

Tamara Erceg^{1*}, Aysa Aroguz², Sanja Rackov¹,
Jelena Pavličević¹, Vesna Teofilović¹, Nevena Vukić¹,
Jaroslava Budinski-Simendić¹

¹Univerzitet u Novom Sadu, Tehnološki fakultet, Novi Sad, Srbija

²Univerzitet u Istanbulu, Fakultet za inženjerstvo, Istanbul, Turska

Pregledni rad

ISSN 0351-9465, E-ISSN 2466-2585

UDC: 541.182.64.043(n)

doi: 10.5937/ZasMat1803327E



Zastita Materijala 59 (3)
327 - 337 (2018)

Pregled metoda dobijanja alginatnih hidrogelova i nanovlakana primenom tehnike elektrospininga

IZVOD

Alginati su anjonski polisaharidi, koji su zahvaljujući svojoj biokompatibilnosti, biorazgradivosti i lakoći obrazovanja hidrogelova našli brojne primene, pre svega, u biomedicini, sistemima za prečišćavanje vode, apsorpcionim i adsorpcionim sistemima. Jonsko ili kovalentno umrežavanje alginata je gotovo neizostavan korak u postupku pripreme materijala na osnovu njih. Hidrogelovi dobijeni umrežavanjem natrijum-alginata imaju loša mehanička svojstva koja se mogu prevazići kombinovanjem sa drugim umreženim polimerima i/ili neorganskim nanočesticama. Ovaj rad daje pregled svojstava alginata, metoda njihovog želiranja, dobijanja hibridnih hidrogelova, nanovlakana i kompozitnih materijala na osnovu njih.

Ključne reči: alginati, hidrogel, polimerne mreže, elektrospining, hibridni materijal.

1. UVOD

Intenzivna primena fosilnih goriva kao primarnih izvora energije i sirovina za dobijanje polimernih materijala započeta je u XIX veku. Preterana upotreba neobnovljivih izvora energije uzrokovala je koliko je i pratila tehnološki napredak na globalnom nivou, dovodeći do drastičnog smanjenja njihovih rezervi praćenog velikim zagađenjem životne sredine. Suočavanje sa ekonomskim i ekološkim posledicama velike zastupljenosti fosilnih goriva, navela je naučnu javnost da pristupi rešavanju ovog problema primenom principa *zelene hemije* i *hemije životne sredine*, koje se susreću u oblasti dobijanja i primene biopolimera, pre svega onih koji se direktno ekstrahuju iz prirodnih izvora kao što su proteini i polisaharidi.

Kompletan životni ciklus ovih makromolekula, počevši od njihovog dobijanja, do krajnje primene i odlaganja, smešten je u ekološke okvire. Njihova primena ne samo da izuzima pojavu bilo kakvih štetnih emisija, već se može usmeriti na otklanjanje istih. Ono što im daje preimućstvo nad konvencionalnim polimerima u određenim poljima jeste biorazgradivost i biokompatibilnost, ali i afinitet prema vodi i ekološki prihvatljivim rastvaračima, čime se

smanjuje upotreba štetnih i skupih organskih rastvarača. Međutim, loša mehanička svojstva i nemogućnost projektovanja svojstava za specijalne namene samo su neki od nedostataka prirodnih makromolekula, koji onemogućavaju njihovu masovnu primenu. Zato se velika pažnja posvećuje pronalaženju metoda poboljšanja performansi biopolimera kako bi se oni učinili konkurentnijim konvencionalnim polimerima, odnosno, kako bi se modifikacijom njihove hemijske strukture i primenom savremenih tehnika prerade dobili materijali primenjivi u onim oblastima gde su se konvencionalni polimeri pokazali nedovoljno adekvatnim.

U polju biomedicine, mogućnost degradacije prirodnih makromolekula u fiziološke metabolite ih čini odličnim kandidatima za širok spektar primene, pre svega u ciljanoj isporuci lekova i regenerativnoj medicini. Mogućnost obrazovanja fizičkih i hemijskih hidrogelova različitog stepena umreženja, različite strukture polimerne mreže i naelektrisanja, daje im mogućnost široke primene. Hidrogelovi predstavljaju dvokomponentne sisteme kod kojih jednu komponentu čini trodimenzionalna polimerna mreža, a drugu voda, odnosno, fluid inkorporiran u pore mreže i vezan za njene hidrofilne grupe. Ove polimerne mreže u kontaktu sa vodom bubre, zbog svoje hidrofilne prirode, međutim, zbog prisustva poprečnih veza i elastičnog karaktera mreže odupiru se rastvaranju. Veliki značaj imaju hidrogelovi koji pokazuju promene u bubrenju, zapremini, mehaničkim svojstvima, kao odgovor na spoljne

*Autor za korespondenciju: Tamara Erceg

E-mail: tamara.erceg@uns.ac.rs

Rad primljen: 31. 10. 2017.

Rad prihvaćen: 12. 02. 2018.

Rad je dostupan na sajtu: www.idk.org.rs/casopis

stimulanse kao što su pH, jonska jačina, temperatura, električno polje, svetlost. To su pametni gelovi koji su našli brojne primene. Meka priroda i prisustvo naelektrisanja čine hidrogelove pogodnim za primenu u inženjerstvu tkiva, a sposobnost apsorbovanja vode i jona čine ih pogodnim za primenu u sistemima za prečišćavanje vode i različitim formulacijama koje zahtevaju apsorptivni karakter proizvoda, a tiču se oblasti poljoprivrede medicine, kozmetike. Među biopolimerima, polisaharidi se izdvajaju svojim izvanrednim svojstvima što ih čini polimerima sa najdužom istorijom upotrebe.

Polisaharidi, imaju definisanu hemijsku strukturu, odnosno, utvrđenu ponavljajuću strukturnu jedinicu, za razliku od drugih prirodnih makromolekula, što ih čini podložnijim za projektovanje svojstava i dizajniranje materijala na osnovu njih. Naročito je značajna njihova primena za dobijanje hidrogelova osetljivih na spoljne stimulanse, koji su poslednjih pet decenija u samom fokusu naučne javnosti. Široka dostupnost i sposobnost građenja pH-oseljivih hidrogelova učinila je alginata izuzetno važnom porodicom polisaharida.

2. STRUKTURA ALGINATA

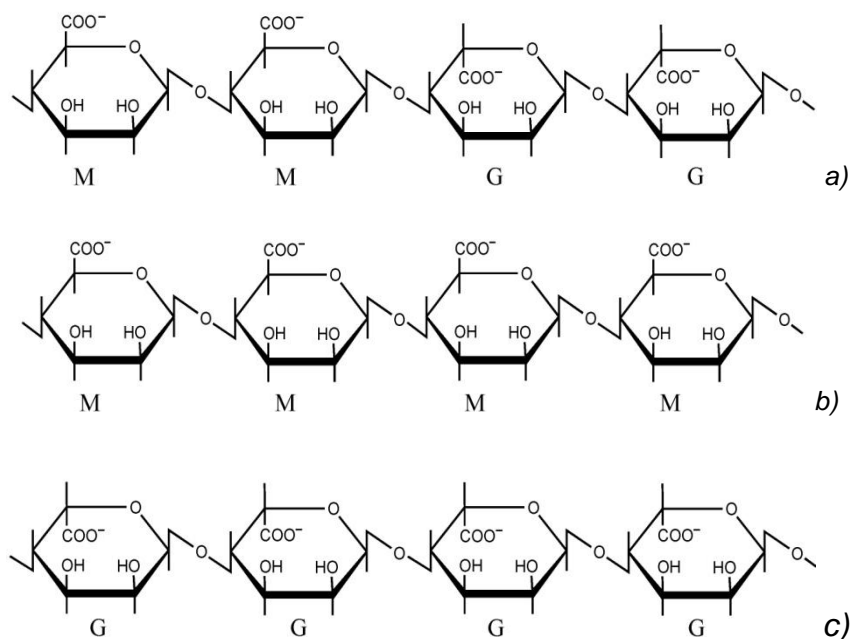
Alginati su linearni anjonski polisaharidi koji se dobijaju iz smeđih morskih algi. To je najšire rasprostranjen biosintetisani materijal [1]. Predmet je velikog broja istraživanja i primenjuje se u različite svrhe zbog svoje biokompatibilnosti, niske toksičnosti, relativno niske cene i mogućnosti formiranja hidrogelova na jednostavan način, dodatkom dvovalentnih ili trovalentnih katjona (poput jona kalcijuma) ili posredstvom drugih agenasa. U cilju poboljšanja mehaničkih svojstava i svojstava bubrenja na odgovarajućoj pH vrednosti, alginati se kombinuju sa drugim polimerima gradeći hibridne hidrogelove i sisteme kao što su penetrirajuće i semi-interpenetrirajuće polimerne mreže. Mehanička svojstva im se mogu poboljšati i formiranjem nanokompozita.

Strukturna sličnost alginatnih hidrogelova sa ekstracelularnim matriksom živih tkiva omogućava široku primenu u zarastanju rana, isporuci bioaktivnih supstanci malih dimenzija, transplantaciji ćelija. Alginatne obloge za rane održavaju fiziološki vlažno mikrokruženje, smanjuju bakterijsku aktivnost na ozleđenoj površini i olakšavaju zarastanje rana. Molekuli aktivnih komponenti se mogu kontrolisano i ciljano ispuštati posredstvom alginatnih hidrogelova u zavisnosti od upotrebljenog umreživača i načina umrežavanja. Prednost ovih hidrogelova je i što se mogu uneti oralno ili upotrebiti na minimalno invazivan način po ljudski organizam. Alginatni gelovi pokazuju potencijal za transplantaciju ćelija u inženjerstvu tkiva; sa tog aspekta hidrogelovi se mogu koristiti za isporuku ćelija na željenom mestu, obezbeđujući prostor za formira-

nje novog tkiva i kontrolišući strukturu i funkciju nastalog tkiva [2]. Anjonski karakter, hidrofilna priroda, velika apsorptivna moć i mogućnost modifikacije iste kombinovanjem sa drugim materijalima, daje mogućnost primene alginata u sistemima za prečišćavanje vode.

Komercijalno dostupni alginati se dobijaju ekstrakcijom iz smeđih algi (*Phaeophyceae*), uključujući *Laminaria hyperborea*, *Laminaria digitata*, *Laminaria japonica*, *Ascophyllum nodosum* i *Macrocystis pyrifera*, tretiranjem alkalnim vodenim rastvorom, najčešće natrijum hidroksida (NaOH). Ekstrakt se filtrira, potom dodaje natrijum ili kalcijum hlorid (NaCl ili CaCl₂) kako bi se alginat istaložio. Dobijena alginatna so se može tretiranjem razblaženom hlorovodoničnom kiselinom konvertovati u alginatnu kiselinu. Nakon daljeg prečišćavanja i konverzije nastaje vodorastvorni praškasti natrijum alginat sa sadržajem alginata 22-30%, ukoliko je dobijen iz *A. nodosum* i 25-44% iz *L. Digitata* [3]. Alginati dobijeni bakterijskom biosintezom mogu imati bolje definisanu hemijsku strukturu i fizička svojstva u odnosu na one dobijene iz morskih algi. Bakterijsku aktivnost mogu vršiti *Azotobacter* i *Pseudomonas* za dobijanje alginata. Alginati se sastoje od blokova (1-4)-β-D-manuronske kiseline (M) i α-L-guluronske kiseline (G) [4]. Blokovi su sastavljeni od uzastopno vezanih jedinica (GGGGG), uzastopno vezanih jedinica (MMMMM) ili naizmenično vezanih jedinica (GMGMGM), što je prikazano na slici 1. Alginati ekstrahovani iz različitih izvora se razlikuju u sadržaju gradivnih jedinica kao i u dužini svakog bloka, a trenutno se proizvodi 20 različitih vrsta alginata. Pretpostavlja se da samo G-blokovi alginata učestvuju u intermolekulskom umrežavanju sa dvovalentnim kalcijumom prilikom čega se formira hidrogel. Sastav (odnos M/G), sekvenca, dužina G-bloka i molekulska masa su kritični faktori koji utiču na fizička svojstva alginata i rezultujućeg hidrogela. Mehanička svojstva alginatnih gelova se obično poboljšavaju povećanjem dužine G-bloka i molekulske mase [5].

Molekulska masa komercijalno dostupnih natrijumovih soli alginata se kreće u opsegu od 32.000 do 400.000 g/mol. Alginati ekstrahovani iz različitih izvora međusobno se razlikuju u sadržaju M i G ostataka kao i u dužini svakog bloka. Sama alginatna kiselina se ne rastvara u vodi i organskim rastvaračima, ali se njene jednovalentne soli i estri rastvaraju dajući stabilne, viskozne rastvore [6]. Rastvorljivost alginata zavisi od pH vrednosti rastvora (smanjuje se ispod pK_a vrednosti koja je u opsegu od 3,8 do 3,65), jonske jačine i koncentracije polivalentnih jona koji dovode do želiranja [7]. Pored molekulske mase, sposobnost alginata da formiraju viskozne rastvore zavisi od koncentracije, pH vrednosti (maksimum se dostiže pri pH 3,0-3,5), temperature i prisustva dvovalentnih jona [8].



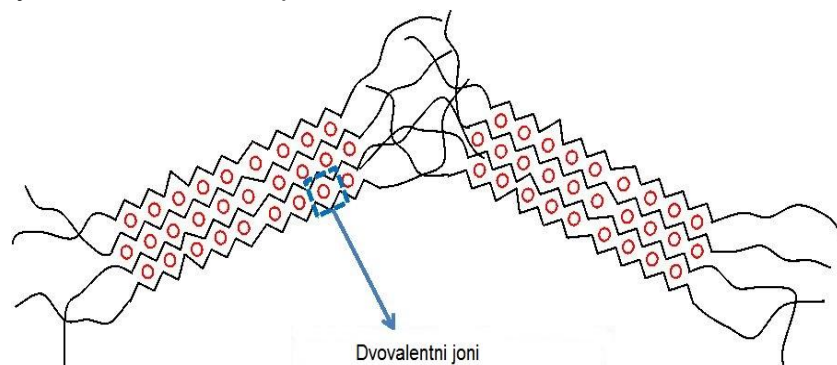
Slika 1. Hemijska struktura: a) naizmenično vezanih blokova manuronske (M) i guluronske (G) kiseline, b) uzastopno vezanih jedinica manuronske kiseline i c) uzastopno vezanih jedinica guluronske kiseline (G)

Figure 1. Chemical structure: a) alternately bound blocks of mannuronic (M) and guluronic (G) acids, b) sequentially bound mannuronic acid and c) sequentially bound units of guluronic acid

2.1. Dobijanje alginatnih hidrogelova

Najčešće primenjivan način pripreme alginatnih hidrogelova iz vodenih rastvora jeste kombinacija alginata sa dvovalentnim katjonima koji imaju funkciju umrežavajućeg agensa. Do želiranja dolazi umetanjem dvovalentnih (ili trovalentnih) jona između blokova G monomera, te formiranjem jonskih mostova. Između M blokova i dvovalentnih katjona obrazuju se veze nedovoljne jačine. Jon kalcijuma je najčešće korišćen za ovakav vid umrežavanja, pa je s tim u vezi kalcijum hlorid

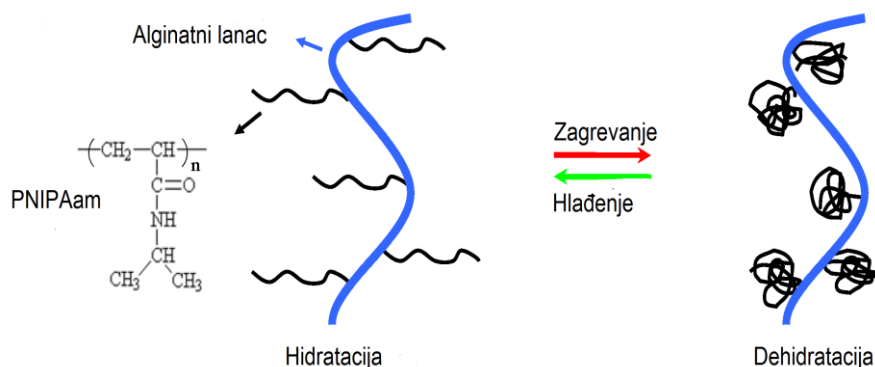
(CaCl₂) najbolji izbor za postizanje istog [9]. Brzina želiranja je velika i teško ju je kontrolisati zbog velike rastvorljivosti CaCl₂, pa se umesto njega mogu koristiti kalcijum sulfat (CaSO₄) i kalcijum karbonat (CaCO₃). Na ovaj način se dobijaju fizički hidrogelovi loših mehaničkih svojstava i slabe dimenzione stabilnosti, koji lako mogu da otpuste katjone u fiziološkom medijumu, što ograničava njihovu primenu [10]. Na slici 2 je dat šematski prikaz fizičkog hidrogela dobijenog jonskim umrežavanjem.



Slika 2. Jonski umrežen hidrogel [11]
Figure 2. Ionically crosslinked hydrogel [11]

Promena faza s promenom temperature se može primeniti za formiranje hidrogelova, budući da želiranje može da bude izazvano povećanjem temperature iznad *niže kritične temperature* rastvora. Glavni mehanizam separacije faza jeste termički inicirano oslobađanje molekula vode veza-

nih za hidrofilne grupe, koje se dešava pri dostizanju date kritične temperature, što rezultuje u povećanju inter- i intramolekulskih interakcija hidrofobnih grupa. Ovakav način formiranja hidrogelova karakterističan je za poli(N-izopropilakrilamid) ili PNIPAm (slika 3).

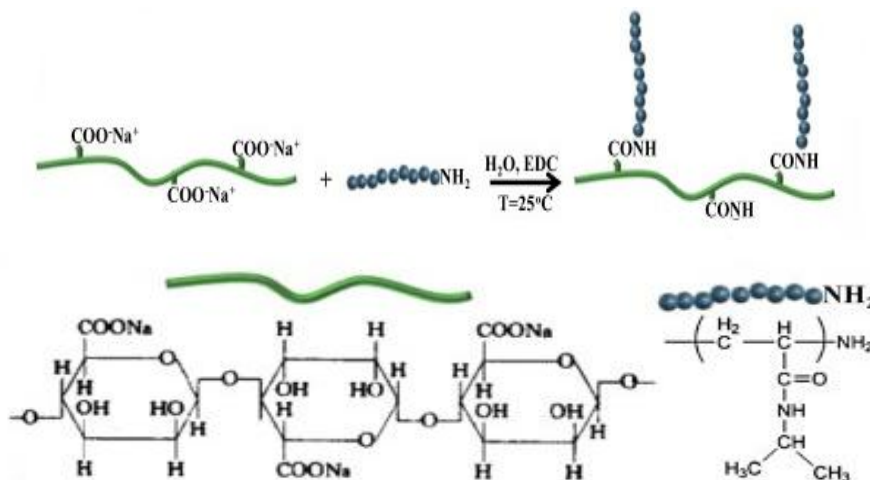


Slika 3. Uticaj temperature na formiranje PNIPAm-g-alginatnog hidrogela [12]

Figure 3. Temperature dependent formation of PNIPAm-g-alginate based hydrogel [12]

Temperaturna osetljivost alginatnih hidrogelova može se postići kalemljenjem PNIPAm na osnovni lanac koji čine alginati. Procedura se sastoji iz sinteze PNIPAm sa amino grupama na kraju

lanca koje su sposobne da reaguju sa karboksilnim grupama alginata [13,14], primenom 1-etil-3-(3'-dimetilamino) propil) karbodiimid hidrohlorida (EDC) kao kuplujućeg agensa [15] (slika 4).



Slika 4. Metoda sinteze graft kopolimera na osnovu alginata [15]

Figure 4. Synthetic method for the preparation of alginate-based graft copolymers [15]

Prelazak iz sol u gel stanje na određenoj temperaturi kod alginatnih hidrogelova moguće je postići sintezom hibridnih hidrogelova sa blok kopolimerom polioksietilena i polioksipropilena, koji sam pokazuje temperaturno uslovljen sol-gel prelaz, pri čemu se želiranje postiže posredstvom dvovalentnog jona. Primenom ovoga principa dobijen je injektibilni hidrogel na osnovu ternarne blende natrijum-alginata, kopolimera POE/PEO i hijaluronske kiseline, koji je u prisustvu kalcijum sulfata (CaSO_4), pri određenom udelu sastavnih kompo-

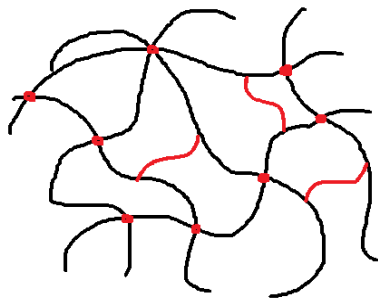
nenti pokazivao sol-gel prelaz u fiziološkim uslovi- ma (37°C , $\text{pH}=7,4$). Ovakvo *in situ* formiranje hidrogelova ima potencijal primene matrica za rast ćelija [16].

Hemijsko umrežavanje je široko ispitivano u nastojanju da se poboljšaju fizička svojstva gelova za različite primene uključujući i inženjerstvo tkiva. Kovalentni umreživači mogu biti toksični i neirzegovale hemikalije se nekad moraju odstraniti iz gelova. Prva ispitivanja o kovalentnom umrežavanju alginata su bila usmerena na poli (etilen glikol)

diamine različitih molekulskih masa kako bi se pripremili gelovi sa širokim rasponom mehaničkih svojstava. Pokazalo se da mehanička svojstva i bubrenje alginatnih hidrogelova mogu biti uspešno regulisana upotrebom različitih umreživača i kontrolom gustine umreženja. Hemija molekula umreživača takođe značajno utiče na bubrenje hidrogelova [17].

Alginatni hidrogelovi, kod kojih su hidroksilne grupe konvertovane u aldehidne, mogu da se umrežavaju putem agenasa koji sadrže amino grupe, gradeći Šifove baze. Umrežavanje oksidovanih alginata (koji sadrže aldehidne grupe) može da se vrši posredstvom biopolimera sa amino grupama, kao što su kolagen ili hitozan, pri čemu se dobijaju hidrogelovi pogodni za primenu u inženjerstvu tkiva.

Umrežavanje UV zracima posredstvom odgovarajućih fotoinicijatora je obećavajući način formiranja umreženih alginata, jer može da se izvede u blagim uslovima, čak i u direktnom kontaktu sa lekom ili ćelijama. Alginat modifikovan metakrilatom umrežen laserskim dejstvom u prisustvu eozina i trietanolamina daje fleksibilne hidrogelove. Ovi gelovi su se pokazali kao korisni za *in vivo* zaptivanje perforacije rožnjače [18]. Alternativni pristup fotoumrežavanju podrazumeva primenu polialilamina delimično modifikovanog α -fenoksicimildien acetilhidrom, koji dimerizuje pri izlaganju talasnim dužinama od oko 330 nm, pritom ne oslobađajući toksične proizvode reakcije umrežavanja [19]. Mehanička svojstva gelova formiranih na osnovu fotoosetljivog polialilamina i alginata značajno su unapređena primenom ovog načina umrežavanja [20]. Postupak tretiranja rastvora polimera primenom zračenja visoke energije može biti primenjen za dobijanje hibridnih hidrogelova na osnovu alginata. Primenom ovog postupka na rastvor alginata i nekog sintetskog polimera, kao što je poli(vinil pirolidon) (PVP) dobija se nova klasa materijala boljih mehaničkih svojstava i biokompatibilnosti nego što su same sastavne komponente [21].



Slika 5. Šematski prikaz kovalentne polimerne mreže (čvorovi mreže označeni su crvenom bojom)

Figure 5. Schematic representation of covalent polymer network (the junction points are marked as red)

U osnovi samog procesa radijacione sinteze hidrogelova jeste formiranje hidroksil radikala radiolozom molekula vode. Ovi radikali napadaju polimerne lance u vodenom rastvoru formirajući radikale polimera koji se međusobno kombinuju, što rezultuje formiranjem kovalentnih veza i umrežene strukture [22]. Na slici 5 dat je šematski prikaz kovalentne polimerne mreže.

2.2. Dobijanje alginatnih nanovlakana primenom elektrospininga

Elektrospining je metoda kod koje se primenjuje visok napon za naelektrisanje mlaza rastvora ili rastopa polimera koji izlazi iz kapilare. Pre stizanja do kolektora, rastvarač isparava iz mlaza ili mlaz očvršćava (ako je rastop u pitanju) i sakupljaju se međusobno povezana vlakna prečnika od 2 nm do nekoliko mikrometara. Ovaj proces nudi jedinstvene mogućnosti za proizvodnju novih prirodnih nanovlakana i struktura kontrolisane poroznosti. Koaksijalni elektrospining omogućuje dobijanje proizvoda koji se sastoje od jezgra i omotača. U ovom postupku sistem koncentrično postavljenih mlaznica omogućuje proizvodnju tzv. jezgro-omotač (*core-shell*) vlakana, uvođenjem rastvora bioaktivne komponente u unutrašnju kapilaru i rastvora komponente koja formira omotač nanovlakna u drugu kapilaru. Manjih pora i veće površine od običnih vlakana, uspešno se primenjuju u raznim oblastima. Ova nanovlakna nude određene prednosti kao što su ekstremno visok odnos površina-zapremine, podesiva poroznost, prilagodljivost u skladu sa širokim opsegom veličina i oblika i mogućnost kontrole strukture u cilju postizanja željenih rezultata [23]. Ovom tehnikom se može obraditi širok spektar biopolimera s ciljem primene u biomedicinske svrhe, inženjerstvu tkiva, filtraciji, apsorpcionim sistemima, biosenzorima, ambalažnom materijalu, sistemima za kontrolisanu dostavu lekova, flasterima, kozmetičkim proizvodima itd. Elektrospiningom se na jednostavan način može dobiti materijal na osnovu alginatnih nanovlakana koji ima primenu u regenerativnoj medicini. Kod primene, važan faktor je mogućnost kontrole *in vivo* degradacije modifikacijom molekulske mase polimera, što se kod alginata uspešno može postići primenom γ -zračenja. Niske doze zračenja cepaju glikozidne veze između M i G blokova uz minimalni efekat na njihovu dužinu i sastav [24]. Jonski umreženi alginati manje molekulske mase (ispod 50 kDa) razgrađuju se mnogo brže nego oni veće molekulske mase, a mogu i da se eliminišu putem bubrega, što ih čini pogodnim za *in vivo* primene. Dužina polimernih lanaca je jedan od važnih faktora koji utiče na proces elektrospininga. Preplitanje lanaca polimera u rastvoru je od izuzetne važnosti za formiranje kontinualnog mlaza tokom izvođenja tehnike elektrospininga, što je preduslov

za dobijanje ujednačenih netkanih nanovlakana. Niska molekulska masa i mala koncentracija rastvora ne pogoduje nastanku adekvatne geometrije vlakana, što sprečava širu primenu polimera niske molekulske mase u elektrospiningu.

Pokušaj primene elektrospininga na vodeni rastvor samog alginata pokazao se neuspešnim. Isti postupak primenjen na smešu alginata i neke druge supstance poput glicerola, polivinil alkohola (PVA), polietilen oksida (PEO), dao je veći uspeh. Pretpostavlja se da drugi korastvarač/polimer ublažava odbojne sile alginatnih lanaca, poboljšava pokretljivost lanaca ili pomaže u nastajanju vodoničnih veza. Poteškoće koje se javljaju prilikom spinovanja vodenog rastvora natrijuma-alginata potiču od rigidnosti njegovih lanaca, koji se opiru preplitanju, odnosno, formiranju rastvora odgovarajuće viskoznosti. Ovaj problem su uspešno rešili kineski naučnici uvođenjem glicerola kao polarnog korastvarača sposobnog da poveća fleksibilnost alginatnih lanaca i indukuje njihovo preplitanje po principu građenja vodoničnih veza sa njima. Utvrdili su da povećanje udela glicerola u pripremljenom rastvoru smanjuje površinski napon, a povećava viskoznost do one mere do koje je potrebno da bi se dobila uniformna vlakna [25]. U nedavnim istraživanjima, uspešno je izvršeno dobijanje vlakana na osnovu alginata dodavanjem PEO vodenom rastvoru natrijum-alginata, koji reaguje sa alginatom gradeći vodonične veze i smanjujući viskoznost rastvora. Ipak, prisustvo vodoničnih veza utiče na pojavu određenih poteškoća prilikom

elektrospininga alginat/PEO sistema (nemogućnosti dobijanja kontinuiranih vlakana). Pretpostavlja se da na proces elektrospininga alginata utiče dužina polimernih lanca koji ima ulogu nosača [26].

Upotrebom nejonskog surfaktanta Triton X-100 na bazi PEO i dimetil sulfoksida (DMSO) može se postići maksimalan udeo alginata u dobijenim nanovlaknima sa odnosom alginata i PEO 80:20. Uticaj surfaktanata i organskih rastvarača se ogleda u nastanku nanovlakana uniformne strukture, bez pojave deformisanih delova i perli, što je rezultat smanjenja površinskog napona. Optimizacijom sastava rastvora i parametara procesa mogu se dobiti alginatna nanovlakna, koja naknadnim umrežavanjem putem jona daju materijal pogodan za biomedicinske primene [27]. U cilju boljeg razumevanja uticaja aditiva (polimera nosača i surfaktanata), grupa autora je podvrgla rastvor alginata i polietilenoksida (PEO) elektrospiningu sa i bez prisustva nejonskog surfaktanta Tritona X-100. U istoj studiji istražen je početak preplitanja polimernih lanaca u vodenom rastvoru alginata sa i bez dodatka PEO različitih molekulskih masa (100, 200, 600, 1000 and 2000 kDa), u cilju utvrđivanja uloge ovoga polimera u formiranju vlakana. Takođe, merena su svojstva rastvora, kao što su električna provodljivost, viskoznost, površinski napon, kako bi se utvrdio njihov uticaj na mogućnost elektrospinoavanja.

Tabela 1. Svojstva rastvora alginata, sistema alginat/PEO, sistema alginat/PEO/Triton u vodi na sobnoj temperaturi i njihov uticaj na formiranje vlakana [28]

Table 1. The properties of alginate, alginate/PEO and alginate/PEO/Triton solution systems in water at room temperature as well as their influence on the fibers formation [28]

Sastav rastvora	Električna provodljivost ($\mu\text{S}/\text{cm}$)	Površinski napon (mN/mm)	Viskoznost (Pas)	Formiranje vlakana
Sa Tritonom				
4 mas.% alginata	$8,8 \pm 0,1$	$60,9 \pm 1,7$	$1,9 \pm 0,1$	Ne
4 mas.% Alg/PEO (70/30)	$5,8 \pm 0,1$	$50,7 \pm 1,1$	$4,6 \pm 0,2$	Ne
4 mas.% Alg/PEO (50/50)	$4,0 \pm 0,1$	$45,8 \pm 1,0$	$5,5 \pm 0,3$	Da
4 mas.% Alg/PEO (30/70)	$2,4 \pm 0,1$	$41,1 \pm 1,8$	$9,3 \pm 0,5$	Da
4 mas.% PEO	$0,07 \pm 0,1$	$36,8 \pm 2,1$	$14,7 \pm 0,7$	Da
Bez Tritona (1 mas.%)				
4 mas.% alginata	$8,6 \pm 0,1$	$26,1 \pm 1,1$	$1,8 \pm 0,1$	Ne
4 mas.% Alg/PEO (70/30)	$5,8 \pm 0,1$	$22,6 \pm 1,4$	$4,5 \pm 0,2$	Da
4 mas.% Alg/PEO (50/50)	$4,0 \pm 0,1$	$21,5 \pm 1,3$	$5,6 \pm 0,3$	Da
4 mas.% Alg/PEO (30/70)	$2,3 \pm 0,1$	$17,8 \pm 1,0$	$9,2 \pm 0,5$	Da
4 mas.% PEO	$0,08 \pm 0,1$	$13,7 \pm 0,8$	$14,6 \pm 0,7$	Da

Varijacije u odnosima komponenti i odgovarajuća svojstva dobijenih rastvora prikazana su u tabeli 1. Dobijeni rezultati su pokazali da dodatak PEO omogućava formiranje vlakana elektrospiningom, po principu smanjenja električne provodljivosti i površinskog napona rastvora. Iako se i sam lako spinuje, samo PEO velike molekulske mase u kombinaciji sa alginatima daje uniformna vlakna sa velikim udelom alginata. Na temelju ovih nalaza, pretpostavlja se da su interakcije PEO lanaca velike molekulske mase ključne za ugradnju alginata iz rastvora u vlakna tokom elektrospininga. Formiranje vlakana potvrđeno je pri masenom odnosu alginata i PEO 40:60 i 50:50. Maseni udeo alginata u formulaciji vlakana povećan je koristeći PEO veće molekulske mase – 70% alginata primenom PEO molekulske mase od 2000 kDa, a uz dodatak Triton X-100 surfaktanta, udeo alginata je povećan na 85 % [28].

Grupa autora iz Brazila dobila je nanovlakna sa unutrašnjom šupljinom (*core-shell*) koaksijalnim elektrospiningom rastvora alginata i hitozana. Pokazalo se da neutralizacija negativnog naelektrisanja alginata pozitivnim hitozanom nije dovoljna za formiranje uniformnih vlakana zbog stvaranja gela na vrhu igle gde se susreće rastvor koji obrazuje omotač sa rastvorom koji gradi jezgro. Problem je rešen dodatkom trećeg polimera, PEO, velike molekulske mase, u oba rastvora, koji je po principu smanjenja provodljivosti rastvora i podsticanja preplitanja lanaca učinio proces izvodljivim [29]. Tehnikom koaksijalnog elektrospininga dobijena su nanovlakna za čiji omotač je korišćen rastvor alginata i PEO u etanolu, a za jezgro rastvor hitozana i PEO. Membrane na osnovu ovih vlakana imaju potencijal primene u sistemima za kontrolisanu dostavu lekova [30].

U cilju dobijanja antiadhezivog materijala za postoperativnu primenu, grupa naučnika je dizajnirala membranu na osnovu nanovlakana alginata i hitozana. Membrana je dobijena elektrospiningom rastvora natrijuma-alginata u glicerolu i rastvora hitozana u vodi, kojoj je dodata sirćetna kiselina i etanol.

Izvršena *in vivo* ispitivanja pokazala su efikasnost sinergističkog delovanja primenjenih biopolimera u smanjenju postoperativne abdominalne adhezije [31].

2.3. Dobijanje i primena hibridnih alginatnih materijala

Široka dostupnost i dobra adsorptivna svojstva čine umrežene alginatne veoma značajnim biopolimernim materijalima. Međutim, loša mehanička svojstva onemogućavaju njihovu regeneraciju nakon upotrebe, odnosno, višekratnu primenu. Ovaj problem se može rešiti formiranjem hibridnih hidrogelova. Jedan takav materijal dobijen je mešanjem

celuloze sa rastvorom natrijum-alginata [32]. Nedavna istraživanja su pokazala da hidrogel na osnovu kalcijum-alginata i poli(akrilamida) ima unapređena elastična svojstva i otpornost na kidanje u odnosu na čiste alginatne i poli(akrilamidne) hidrogelove. Ovaj hibridni hidrogel dobijen je jedno-stepenim postupkom umrežavanja mehanizmom radikalne polimerizacije u rastvoru. Voda je pomešana sa svim komponentama potrebnim za formiranje sistema od dve prožimajuće mreže, a to su natrijum-alginat, akrilamid (Aam), jonski umreživač (kalcijum sulfat, CaSO_4), kovalentni umreživač (N,N'-metilenbisakrilamid, MBAM) i akcelerator (N,N,N',N'-tetrametiletilediamin, TEMED). Kao rezultat jonskog umrežavanja alginata dvovalentnim jonima Ca^{2+} i kovalentnog umrežavanja poli(akrilamida), dobijena je interpenetrirajuća polimerna mreža. Izuzetna žilavost ove mreže objašnjena je kooperativnim efektom kalcijum-alginatnog i poli(akrilamidnog) hidrogela: kada se materijal izloži opterećenju poli(akrilamidni) lanci se istežu, a alginatni lanci se odvajaju od jonskog čvora, podupirući mehanizam rasipanja energije unutar sistema. Tokom elongacije, kidanjem jonskih veza povećava se broj polimernih lanaca koji učestvuju u ravnomernoj raspodeli opterećenja, dok elastični lanci poli(akrilamida) stabilizuju deformaciju [33, 34]. Primenom dvostepenog postupka u sintezi ovih hidrogelova unapređena su njihova mehanička svojstva, naročito uz primenu trovalentnih katjona za umrežavanje. U prvom koraku ovoga postupka sve komponente, izuzev jonskog umreživača, rastvore se u dejonizovanoj vodi.

Nakon homogenizacije, dobijeni sistem na osnovu umreženog poli(akrilamida) i dispergovanog natrijum-alginata se dodaje u vodu zajedno sa dvovalentnim ili trovalentnim katjonom. Nakon drugog koraka dobijene su dve samoprožimajuće mreže.

Variranjem katjona utvrđeno je da veći jonski radijus i valentnost jona doprinose boljoj interakciji s polimernim lancima, a samim tim i boljim mehaničkim svojstvima [35]. Polimerizacijom polipirola sa jonski umreženim natrijum-alginatom dobijeni su hibridni hidrogelovi sa boljim mehaničkim svojstvima od sastavnih komponenti, koji poseduju biokompatibilnost i sposobnost elektroprovodljivosti, što im daje potencijal primene u inženjerstvu tkiva. Postupak podrazumeva inkubaciju alginatnog hidrogela u rastvoru monomera pirola kako bi došlo do difuzije monomera unutar matrice gela. Polimerizacija pirola je, zatim, inicirana dodatkom hemijskog oksidansa (FeCl_3), pri čemu nastaju kompozitni polipirol/alginatni hidrogelovi [36]. Mnoga istraživanja sprovedena poslednjih deset godina posvećena su dobijanju hibridnih hidrogelova na osnovu alginata i hitozana koji imaju veliki potencijal primene kao apsorbeni i biomedicinski material. Kombinacijom ova dva makromolekula

dobija se potpuno biokompatibilan materijal sa boljim mehaničkim svojstvima od polaznih komponenti i velikom apsorbivnom sposobnošću, koja se, zahvaljujući prisustvu anjonskih i kationjskih grupa, može regulisati prema pH vrednosti sredine. Anjonske (karboksilne) grupe potiču od alginata, a kationjske (amino) grupe od hitozana. Hitozan deluje kao adheziv zahvaljujući pozitivnom naelektrisanju na fiziološkom pH od 7,4, dok alginat obezbeđuje funkcionalne grupe za ćelijsku proliferaciju, što njihove hidrogelove čini pogodnim za primenu u inženjerstvu tkiva [37]. Grupa istraživača sintetisala je hibridnu polimernu mrežu na osnovu alginata i hitozana primenom jona kalcijuma i hondroitina kao modifikatora [38]. U istraživanju turskih naučnika kompozitni hidrogel je pripremljen kovalentnim umrežavanjem hitozana i Na-alginata. Posebno su pripremljeni rastvori hitozana u vodi i sirćetnoj kiselini i natrijum-alginata u vodi. Za pripremu hibridne mreže, polaznim rastvorima, pomešanim u određenim odnosima, dodat je umreživač N,N'-dicikloheksilkarbodiimid. Kao katalizator je korišćen kalaj dilaurat.

Dobijeni hidrogelovi pokazali su različita svojstva bubrenja na fiziološkom pH u zavisnosti od udela makromolekula i umreživača u polimernoj mreži. Pripremljeni su hibridni hidrogelovi u kojima je početni odnos hitozana i natrijum-alginata bio 1/1 i 1/2. Hidrogel sa većim udelom hitozana pokazao je bolja apsorptivna svojstva na fiziološkom pH. Porast udela umreživača rezultovao je povećanjem gustine polimerne mreže i smanjenjem stepena bubrenja. *In vitro* ispitivanja pokazala su potencijal primene ovih materijala kao matrice za rast ćelija [39].

Grupa istraživača pokušala je da poboljša mehanička svojstva umreženih alginata formiranjem kompozitnih membrana na osnovu ugljeničnih nanocevi i kalcijum alginata. Dobijene membrane pokazale su adekvatnu vrednost prekidne čvrstoće [40]. Y. Wu i saradnici uspeali su da dobiju regenerativne adsorbente na osnovu natrijum-alginata, sa odličnom adsorbivnom sposobnošću i dobrim mehaničkim svojstvima, primenom grafen oksida (GO) i β -ciklodekstrina (β -CD), koje su imobilizovali na natrijum-alginatnu matricu. GO ima dobru hidrofilnost i disperzibilnost zbog prisustva funkcionalnih grupa bogatih kiseonikom. Velika specifična površina i funkcionalne grupe bogate kiseonikom čine GO bogatim mestima za adsorpciju, a jedinstvena mehanička svojstva GO kao punila unapređuju jačinu materijala u kojem je dispergovan. Kod β -CD spoljni obod je hidrofilan, a unutrašnja šupljina hidrofobna. Posедуje specifičnu strukturu i funkcionalne grupe koje takođe doprinose boljoj sposobnosti adsorpcije [41]. D. Nikjoo i A.

Aroguz su koncept dizajna kompozitnih materijala primenili za dobijanje sistema za kontrolisanu dostavu lekova na osnovu natrijum-alginata, metilceluloze i magnetita (Fe_3O_4). Pripremljene su nanokompozitne granule koje pokazuju osetljivost na pH vrednost sredine i prisustvo magnetnog polja primenom procedure koja se sastoji iz dva koraka. U prvom koraku priprema se vodeni rastvor natrijuma-alginata i metilceluloze kome se dodaju nanočestice magnetita. U drugom koraku dobijeni rastvor se putem šprica ukapava u vodeni rastvor kalcijum-hlorida. Prisustvo jona kalcijuma omogućuje umrežavanje putem jonskih čvorova. Potencijal primene ovog materijala kao sistema za kontrolisanu dostavu lekova ispitan je inkorporiranjem leka 5-fluorouracila koji se koristi u terapiji kancera [42].

U našim multidisciplinarnim istraživanjima razvijen je postupak za dobijanje adsorpcionih granula na osnovu kompozitnog materijala dobijenog od hitozana, alginata i magnetita [43]. Primenjen je postupak nanošenja metodom sloj po sloj. Ova metoda se temelji na naizmeničnoj adsorpciji materijala sa komplementarno naelektrisanim funkcionalnim grupama. Hitozan je zbog svoje polikationjske prirode adekvatan biopolimer za primenu u postupcima nanošenja materijala sloj po sloj [44]. U destilovanoj vodi je najpre rastvoren natrijum-alginat, zatim su dodate nanočestice magnetita, da bi se dobijeni rastvor nakon toga ukapavao u rastvor CaCl_2 . Nastale granule su se nakon toga ispirale, filtrirale, te ubacivale u sirćetni rastvor hitozana srednje molekule mase.

Adsorpcione granule su potom odvojene filtriranjem i sušene. Naučnici iz Srbije ispitali su mogućnost primene čestica na osnovu natrijum-alginata kao adsorbenata za uklanjanje fluoridnih jona iz vode. Čestice su sintetisane umrežavanjem natrijum-alginata jonima aluminijuma u dvostepenom postupku. Prvo je natrijum-alginat rastvoren u destilovanoj vodi, a zatim je dobijeni rastvor špricom ukapavan u vodeni rastvor aluminijum hlorida [45]. Qin i saradnici su ispitali efikasnost natrijum-alginata, hitozana i njihove smeše u uklanjanju jona teških metala.

Dobijeni rezultati efikasnosti adsorpcije su dati u tabeli 2 [46]. Natrijum-alginat je pokazao najveću efikasnost adsorpcije kod svih vrsta ispitivanih teških metala. Sa povećanjem udela natrijum-alginata u smeši sa hitozanom povećava se procenat adsorbovanih jona, jer natrijum-alginat sa jonima metala gradi nerastvorljive soli, dok hitozan stabilizuje jone metala u rastvoru i tako smanjuje količinu adsorbovanih jona.

Tabela 2. Efikasnost različitih adsorbenata u uklanjanju jona teških metala [46]

Table 2. Efficiency of different adsorbents in the removal of heavy metal ions [46]

Adsorbat	Adsorbent	Procenat uklanjanja [%]
Ag(I)	Natrijum-alginat	44,21
	Hitozan	25,09
	Natrijum-alginat i hitozan	28,16
Pb(II)	Natrijum-alginat	100,0
	Hitozan	58,63
	Natrijum-alginat i hitozan	89,52
Cd(II)	Natrijum-alginat	39,03
	Hitozan	9,60
	Natrijum-alginat i hitozan	23,72
Cu(II)	Natrijum-alginat	80,72
	Hitozan	64,04
	Natrijum-alginat i hitozan	67,70

M. Lučić Škorić sa saradnicima je istražila apsorpciona svojstva kompozitnog materijala dobijenog inkorporiranjem nanočestica titanijum-dioksida u matricu interpenetrirajuće mreže dobijene na osnovu natrijum-alginata i delimično neutralizovane poli(metakrilne kiseline). Interpenetrirajuća mreža je sintetisana simultanom polimerizacijom i umrežavanjem primenom redoks sistema kalijum persulfat/kalijum piro-sulfat i N,N'-metil-enbisakrilamida kao umreživača. Naknadno umrežavanje je vršeno uranjanjem dobijenog kserogela u rastvor kalcijum hlorida [47].

3. ZAKLJUČAK

Alginati su pokazali upotrebnost vrednost i veliki potencijal kao biomaterijali za mnoge medicinske primene (u sistemima za ciljanu isporuku lekova, za zarastanje rana, u inženjerstvu tkiva) i u sistemima za prečišćavanje vode, u sistemima gde se zahteva velika sposobnost upijanja vode. Svojstva koja ih čine atraktivnim i primenljivim u ovim oblastima jesu njihova biokompatibilnost, blagi uslovi želiranja i mogućnost jednostavne modifikacije.

Primenom različitih postupaka hemijskog želiranja moguće je dobiti pH osetljive alginatne hidrogelove, čija apsorptivna svojstva mogu da se regulišu podešavanjem stepena umreženosti i kombinacijom sa drugim polielektrolitima. Neutralizacijom anjonske prirode izborom odgovarajućih kompo-

nenti rastvora za elektrospining, postoji mogućnost dobijanja alginatnih nanovlakana, koja jonskim umrežavanjem daju biokompatibilan materijal sa apsorpcionim svojstvima. Sa druge strane, anjonska priroda omogućava formiranje slojevitih materijala sa suprotno naelektrisanim biopolimerima kao što je hitozan. Kao i kod svih prirodnih makromolekula, i kod umreženih alginata postoji problem loših mehaničkih svojstava koja se mogu unaprediti kombinacijom sa drugim polimerima u hibridnim hidrogelovima ili formiranjem nanokompozita. Hibridni hidrogelovi na osnovu alginata i hitozana su u fokusu naučne javnosti zbog svoje biokompatibilnosti i dobrih apsorpcionih svojstava koja se mogu regulisati prema pH vrednosti sredine, variranjem udela alginatne i hitozanske komponente. Pravilnim izborom nanopunila ili druge komponente hibridne mreže moguće je postići i neka specifična svojstva, kao što je provodljivost, adsorptivnost, itd.

4. LITERATURA

- [1] R.P.Narayanan, G. Melman, N. J. Letourneau, N. L. Mendelson, A., Melman (2012) Photodegradable iron(III) cross-linked alginate gels, *Biomacromolecules* 13, 2465–2471.
- [2] R.Langer, J.P.Vacanti (2013) *Tissue engineering*, Science 260, 920–926.
- [3] D.E. Clark, H.C. Green (1936) Alginate acid and process of making same, US Patent 2036922.
- [4] J.Sun H.Tan (2013) Alginate-Based Biomaterials for Regenerative Medicine Applications, *Material*, 6, 1285-1309
- [5] A.Haug (1959) Fractionation of alginate acid, *Acta Chemica Scandinavica* 13, 601–603.
- [6] M. A. Repka A.Singh (2009) Alginate acid, *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 20–22, Pharmaceutical Press, London, UK, 6th edition.
- [7] K. N. Sachan, S. Pushkar, A. Jha A Bhattcharya (2009) Sodium alginate: the wonder polymer for controlled drug delivery. *Journal of Pharmacy Research*, 2 (8), 1191–1199.
- [8] K. I. Draget, G. Skjak Bræk, O. Smidsrød (1994) Alginate acid gels: the effect of alginate chemical composition and molecular weight, *Carbohydrate Polymers*, 25 (1) 31–38.
- [9] C. K. Kuo, P.X. Ma (2001) Ionically crosslinked alginate hydrogels as scaffolds for tissue engineering: Part 1: Structure, gelation rate and mechanical properties, *Biomaterials*, 22 (6), 511-521.
- [10] J. Leor, S. Cohen (2010) The effects of controlled HGF delivery from an affinity-binding alginate biomaterial on angiogenesis and blood perfusion in a hind limb ischemia model, *Biomaterials*, 31, 4573–4582.
- [11] S. K. H. Gulrez, S. Al-Assaf, G. O. Phillips (2011) *Hydrogels: Methods of preparation, Characterisation and Applications*, "Progress in Molecular

- and Environmental Bioengineering - From Analysis and Modeling to Technology Applications", 117-150.
- [12] J. Sun, H. Tan (2013) Alginate-Based Biomaterials for Regenerative Medicine Applications, *Materials*, 6(4), 1285-1309.
- [13] J. Wang, L. Chen, Y. Zhao, G. Guo, R. Zhang (2009) Cell adhesion and accelerated detachment on the surface of temperature-sensitive chitosan and poly(N-isopropylacrylamide) hydrogels, *The Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 20, 583-590.
- [14] J.H. Cho, S.H. Kim, K.D. Park, M.C. Jung, W.I. Yang, S.W. Han, J.Y. Noh, J.W. Jin, W. Lee (2004) Chondrogenic differentiation of human mesenchymal stem cells using a thermosensitive poly(N-isopropylacrylamide) and water-soluble chitosan copolymer, *Biomaterials* 25, 5743-5751.
- [15] M.M. Soledad Lencina, Z. Latridi, M.A. Villar, C. Tsitsiliani (2014) Thermoresponsive hydrogels from alginate based graft copolymers, *European Polymer Journal*, 64, 33-44.
- [16] S. Izhar, H. Abdi, J.Y. Choi, J. S. Lee, H.J. Lim, C. Lee, J. Kim, H.Y. Chung, J. Ok Lim (2012) In Vivo Study of a Blended Hydrogel Composed of Pluronic F-127-Alginate-Hyaluronic Acid for its Cell Injection Application, *Tissue Engineering and Regenerative Medicine*, 9 (1), 1-9.
- [17] K.Y. Lee, J.A. Rowley, P. Eiselt, E.M. Moy, K.H. Bouhadir, D.J. Mooney (2000) Controlling mechanical and swelling properties of alginate hydrogels independently by cross-linker type and crosslinking density, *Macromolecules*, 33, 4291-4294.
- [18] K.A. Smeds, M.W. Grinstaff (2001) Photocrosslinkable polysaccharides for in situ hydrogel formation, *Journal of Biomedical Materials Research*, 54, 115-121.
- [19] H. Tanaka, Y. Sato (1972) Photosensitivity of polyvinylesters of substituted cinnamylideneacetic acids, *Journal of Polymer Science*, 10, 3279-3287.
- [20] M.Z. Lu, H. L. Lan, F.F. Wang, S.J. Chang, Y.J. Wang (2000) Cell encapsulation with alginate and α -phenoxy-cinnamylidene-acetylated poly(allylamine), *Biotechnology and Bioengineering*, 70, 479-483
- [21] R. Singh, D. Singh (2012) Radiation synthesis of PVP/alginate hydrogel containing nanosilver as wound dressing, *The Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 23, 2649-2658.
- [22] J.M. Rosiak (1991) Hydrogel dressing. In: Clough RL, Shalaby SW, editor. *Radiation effects on polymers*, Washington, DC: ACS Book Series 475, str. 271.
- [23] N. Bhardwaj, S.C. Kundu (2010) Electrospinning: A fascinating fiber fabrication technique, *Biotechnology Advances* 28, 325-347.
- [24] E. Alsberg, H. J. Kong, Y. Hirano, M. K. Smith, A. Albeiruti, D. J. Mooney (2003) Regulating bone formation via controlled scaffold degradation, *Journal of Dental Research*, 82, 903-908.
- [25] D. Fanga, Y. Liua, S. Jianga, J. Nie, G. Ma (2011) Effect of intermolecular interaction on electrospinning of sodium alginate, *Carbohydrate Polymers*, 85, 276-279.
- [26] N. Bhattarai, Z. Li, D. Edmondson, Q. Zhang (2006) Alginate-based nanofibrous scaffolds: Structural, mechanical, and biological properties, *Advanced Materials*, 18, 1463-1467.
- [27] C. A. Boninoa, M. D. Krebsb, C.D. Saquina, S.I. Jeongb, K. L. Shearera, E. Alsbergb, S. A. Khana (2011) Electrospinning alginate-based nanofibers: From blends to crosslinked low molecular weight alginate-only systems, *Carbohydrate Polymers*, 85, 111-119.
- [28] C. D. Saquing, C. Tang, B. Monian, C. A. Bonino, J. L. Manasco, E. Alsberg, S. A. Khan (2013), Alginate-Polyethylene Oxide Blend Nanofibers and the Role of the Carrier Polymer in Electrospinning, *Industrial and Engineering Chemistry Research*, 52, 8692-8704.
- [29] S. V. Guerra Nistaa, J. Bettini, L. H. Innocentini Mei (2015) Coaxial nanofibers of chitosan-alginate-PEO polycomplex obtained by electrospinning, *Carbohydrate Polymers*, 127, 222-228.
- [30] J. J. Changa, Y. H. Lee, M. H. Wua, M. C. Yanga, C. T. Chien (2012) Electrospun anti-adhesion barrier made of chitosan alginate for reducing peritoneal adhesions, *Carbohydrate Polymers*, 88, 1304-1312.
- [31] C. Chang, B. Duan, L. Zhang (2010) Superabsorbent hydrogels based on cellulose for smart swelling and controllable delivery, *European Polymer Journal*, 46, 92-100.
- [32] J.Y. Sun, X.H. Zhao, W. R. Illeperuma, O. Chaudhuri, K.H. Oh, D.J. Mooney, J.J. Vlassak, Z.G. Suo (2012) Highly stretchable and tough hydrogels, *Nature*, 498, 133-136.
- [33] M. C. Darnell, J. Y. Sun, M. Mehta, C. Johnson, P. R. Arany, Z. G. Suo, D. Mooney (2013) Performance and biocompatibility of extremely tough alginate/polyacrylamide hydrogels, *Journal of Biomaterials*, 34, 8042-8048.
- [34] C. H. Yang, M. X. Wang, H. H. Jian Hai Yang, J. Y. Sun, Y. M. Chen, J. Zhou, Z. Suo (2013) Strengthening Alginate/Polyacrylamide Hydrogels Using Various Multivalent Cations, *Applied Materials and Interfaces*, 5, 10418-10422.
- [35] S. Yang, L. K. Jang, S. Kim, J. Yang, K. Yang, S. W. Cho, J. Y. Lee (2016) Polypyrrole/Alginate Hybrid Hydrogels: Electrically Conductive and Soft Biomaterials for Human Mesenchymal Stem Cell Culture and Potential Neural Tissue Engineering Applications, *Macromolecular Bioscience*, DOI: 10.1002/mabi.201600148.
- [36] A. R. Costa-Pinto, R. L. Reis, N. M. Neves (2011) Scaffolds based bone tissue engineering: the role of chitosan, *Tissue Engineering Part B: Reviews* 17, 331-347.
- [37] L. L. Hyland, M. B. Taraban, B. Hammouda, Y. Y. Bruce (2011) Mutually reinforced multicomponent polysaccharide networks, *Biopolymers* 95, 840-851.
- [38] K. Baysal, A. Z. Aroguz, Z. Adiguzel, B. M. Baysal (2013) Chitosan/alginate crosslinked hydrogels:

- Preparation, characterization and application for cell growth purposes, *International Journal of Biological Macromolecules*, 59, 342–348.
- [39] G. Jie, Z. Kongyin, Z. Xinxin, C. Zhijiang, C. Min, C. Tian W. Junfu (2015) Preparation and characterization of carboxyl multi-walled carbon nanotubes/calcium alginate composite hydrogel nano-filtration membrane. *Materials Letters*, 157, 112–115.
- [40] W. Yan Chen, Q. Houjuan, S. C. Shi, R. Ma, S. Liu, Z. Huang (2017) Preparation and adsorption behaviors of sodium alginate-based adsorbent-immobilized cyclodextrin and graphene oxide, *RSC Advances*, 7, 31549–31557.
- [41] D. Nikjoo, A. Z. Aroguz (2017) Dual responsive polymeric bionanocomposite gel beads for controlled drug release systems, *Journal of Applied Polymer Science*, 134 (33) rad 45143 (DOI: 10.1002/app.45143).
- [42] A. Z. Aroguz, V. Teofilović, S. Karademir, Lj Tanasić, S. Aydogan, N. Vukić, J. Budinski-Simendić (2016) The preparation of composite materials based on magnetite nanoparticles and sodium algininate for waste water purification, *Contemporary materials*, 7(1), 83-88.
- [43] M. Dash, F. Chiellini., R. Ottenbrite, E. Chiellini (2011) Chitosan—A versatile semi-synthetic polymer in biomedical applications, *Progress in polymer science*, 36 (8) 981-1014.
- [44] M. Milivojević, M. Jocić, Z. Lopičić, J. Petrović, M. Stojanović (2017) Adsorpcija fluoridnih jona na Al-alginatnim česticama, *Zaštita materijala*, 58(2), 204-211.
- [45] Y. Qin, L. Cai, D. Feng, B. Shi, J. Liu, W. Zhang (2007) Combined use of chitosan and alginate in the treatment of wastewater, *Journal of applied polymer science* 104, 3581-3587.
- [46] M. Lučić Škorić, N. Milosavljević, M. Radetić, Z. Šaponjić, M. Radoičić, M. Kalagasidis Krušić (2015) Synthesis and Characterization of Interpenetrating Polymer Network Based on Sodium Alginate and Methacrylic Acid and Potential Application for Immobilization of TiO₂ Nanoparticles, *Polymer Engineering and Science*, 55(11), 2511-2518.

ABSTRACT

THE OVERVIEW OF METHODS FOR OBTAINING ALGINATE HYDROGELS AND NANOFIBERS USING THE ELECTROSPINNING TECHNIQUE

Alginates are anionic polysaccharides, which, due to their biocompatibility, biodegradability and ease of hydrogels preparations, have found numerous applications, primarily in biomedicine, water purification systems, absorption and adsorption systems. Ionic or covalent alginate crosslinking is almost an inevitable step in the process of preparing materials based on them. Na-alginate hydrogels have poor mechanical properties that can be overcome by combining them with other crosslinked polymers and / or inorganic nanoparticles. This paper gives an overview of the general properties of alginates, methods of their gelation, production of hybrid hydrogels, nanofibers and composite materials based on them.

Keywords: *alginates, hydrogel, polymer network, electrospinning, hybrid material.*

Review paper

Paper received: 31. 10. 2017.

Paper accepted: 12. 02. 2018.

Paper is available on the website: www.idk.org.rs/journal