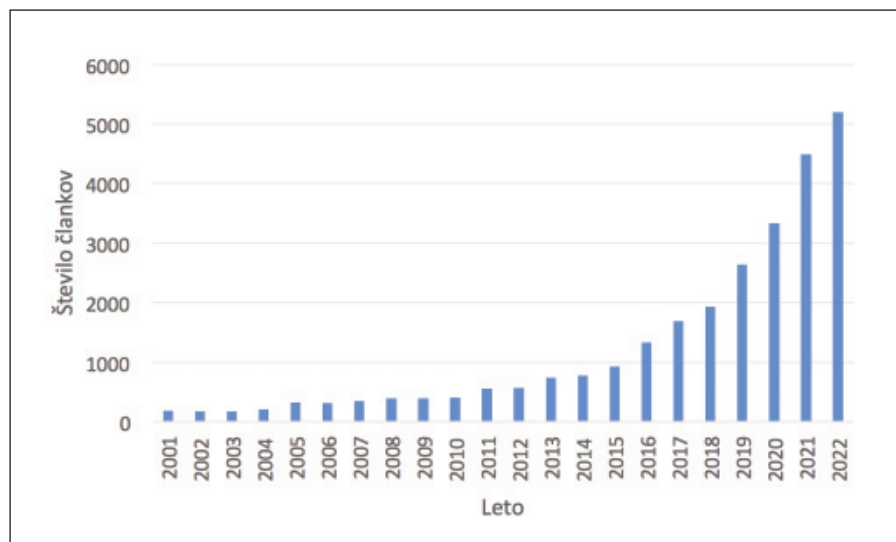
**Keywords:** hydrogels, hydrogel classification, crosslinked networks, natural hydrogels, cellulose-based hydrogels

## 1 Uvod

### 1.1 Definicija hidrogelov

Razvoj znanosti prinaša tudi pojav in uporabo novih materialov z namenom izboljšanja načina življenja. Z željo po naprednejšem zdravljenju bolezni, izboljšanju tekstilnih materialov in modernejši obliki kmetijstva so raziskovalci začeli razvijati pametne materiale, ki omogočajo vrsto aplikacij. Mednje lahko uvrstimo tudi hidrogel. Ti so zavidanja vreden pomen dosegli prav zaradi svoje raznovrstne uporabnosti šele v zadnjih petdesetih letih (Slika 1).

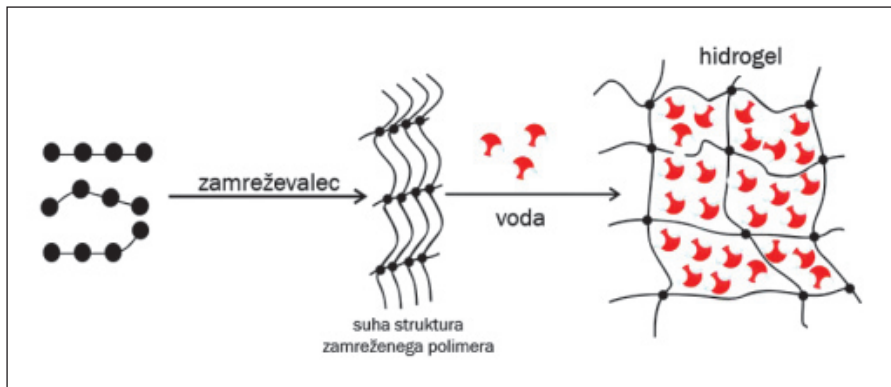
Hidrogeli spadajo v skupino polimernih materialov z zamreženimi polimernimi verigami. Hidrofilne funkcionalne skupine in primerno veliki prostori med verigami omogočajo vezavo večjih množin vode. Kapaciteta vode, ki je vključena v hidrogelsko strukturo, mora biti najmanj 10 % glede na celotno težo oziroma volumen hidrogela [2]. V nekaterih primerih je količina vode lahko celo 1000-kratnik teže tridimenzionalne polimerne strukture brez vezane vode. Hidrogeli ob stiku z vodo nabreknejo, ne da bi se v njej raztapljali (Slika 2). Nabrekanje hidrogela je precej odvisno od intermolekularnih interak-



Slika 1: Letno število člankov, ki omenjajo celulozne hidrogel [1]. / Figure 1: Number of articles that mention cellulose hydrogels per year [1].

<sup>1</sup> Fakulteta za kemijo in kemijsko tehnologijo, Univerza v Ljubljani, jernej.iskra@fkt.uni-lj.si;

<sup>2</sup> RGA raziskovalna genetika in agronomija, d.o.o.



Slika 2: Zamreževanje polimernih materialov in absorpcija vode (prirejeno po [3]). / Figure 2: Polymer cross-linking and water absorption (adopted from [3]).

cij polimera in vode ter elastične sile polimernih verig, ki nabrekanju nasprotujejo. Pri hidrataciji polimernega materiala se voda najprej veže na polimer, saj so interakcije med molekulami vode in hidrofilnimi predeli polimera precej močnejše. Hidrofilnost hidrogela dodatno poveča prisotnost hidrofilnih funkcionalnih skupin, denimo  $-NH_2$ ,  $-COOH$ ,  $-OH$ ,  $-CONH_2$ ,  $-CONH$  in  $-SO_3H$ , ki se jih uvede v strukturo zamreževalcev ali z dodatno funkcionalizacijo [2].

## 1.2 Uporaba hidrogelov

Hidrogeli se uporabljajo na različnih področjih (farmacija, agronomija, materiali ...). Zanimivi so pametni hidrogeli, ki se uporabljajo predvsem na področju farmacevtske industrije in v biomedicinski namene [4] (Slika 3). Zaradi večje količine vključene vode imajo hidrogeli veliko stopnjo fleksibilnosti, ki omogoči združljivost z naravnimi tkivi ter odpre možnost vgradnje zdravil in hranil [5]. Vezava snovi v hidrogelsko strukturo sicer ni najenostavnejša, ima pa velik potencial zaradi možnega transporta hidrogela do tarčnega mesta v telesu in tarčnega sproščanja ali doziranja [65]. Proces je možen ravno zaradi velike občutljivosti hidrogelov na spremembo različnih kemijskih, biokemijskih oziroma fizikalnih parametrov, denimo pH-vrednosti, temperature, tlaka in koncentracije določenega metabolita. Prav zato jih velikokrat imenujemo tudi hidrogeli, ki so občutljivi na okolico. Pogosto se hidrogel uporablja tudi kot biosenzorje, kot na primer za glukozo, antigene in različne encime [7]. Še več, hidrogeli se pogosto uporabljajo pri 3D-tisku v biomedicinski namene. Hidrogeli na osnovi naravnih materialov delujejo kot prenosni in biokompatibilni senzori napetosti za zaznavanje gibanja človeškega telesa [8]. Na biomedicinskem področju so hidrogeli uporabni tudi pri oskrbi ran, odlično nadomeščajo manjkajoče tkivo, vpijejo gnoj, bakterije in toksične sestavine iz rane [9] (Slika 3).

Poleg omenjenega vzdržujejo hidrogeli stalno vlažnost v okolici rane in s tem spodbujajo rast celic [17]. Omogočajo tudi dobro zaščito pred sekundarno okužbo, manj pogosto in neboleče povezovanje oblog brez poškodb novega tkiva ter pospešijo in izboljšajo celjenje kroničnih ran. Zelo zanimiva je uporaba hidrogelov pri proizvodnji mehkih kontaktnih leč, ki se popolnoma prilagodijo očesnemu zraku in omogočajo dostop kisika do roženice [18]. V zgodnjih osemdesetih letih minulega stoletja se je uporaba hidrogelov razširila tudi na področje kmetijstva, saj z njimi povečamo količino vode v zemlji. Po drugi strani pa se tako zmanjša potreba po pogostem zalivanju rastlin in s tem zmanjšuje erozija zemlje. Poleg navedenega se izkaže, da lahko hidrogeli predstavljajo bariero za insekticide, fungicide in herbicide [19], [20]. Zanimiva je uporaba hidrogelov v tekstilni industriji, kjer se razvija posebna vrsta tekstila za izdelavo oblačil, ki bi se prilagajala temperaturi človeškega telesa prek uravnavanja vlage [21]. Poleg vsega opisanega je uporaba hidrogelov precej pogosta v biotehnologiji, bioseparaciji, proizvodnji olja in kozmetični industriji [22]. Po drugi strani je uporabnost hidrogelov nekoliko omejena predvsem zaradi njihove visoke cene in majhne mehanske trdnosti [23].

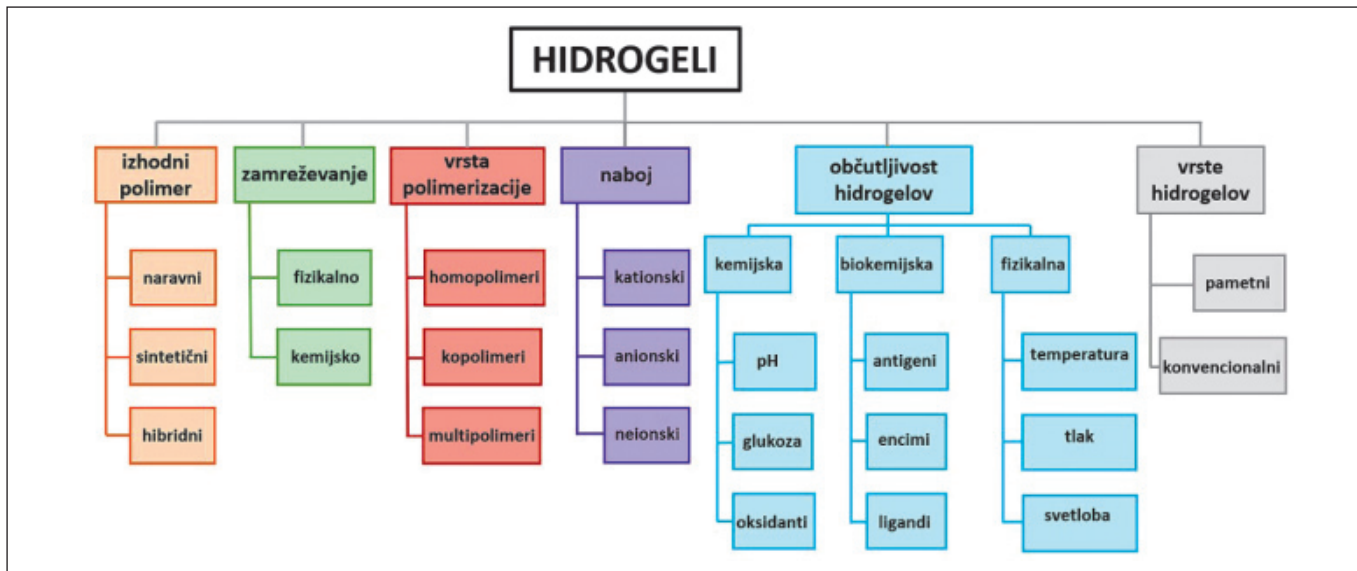
## 1.3 Vrste in lastnosti hidrogelov

Strukturo hidrogela in njegove lastnosti (stopnjo hidratacije, mehanske lastnosti, permeabilnost in biokompatibilnost) določata struktura izbranega polimera in premreževalca kot tudi način polimerizacije (Slika 4).

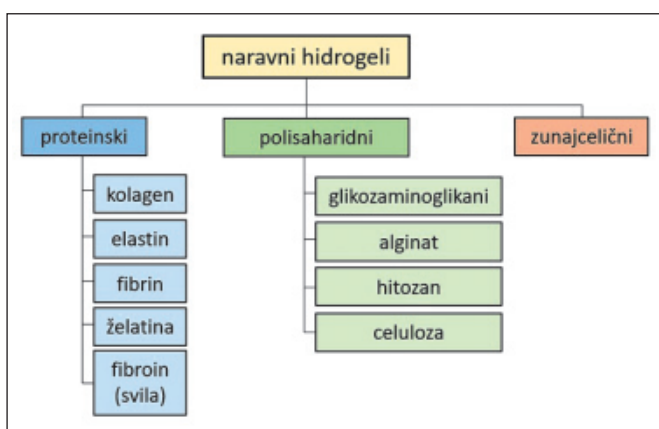
Glede na urejenost gradnikov v hidrogelu poznamo amorfne, kjer pri razporeditvi teh ni reda dolgega dosega, kristalinične in semikristalinične hidrogelove. Glede na vrsto premreženja pa jih delimo na fizikalne in kemijske, ki se razlikujejo v načinu povezovanja posameznih poli-



Slika 3: Primeri uporabe hidrogelov ([10], [11], [12], [13], [14], [15], [16]) / Figure 3: Examples of hydrogel use ([10], [11], [12], [13], [14], [15], [16])



Slika 4: Delitev hidrogelov. / Figure 4: Division of hydrogels.



Slika 5: Delitev naravnih hidrogelov. / Figure 5: Natural hydrogels.

mernih verig. Hidrogele lahko pripravimo v različnih oblikah, kar je odvisno od namena uporabe. Tako poznamo hidrogele v obliki matriksa, filma oziroma mikrosfere, obliko hidrogela pa lahko nadzorujemo prek načina polimerizacije. Glede na naboj verige hidrogele delimo na neionske, ionske in amfoterne polielektrolite (vsebujejo tako kisle kot tudi bazične skupine) oziroma ione dvojčke.

Kot je razvidno s Slike 4, lahko za sintezo hidrogelov uporabimo tako naravne kot sintetične polimerne materiale; poleg teh pa poznamo tudi tako imenovane hibridne hidrogele, kjer gre za kombinacijo uporabe tako naravnih kot sintetičnih polimerov [23].

Trenutno so najpogosteje uporabljani poliakrilatni hidrogeli; danes pa se zaradi prehoda v krožno gospodarstvo daje več poudarka na hidrogelih na osnovi naravnih polimerov.

#### 1.4 Hidrogeli na osnovi naravnih molekul

Hidrogeli na osnovi naravnih molekul bazirajo predvsem na biopolimerih, ki izvirajo iz naravnih virov (rastline, živali, mikroorganizmi) [24]. Bistvo naravnih hidrogelov je v njihovi biokompatibilnosti in fizikalno-kemijskih lastnostih ter obnašanju teh v specifičnih fizioloških pogojih. Njihovo uporabnost omejuje bojazen, da bi prišlo do prenosa nalezljive bolezni iz polimernega materiala naravnega izvora [25]. Za tovrstne hidrogele sta značilni nižja stabilnost in slabša mehanska odpornost, kar omejuje uporabo teh na biomedicinskem področju. Naravne hidrogele razdelimo v tri ključne skupine – proteinske, polisaharidne in hidrogele, ki izvirajo iz zunajceličnega matriksa (Slika 5). Zaradi biokompatibilnosti se naravni hidrogeli uporabljajo v kmetijstvu [26], prehranski industriji [27] in medicini [28]. Tovrstni hidrogeli so namreč primerni za številne biomedicinske aplikacije, še posebej zato, ker naravni polimeri velikokrat sodelujejo pri različnih celičnih funkcijah, lastnosti in struktura naravnih hidrogelov pa so precej podobne mehkeemu tkivu. Manipulacija z naravnimi polimeri je precej zahteven proces, kar je ena izmed ključnih slabosti naravnih hidrogelov. Njihov

potencial pa je velik, saj se npr. naravni hidrogeli na osnovi beljakovin naravnega tkiva lahko uporabijo za pripravo ustreznih matrik za celično dostavo na področju tkivnega inženirstva in regenerativne medicine [29].

#### 1.5 Celulozni hidrogeli

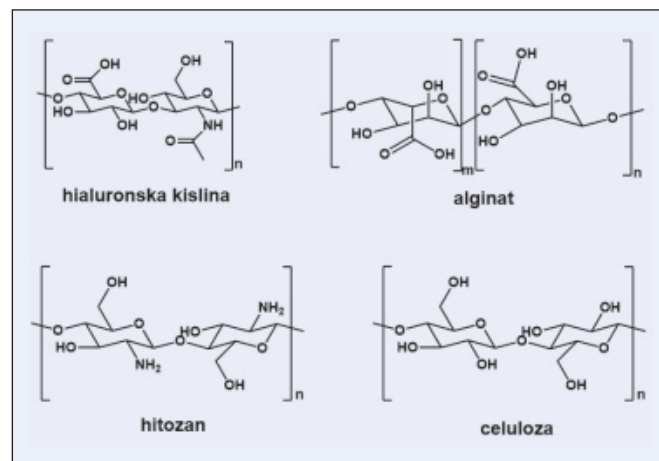
Ena izmed pomembnejših skupin naravnih materialov za tvorbo hidrogelov so polisaharidi, kamor uvrščamo glikozaminoglikane (npr. hialuronsko kislino), alginat, hitozan in celulozo oziroma njene derivate (Slika 6).

Celuloza je linearna makromolekula, v kateri so monosaharidne glukoze enote povezane z  $-1-4$  glikozidno vezjo. Hidrogeli na osnovi celuloze imajo dokaj visoko stopnjo absorpcije vode, visoko mehansko moč, dobro odpornost na soli, odlično biološko razgradljivost in biokompatibilnost [30]. Kljub temu da so celulozni hidrogeli naravni in v osnovi do okolja prijazni, se pogosto srečujemo s težavo odstranjevanja presežne količine polifunkcionalnega zamreževalnega reagenta iz strukture hidrogela. Ti so namreč pogosto precej toksični in v primeru dolgotrajnejših sintez hidrogelov ostajajo prisotni v manjših količinah v končnem materialu [31].

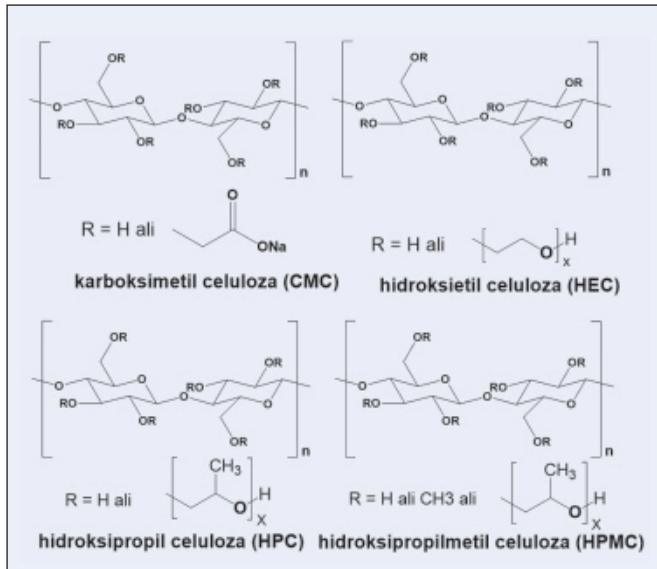
Celulozni hidrogeli so večinoma sintetizirani iz celuloznih derivatov (karboksimetil celuloze – CMC, hidroksietil celuloze – HEC, hidroksi-propil celuloze – HPC ...) (Slika 7), saj so lažje topni in bolj hidrofilni od celuloze. Pri sintezi celuloznih hidrogelov je osnovna celulozna polimerna veriga že sestavljena, treba jo je le zamrežiti.

##### 1.5.1 Hidrogeli na osnovi celuloznih derivatov

Za sintezo hidrogelov najpogosteje uporabljamo celulozni derivat, tj. natrijevo sol karboksimetilceluloze (NaCMC). Kot zamreževalec pogosto vzamemo etilen glikol diglicidil eter (EGDE) (Tabela 1) [32]. Gre



Slika 6: Strukturne enote naravnih polisaharidnih hidrogelov. / Figure 6: Structural units of natural polysaccharide hydrogels.



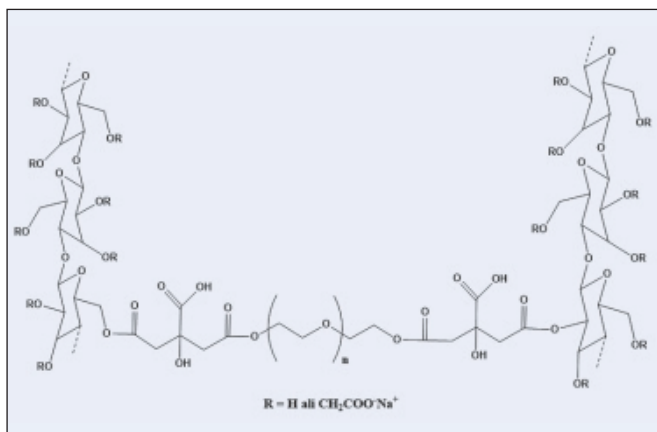
Slika 7: Strukturne enote glavnih celuloznih derivatov. / Figure 7: Structural units of major cellulose derivatives.

Tip reakcije	Zamreževalni reagent	Struktura zamreževalnega reagenta	Absorpcija vode [g/g hidrogela]
eterifikacija	epiklorohidrin (ECH)		725
	etilen glikol diglicidil eter (EGDE)		250
	divinil sulfon (DVS)		16

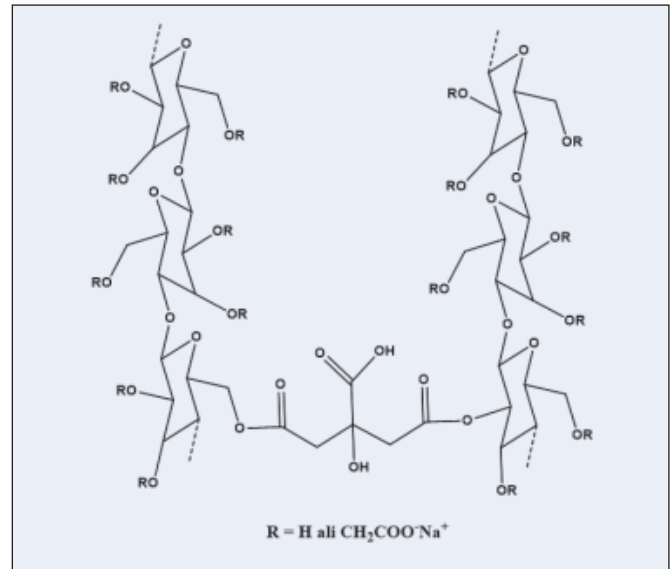
Tabela 1: Pregled zamreževalnih reagentov za hidrogela na osnovi NaCMC [39] / Table 1: Overview of cross-linking reagents for cellulosic materials [39]

za molekulo z dvema epoksidnima funkcionalnima skupina na obeh koncih. Epoksidni obroč je zelo reaktivna skupina, s katero lahko CMC tvori etrsko vez. Reakcije zamreževanja celuloznih derivatov s pomočjo EGDE se izvajajo v vodni raztopini NaOH. Tako sintetizirani hidrogeli so v uporabi predvsem v medicinskih aplikacijah. Z EGDE zamrežen NaCMC hidrogel omogoča nadzorovano sproščanje nesteroidnega protivnetnega zdravila (natrijev diklofenak) v telesu [32]. EGDE se največkrat sicer uporablja pri zamreževanju kolagena in gelatina.

Strukturo celuloznega derivata lahko zamrežimo tudi s krajšim zamreževalnim reagentom kot na primer epiklorohidrinom [33], ki je bazično kataliziran zamreževalni reagent in se pogosto uporablja za zamreževanje ogljikovih hidratov in polisaharidov [34]. Tako sintetizirane hidrogela so uporabili za vezavo ionov težkih kovin (na primer  $Pb^{2+}$ ,  $Ni^{2+}$ ,  $Cu^{2+}$ ) in posledično za čiščenje odpadnih vod [35]. Tovrstni



Slika 9: Zamrežena struktura CMC s citronsko kislino in polietilen glikolom. / Figure 9: CMC cross-linked structure with citric acid and polyethylene glycol.



Slika 8: CMC-hidrogel, zamrežen s citronsko kislino. / Figure 8: CMC-hydrogel cross-linked with citric acid.

hidrogeli absorbirajo bistveno več vode kot zamreženi z EGDE.

Poleg omenjenega v strokovni literaturi zasledimo možnost zamreževanja celuloznih derivatov HEC in NaCMC s pomočjo divinil sulfona [36], [37]. Ta spada med bolj pogosto uporabljene zamreževalne reagente predvsem zaradi svoje reaktivnosti, stabilnosti, vodotopnosti in cene. Uporablja se pri široki paleti materialov, ki jih zamrežujemo, še zlasti naravnih polisaharidov (celuloza, dekstran, agaroz in hialuronska kislina). Tako zamreženi hidrogeli so v uporabi predvsem v aplikacijah, povezanih z nadzorovanim sproščanjem zdravil v telesu, biokompatibilnimi materiali za biomedicinske aplikacije in kromatografskih aplikacijah [38]. V glavnem gre za aplikacije, pri katerih si ne želimo zelo visoke stopnje absorpcije.

Pri zamreževanju CMC se uporabljajo naravne polikarboksilne kisline (na primer citronsko kislina) (Slika 8). Zaradi svoje biorazgradljivosti in netoksičnosti pa tovrstni CMC-hidrogeli predstavljajo velik potencial za uporabo v številnih aplikacijah. Z zamreževalnimi reagenti na osnovi polikarboksilnih kislin pogosto zamrežujemo tudi mešanico celuloznih derivatov, še zlasti HEC in NaCMC. Hidrogelom na osnovi omenjene mešanice se stopnja absorpcije vode bistveno poveča v primerjavi s klasičnimi CMC-hidrogeli [40].

Izkaže se, da je CMC-hidrogel mogoče še dodatno modificirati, in sicer z uporabo tako imenovanih mrežnih modifikatorjev (polietilen glikol ali polivinil alkohol), ki se dodajo med sintezo (Slika 9). Nastala struktura je značilna za tako imenovane hibridne polimerne hidrogela.

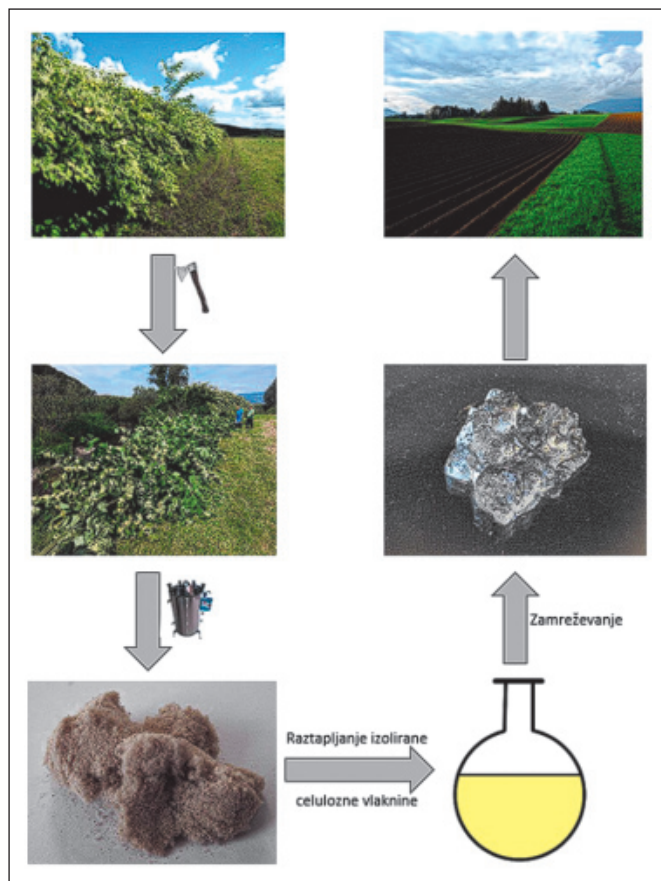
## 1.5.2 Hidrogeli na osnovi nativne celuloze

Hidrogeli na osnovi nativne celuloze omogočajo neposredno pretvorbo celuloze v hidrogel brez njene predhodne modifikacije in s tem hitrejšo kroženje v naravi (Slika 10).

## 1.5.3 Raztapljanje celuloze

Slaba topnost celuloze predstavlja glavno oviro za njeno pretvorbo. V vodnem mediju, v katerem po navadi poteka sinteza hidrogelov, ni topna. Zato je v primeru tovrstne sinteze nujna uporaba ustreznega medija za raztapljanje celuloze, ki je lahko na vodni osnovi ali na osnovi organskega topila (Tabela 2) [41]. Kot je razvidno iz Tabele 2, med vodna topila uvrščamo predvsem vodne raztopine anorganskih soli [41]. Med vodnimi mediji je najbolj priljubljen medij sestavljen iz destilirane vode in natrijevega hidroksida ob prisotnosti sečnine oziroma tiosečnine [42]. Medij s tako sestavo predstavlja koncept »zelenega« raztapljanja celulozne vlaknine [43].

Najpogosteje uporabljen sistem za raztapljanje celuloze med organskimi mediji je raztopina DMAC/LiCl [45]. Tega se velikokrat nadomešča z medijem, ki je sestavljen iz LiCl in *N*-metil-2-pirolidona (NMP) [46], čeprav sta oba topila problematična s stališča toksičnosti. Precej pogosto je v uporabi tudi zmes DMSO/TBAF, v kateri ima osrednjo vlogo negativno nabit fluoridni ion. Ta igra vlogo akceptorja vodikovih vezi, pri čemer pride do podrtja celulozne strukture, ki bazira na mo-



Slika 10: Od odpadne biomase do okolju prijaznih hidrogelov / Figure 10: From waste biomass to environmentally friendly hydrogels.

čnih vodikovih vezev in posledično njenega raztapljanja [47]. Zelo priročen medij za raztapljanje celulozne vlaknine predstavljajo ionske tekočine, v katerih pride velikokrat do razgradnje celulozne verige na krajše celulozne enote oziroma celo do glukoze. Poleg omenjenega se pogosto pri raztapljanju celulozne vlaknine uporablja *N*-metilmorfolin-*N*-oksid (NMMO), ki omogoča nastanek regenerirane celulozne vlaknine, filmov, embalaž za prehrano in membran, brez sočasne tvorbe nevarnih stranskih proizvodov v celulozni raztopini.

Za razliko od reakcij na celuloznih derivatih, ki potekajo večinoma pri sobnih pogojih, potekajo reakcije zamreževanja na nesubstituirani celulozi med  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$  in  $150\text{ }^{\circ}\text{C}$ , kar je predvsem posledica kompleksnih pogojev, ki jih je treba doseči ob raztapljanju celuloze.

Tako kot celulozne derivate lahko tudi celulozo zamrežimo z epiklorhidrinom. Potek reakcije zamreževanja s tovrstnim zamreževalnim reagentom je precej podoben sistemu pri celuloznih derivatih, razlika je le v dodatnem koraku raztapljanja celuloze.

Poleg omenjenega se izvaja zamreževanje celuloze tudi z zamreževalnim reagentom 1,2,3,4-butanetetrakarboksilni dianhidrid (BTCA) (Tabela 3). Gre za molekulo, ki ima v svoji strukturi dva ciklična kislinska anhidrida, zato hitro reagira z določeno funkcionalno skupino [48].

Vrsta medija	Primeri medijev
vodni mediji	alkalna vodna raztopina (NaOH/sečnina, NaOH/tiosečnina/sečnina)
	anorganski kovinski kompleksi ( $[\text{Cd}(\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2)_3](\text{OH})_2$ , $[\text{Ni}(\text{NH}_3)_6](\text{OH})_2$ , $[\text{Cu}(\text{NH}_3)_4](\text{OH})_2$ )
	koncentrirane raztopine anorganskih soli ( $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ , $\text{LiCl} \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ , $\text{LiCO}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ , $\text{ZnCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ )
	kisle vodne raztopine (klorovodikova kislina, fosforjeva kislina, raztopina mešanih kislin)
nevodni mediji	<i>N,N</i> -dimetilacet amid/litijev klorid (DMAC/LiCl)
	DMSO/TBAF
	<i>N</i> -metilmorfolin- <i>N</i> -oksid (NMMO)
	ionske tekočine (na osnovi imidazolijevih, piridinijevih, amonijevih in fosfonijevih ionov)

Tabela 2: Primeri medijev za raztapljanje celulozne vlaknine [44] / Table 2: Examples of aqueous and non-aqueous media for dissolving cellulose fibre [44]

Tip reakcije	Zamreževalni reagent	Struktura zamreževalnega reagenta	Absorpcija vode [g/g hidrogela]
eterifikacija	1, 2, 3, 4-butanetetrakarboksilni dianhidrid (BTCA)		308 [48]
	sukcinski anhidrid (SA)		350 [49]
	akrilni klorid		125 [50]

Tabela 3: Pregled zamreževalnih reagentov za celulozne materiale [39] / Table 3: Overview of cross-linking reagents for cellulosic materials [39]

Omenjena kislinska anhidrida se pri reakciji s celulozo odpreta, pri čemer nastaneta prosti karboksilatni skupini, ki nadalje zreagirata s hidroksilno skupino na celulozi. Za uspešen potek reakcije je treba reakcijski mešanici dodati katalizator DMAP. Tako sintetizirani hidrogeli omogočajo absorpcijo dokaj velike količine vode in posledično uporabnost pri številnih aplikacijah.

Celulozne hidrogelne s podobno sintezno potjo in podobnimi lastnostmi kot ravnokar opisani je možno sintetizirati tudi v primeru uporabe sukcinjskega anhidrida kot zamreževalnega reagenta [49]. Glede na obravnavano literaturo imajo tako dobljeni hidrogeli dobre lastnosti, vendar je njihova absorptivnost vode nekoliko nižja od tiste, ki jo zasledimo pri komercialnih hidrogelih ali hidrogelih na osnovi celuloznih derivatov. Absorpcijske lastnosti so sicer primerljive tistim, kakršne dobio v primeru zamreževanja z BTCA.

Precej pogosta je uporaba glutaraldehida, ki se v procesu zamreževanja uporablja predvsem zaradi njegove enostavne uporabe, nizke cene, visoke reaktivnosti, visoke topnosti v vodnih raztopinah, nizke toksičnosti in dovolj velike zamreževalne učinkovitosti [51].

Predstavljeni načini zamreževanja celuloze temeljijo na reakcijah etrenja oziroma estrenja. Celulozo lahko pretvorimo tudi v celulozni akrilat, ki ga z radikalsko polimerizacijo nato zamrežimo. Zaradi specifičnih lastnosti akril klorida je treba tovrstne sinteze izvajati v povsem brezvodnem mediju [52].

Večina od predstavljenih zamreževalnih reagentov ni biokompatibilnih in razgradljivih. Še več, nekateri so celo toksični. Prav zaradi tega se tudi pri zamreževanju celuloze vedno bolj stremi k uporabi naravnih, netoksičnih in razgradljivih reagentov. V strokovni literaturi je moč zaslediti predvsem reakcije vezave dikarboksilne kisline na celulozno verigo (na primer citronsko kislino), ne pa reakcije zamreževanja te. V laboratoriju raziskujemo sintezo celuloznih hidrogelov neposredno iz celuloze z naravnimi dikarboksilnimi kislinami, saj imamo na ta način možnosti sinteze zanimivih hidrogelov iz naravnih molekul.

#### Literatura

[1] ScienceDirect: <https://www.sciencedirect.com/search?q=Cellulose%20hydrogels> (uporabljeno 25. 3. 2023).

[2] Bahram, M.; Mohseni, N.; Moghtader, M.: An Introduction to Hydrogels and Some Recent Applications. V: Emerging Concepts in



- Analysis and Applications of Hydrogels: S. B. Majee (ur.), Intechopen **2016**.
- [3] Besarab, S.: Artificial extracellular hydrogel matrix for treatment of myocardial infarction. **2021**.
- [4] Mantha, S.; Pillai, S.; Khayambashi, P.; Upadhyay, A.; Zhang, Y.; Tao, O.; Pham, H. M.; Tran, S. D.: Smart Hydrogels in Tissue Engineering and Regenerative Medicine. *Materials* **2019**, *12*, 3323.
- [5] Li, J.; Mooney, D. J.: Designing hydrogels for controlled drug delivery. *Nat. Rev. Mater.* **2016**, *1*, 16071.
- [6] Narayanaswamy, R.; Torchilin, V. P.: Hydrogels and Their Applications in Targeted Drug Delivery. *Molecules* **2019**, *24*, 1117–1150.
- [7] Urban, G. A.; Weiss, T.: Hydrogels for Biosensors. V: Hydrogel Sensors and Actuators: Engineering and Technology. G. Gerlach, K.-F. Arndt (ur.), Springer Berlin Heidelberg **2010**, str. 197–220.
- [8] Cui, X.; Lee, J.; Chen, W.: Eco-friendly and biodegradable cellulose hydrogels produced from low cost okara: towards non-toxic flexible electronics. *Sci. Rep.* **2019**, *9*, 18166.
- [9] Tavakoli, S.; Klar, A. S.: Advanced Hydrogels as Wound Dressings. *Biomolecules* **2020**, *10*, 1169.
- [10] <https://www.opsm.co.nz/contact-lenses-advice/tips> (uporabljeno 25. 3. 2023).
- [11] <https://www.rasayanika.com/2022/07/08/pharma-chemistry-job-vacancy-2022-pg-apply-online/> (uporabljeno 25. 3. 2023).
- [12] <https://www.ubuy.com.om/en/product/CYXYUA0-2cool-gear-cooling-vest-2xl-3xl-sizes-run-small-order-large> (uporabljeno 25. 3. 2023).
- [13] <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0928493116315223> (uporabljeno 25. 3. 2023).
- [14] <https://www.pinterest.com/pin/cleancoreasafetycore--348747564895251896/> (uporabljeno 25. 3. 2023).
- [15] <https://familyrated.com/item/pampers-baby-dry-diapers/?rating=1&page=4> (uporabljeno 25. 3. 2023).
- [16] <https://familyrated.com/item/pampers-baby-dry-diapers/?rating=1&page=4> (uporabljeno 25. 3. 2023).
- [17] Kanikireddy, V.; Varaprasad, K.; Jayaramudu, T.; Karthikeyan, C.; Sadiku, R.: Carboxymethyl cellulose-based materials for infection control and wound healing: A review. *Int. J. Biol. Macromol.* **2020**, *164*.
- [18] Zhang, J.; Qian, S.; Chen, L.; Wu, M.; Cai, Y.; Mou, X.; Feng, J.: Antifouling and antibacterial zwitterionic hydrogels as soft contact lens against ocular bacterial infections. *Eur. Polym. J.*, **2022**, *167*, 111037.
- [19] Narjary, B.; Aggarwal, P.; Kumar, S.; Meena, M.: Significance of hydrogel and its application in agriculture. *Indian farming* **2013**, *62*, 15–17.
- [20] Guilherme, M. R.; Aouada, F. A.; Fajardo, A. R.; Martins, A. F.; Paulino, A. T.; Davi, M. F. T.; Rubira, A. F.; Muniz, E. C.: Superabsorbent hydrogels based on polysaccharides for application in agriculture as soil conditioner and nutrient carrier: A review. *Eur. Polym. J.*, **2015**, *72*, 365–385.
- [21] Wang, X.; Hu, H.; Yang, Z.; He, L.; Kong, Y.; Fei, B.; Xin, J.: Smart hydrogel-functionalized textile system with moisture management property for skin application. *Smart Mater. Struct.* **2014**, *23*, 125027.
- [22] Ullah, F.; Othman, M. B. H.; Javed, F.; Ahmad, Z.; Akil, H. M.: Classification, processing and application of hydrogels: A review. *Mater. Sci. Eng.* **2015**, *57*, 414–433.
- [23] Singh, S. K.; Dhyani, A.; Juyal, D. S.: Hydrogel: Preparation, Characterization and Applications. *J. Pharm. Innov.* **2017**, *6*, 25–32.
- [24] Catoira, M. C.; Fusaro, L.; Di Francesco, D.; Ramella, M.; Boccafroschi, F.: Overview of natural hydrogels for regenerative medicine applications. *J. Mater. Sci.: Mater. Med.* **2019**, *30*, 115.
- [25] Varghese, S. A.; Rangappa, S. M.; Siengchin, S.; Parameswaranpillai, J.: Natural polymers and the hydrogels prepared from them. V: Hydrogels Based on Natural Polymers: Y. Chen (ur.), Elsevier **2020**, str. 17–47.
- [26] Mohamady Ghobashy, M.: The application of natural polymer-based hydrogels for agriculture. V: Hydrogels Based on Natural Polymers: Y. Chen (ur.), Elsevier **2020**, str. 329–356.
- [27] Zhang, H.; Zhang, F.; Yuan, R.: Applications of natural polymer-based hydrogels in the food industry. V: Hydrogels Based on Natural Polymers. Y. Chen (ur.), Elsevier **2020**, str. 357–410.
- [28] Ho, T. C.; Chang, C. C.; Chan, H. P.; Chung, T. W.; Shu, C. W.; Chuang, K. P.; Duh, T. H.; Yang, M. H.; Tyan, Y. C.: Hydrogels: Properties and Applications in Biomedicine. *Molecules* **2022**, *27*, 2902.
- [29] Jabbari, E.: Challenges for Natural Hydrogels in Tissue Engineering. *Gels* **2019**, *5*, 30.
- [30] Bashari, A.; Rohani, A.; Shakeri, M.: Cellulose-based hydrogels for personal care products. *Polym. Adv. Technol.* **2018**, *29*, 2853–2867.
- [31] Curvello, R.; Raghuvanshi, V. S.; Garnier, G.: Engineering nanocellulose hydrogels for biomedical applications. *Adv. Colloid Interface Sci.* **2019**, *267*, 47–61.
- [32] Rodríguez, R.; Alvarez-Lorenzo, C.; Concheiro, A.: Cationic cellulose hydrogels: Kinetics of the cross-linking process and characterization as pH/ion-sensitive drug delivery systems. *J. Control Release* **2003**, *86*, 253–265.
- [33] Alam, M. N.; Islam, M. S.; Christopher, L. P.: Sustainable Production of Cellulose-Based Hydrogels with Superb Absorbing Potential in Physiological Saline. *ACS Omega* **2019**, *4*, 9419–9426.
- [34] Zhou, J.; Chang, C.; Zhang, R.; Zhang, L.: Hydrogels prepared from unsubstituted cellulose in NaOH/urea aqueous solution. *Macromol. Biosci.* **2007**, *7*, 804–809.
- [35] Yang, S. P.; Fu, S. Y.; Liu, H.; Zhou, Y.M.; Li, X. Y.: Hydrogel Beads Based on Carboxymethyl Cellulose for Removal Heavy Metal Ions. *J. Appl. Polym. Sci.* **2011**, *119*, 1204–1210.
- [36] Lu, X.; Hu, Z.; Gao, J.: Synthesis and Light Scattering Study of Hydroxypropyl Cellulose Microgels. *Macromolecules* **2000**, *33*, 8698–8702.
- [37] Astrini, N.; Anah, L.; Haryono, A.: Crosslinking Parameter on the Preparation of Cellulose Based Hydrogel with Divinylsulfone. *Procedia Chem.* **2012**, *4*, 275–281.
- [38] Morales-Sanfrutos, J.; Lopez-Jaramillo, F.J.; Elremailly, M.A.; Hernández-Mateo, F.; Santoyo-Gonzalez, F.: Divinyl sulfone cross-linked cyclodextrin-based polymeric materials: synthesis and applications as sorbents and encapsulating agents. *Molecules* **2015**, *20*, 3565–3581.
- [39] Shen, X.; Shamshina, J.; Berton, P.; Gurau, G.; Rogers, R.: Hydrogels Based on Cellulose and Chitin: Fabrication, Properties, and Applications. *Green Chem.* **2015**, *18*, 53–75.
- [40] Seki, Y.; Altinisik, A.; Demircioglu, B.a.; Tetik, C.: Carboxymethylcellulose (CMC)-hydroxyethylcellulose (HEC) based hydrogels: Synthesis and characterization. *Cellulose* **2014**, *21*, 1689–1698.
- [41] Olsson, C.; Westman, G.: Cellulose (Fundamental Aspects): Direct Dissolution of Cellulose: Background, Means and Applications. T. G. M. Van de Ven (ur.), IntechOpen **2013**, 143–177.
- [42] Walters, M.; Mando, A.; Reichert, W.; West, C.; West, K.; Rabideau, B.: The role of urea in the solubility of cellulose in aqueous quaternary ammonium hydroxide. *RCS Adv.* **2020**, *10*, 5919–5929.
- [43] Luo, X.; Zhang, L.: New solvents and functional materials prepared from cellulose solutions in alkali/urea aqueous system. *Food Res. Int.* **2013**, *52*, 387–400.
- [44] Hočvar, J.: Sinteza in karakterizacija hidrogelov, sintetiziranih iz celuloze (magistrsko delo). **2022**.
- [45] Zhang, C.; Liu, R.; Xiang, J.; Kang, H.; Liu, Z.; Huang, Y.: Dissolution Mechanism of Cellulose in N,N-Dimethylacetamide/Lithium Chloride: Revisiting through Molecular Interactions. *J. Phys. Chem. B* **2014**, *118*, 9507–9514.
- [46] Zeng, W.; Li, B.; Li, H.; Li, W.; Jin, H.; Li, Y.: Mass produced NaA zeolite membranes for pervaporative recycling of spent N-Methyl-2-Pyrrolidone in the manufacturing process for lithium-ion battery. *Sep. Purif. Technol.* **2019**, *228*, 115741.
- [47] Östlund, Å.; Lundberg, D.; Nordstierna, L.; Holmberg, K.; Nydén, M.: Dissolution and Gelation of Cellulose in TBAF/DMSO Solutions: The Roles of Fluoride Ions and Water. *Biomacromolecules* **2009**, *10*, 2401–2407.
- [48] Kono, H.; Fujita, S.: Biodegradable superabsorbent hydrogels derived from cellulose by esterification crosslinking with 1,2,3,4-butanetetracarboxylic dianhydride. *Carbohydr. Polym.* **2012**, *87*, 2582–2588.
- [49] Yoshimura, T.; Matsuo, K.; Fujioka, R.: Novel biodegradable superabsorbent hydrogels derived from cotton cellulose and succinic anhydride: Synthesis and characterization. *J. Appl. Polym. Sci.* **2006**, *99*, 3251–3256.
- [50] Chaiyasat, A.; Jeananai, S.; Christopher, L. P.; Alam, M. N.: Novel superabsorbent materials from bacterial cellulose. *Polym. Int.* **2018**, *68*, 102–109.
- [51] Zainal, S. H.; Mohd, N. H.; Suhaili, N.; Anuar, F. H.; Lazim, A. M.; Othaman, R.: Preparation of cellulose-based hydrogel: a review. *J. Mater. Res. Technol.* **2021**, *10*, 935–952.
- [52] Qian, Y.-q.; Han, N.; Bo, Y.-w.; Tan, L.-l.; Zhang, L.-f.; Zhang, X.-x.: Homogeneous synthesis of cellulose acrylate-g-poly (n-alkyl acrylate) solid-solid phase change materials via free radical polymerization. *Carbohydr. Polym.* **2018**, *193*, 129–136.