

УДК 547.995.17: 616.462.015.2

ИССЛЕДОВАНИЕ СВОЙСТВ ГИДРОГЕЛЕЙ НА ОСНОВЕ СОПОЛИМЕРОВ 2-ГИДРОКСИЭТИЛМЕТАКРИЛАТА

И.Л. Валуев, В.К. Кудряшов*, И.В. Обыденнова, Г.А. Сытов, Л.И. Валуев

(Институт нефтехимического синтеза им. А.В.Топчиева РАН bloodik@mail.ru)

Синтезирован ряд гидрогелей на основе сополимеров 2-гидроксиэтилметакрилата и акриламида. Показано, что в результате щелочного гидролиза акриламидных звеньев и сшивающего агента в полимерной матрице происходит изменение механических свойств гидрогелей. Получены гидрогели на основе сополимеров 2-гидроксиэтилметакрилата с акриловой и метакриловой кислотами, у которых не происходит существенного изменения механических свойств под действием физиологических сред. Предложено использование такого рода материалов для изготовления эндопротезов.

В последнее время полимерные гидрогели (трехмерные сшитые системы на основе полимеров) нашли широкое применение в качестве поддерживающих и разделяющих сред для электрофореза и в гель-проникающей хроматографии [1, 2], в качестве носителей иммобилизованных биологически активных соединений [3], материалов для изготовления эндопротезов, например искусственного хрусталика [4], и т.д. Причиной столь широкого и разнообразного применения гидрогелей является их уникальная пористая структура, обеспечивающая набухание гидрогелей в воде, высокую проницаемость для низко- и высокомолекулярных соединений, а также хорошую биосовместимость. Для изготовления изделий, контактирующих с тканями живого организма, наиболее широкое распространение получили гидрогели на основе 2-гидроксиэтилметакрилата (ГЭМА), поскольку они обладают хорошей, по сравнению с другими гидрогелями, механической прочностью, обусловленной невысоким содержанием воды. Так, если содержание воды в полиакриламидных гидрогелях достигает 90–95 %, то в гидрогелях на основе ГЭМА эта величина не может превышать 40%. Однако для деталей, подвергающихся переменным механическим нагрузкам, это положительное качество превращается в недостаток: происходит быстрое разрушение материала.

Цель настоящей работы состояла в синтезе гидрогелей на основе ГЭМА с повышенным содержанием воды и в изучении возможности использования синтезированных материалов для изготовления эндопротезов, используемых в восстановительной хирургии. Поставленную задачу решали с помощью

реакции сополимеризации – наиболее широко применяемого способа химической модификации полимеров [5]. В качестве сомономеров использовали акриламид, акриловую и метакриловую кислоты, а в качестве сшивающего агента – тридекаэтиленгликольдиметакрилат (ТГМ-13).

Экспериментальная часть

Полимерные гидрогели получали радикальной сополимеризацией водных растворов ГЭМА, сомомера и сшивающего агента, используя в качестве инициатора полимеризации окислительно-восстановительную систему персульфат аммония – N,N,N',N'-тетраметилэтилендиамин.

Степень набухания гидрогелей рассчитывали по формуле

$$S_r = (m_1/m_2) - 1,$$

где m_1 и m_2 – массы равновесно набухшего и высушенного гидрогелей соответственно.

Механические испытания на одноосное сжатие образцов полимерных гидрогелей в виде цилиндра (10×10 мм) проводили на приборе фирмы "Instron" (Великобритания). Из полученных данных определяли модуль Юнга, характеризующий сопротивление деформации при изменении нагрузки $E = G/l$, где G – напряжение, а l – относительная деформация.

Количество карбоксильных групп измеряли методом прямого титрования. Для этого к мелко измельченной навеске (~2 г) гидрогеля добавляли 5 мл воды и титровали его 0,1 н. раствором гидроксида калия. В качестве индикатора использовали фенолфталеин.

*Студент 4-го курса химического факультета Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова.

Т а б л и ц а 1

Зависимость степени набухания и модуля Юнга гидрогелей на основе сополимеров ГЭМА с акриламидом от содержания звеньев акриламида в сополимере (начальная концентрация ГЭМА 60 мас. %)

Содержание ТГМ-13, мас. %	1				3			
	0	1	3	5	0	1	3	5
Содержание акриламида, мас. %								
Степень набухания	0,6	0,8	1,0	1,3	0,5	0,7	0,8	1,2
Модуль Юнга, кг/мм ²	0,081	0,075	0,071	0,062	0,162	0,145	0,113	0,091

Т а б л и ц а 2

Зависимость степени набухания и модуля Юнга гидрогелей на основе сополимеров ГЭМА с акриламидом от времени, прошедшего после их имплантации в орбиту глаза кролика (начальная концентрация ГЭМА 60 мас. %, содержание ТГМ-13 1 мас. %, содержание акриламида 3 мас. %)

Параметры	Послеоперационный период, мес.				
	0	6	12	18	24
Диаметр протеза, мм	16–18	17–20	20–23	27–31	35–37
Количество гидролизованных NH ₂ -групп	0	15	20	60	90
Степень набухания	1,0	1,2	1,3	1,7	2,6
Модуль Юнга, кг/мм ²	0,071	0,069	0,069	0,057	0,044

Результаты и их обсуждение

Очевидно, что для повышения степени набухания полимерного гидрогеля необходимо в состав образующих его макромолекул вводить звенья более гидрофильного сомономера.

Одним из таких сомономеров является хорошо изученный и уже нашедший применение в медицине акриламид – гидрофильный мономер акрилового ряда, обладающий высокой активностью в реакциях радикальной полимеризации.

Свойства двух групп гидрогелей, полученных в присутствии двух различных количеств сшивающего агента, приведены в табл. 1. Видно, что введение акриламида в исходную мономерную смесь действительно приводит к заметному повышению степени набухания гидрогелей и увеличению эластичности при механических нагрузках, о чем свидетельствует уменьшение модуля Юнга.

Путем полимеризации в форме водного раствора, содержащего 60 мас.% ГЭМА, 3 мас.% акриламида и 1 мас.% ТГМ-13, были изготовлены протезы глазного яблока, которые представляют собой шарики с диаметром 16–18 мм. Эндопротезы были имплантированы кроликам и было изучено изменение свойств материала в процессе эксплуатации эндопротезов в течение 24 мес. Результаты представлены в табл. 2. Видно, что наиболее заметные изменения свойств гидрогелей происходят через 12 мес. после имплантации. Поскольку собственный объем эндопротезов в значительной степени увеличивался, то это делало невозможным дальнейшее использование таких эндопротезов, несмотря на то, что в течение всего периода наблюдения эндопротезы демонстрировали хорошую биосовместимость, отсутствие токсичности, химозов и т. п.

Причинами наблюдаемого эффекта могли быть гидролиз сшивающего агента с уменьшением степени

Т а б л и ц а 3

Зависимость степени набухания и модуля Юнга гидрогелей на основе сополимеров ГЭМА с акриловой и метакриловой кислотами от содержания звеньев сомономеров в сополимере (начальная концентрация ГЭМА 60 мас. %)

Содержание ТГМ-13, мас.%	Содержание акриловой кислоты, мас.%	Содержание метакриловой кислоты, мас.%	Степень набухания	Модуль Юнга, кг/мм ²
1	1	0	1,6	0,063
	2	0	1,9	0,055
	3	0	2,7	0,042
	0	1	1,9	0,056
	0	2	2,3	0,047
	0	3	3,1	0,038
3	1	0	1,2	0,072
	2	0	1,6	0,068
	3	0	2,0	0,061
	0	1	1,2	0,069
	0	2	1,8	0,058
	0	3	2,1	0,052

сшивки сополимера или гидролиз звеньев акриламида с образованием звеньев акриловой кислоты. Изучение состава материала извлеченных имплантатов показало, что по мере увеличения времени пребывания имплантата в организме степень гидролиза исходных амидных групп акриламида увеличивается (табл. 2), поскольку в области имплантации pH 8,0 (при этих значениях pH карбоксильная группа ионизована) наблюдаемое увеличение размеров имплантата обусловлено увеличением размеров макромолекул за счет электростатического отталкивания одноименно заряженных групп. Подобный эффект можно наблюдать в модельных условиях при термостатировании ($t = 40-45^\circ$) гидрогелей на основе сополимеров ГЭМА и акриламида в щелочном растворе. Кинетика щелочного гидролиза акриламида подробно описана в работе [6].

Полученные результаты позволяют предположить, что для обеспечения постоянства размеров имплантата в процессе его эксплуатации в качестве второго сомономеров следует использовать акриловую кислоту.

Некоторые характеристики полученных гидрогелей приведены в табл. 3, из которой видно, что степени набухания и модули Юнга сополимеров практически совпадают с соответствующими параметрами гидрогелей, полученных в результате щелочного гидролиза акриламидсодержащих гидрогелей. Можно еще больше увеличить степень набухания, заменив акриловую кислоту метакриловой кислотой (табл. 3).

Следует также отметить, что сополимеры ГЭМА с акриловой и метакриловой кислотами не подвержены щелочному гидролизу. Это было подтверждено результатами изучения свойств эндпротезов на основе этих материалов после их имплантации в организм. Размеры имплантатов и их основные физико-механические свойства практически не изменялись в течение 31 мес. после имплантации.

Таким образом, синтезированные в работе сшитые сополимеры ГЭМА с акриловой или метакриловой кислотами обладают повышенными, по сравнению с гидрогелями ГЭМА, степенями набухания в воде, а

главное не изменяют свойства при контакте с тканями живого организма в течение достаточно длительного периода времени.

Авторы выражают глубокую благодарность доктору медицинских наук Д.В. Давыдову за проведение экспериментов на животных.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Thomas A. Horbett.* // Hydrogels in medicine and pharmacy. CRC press. 1986. **1.** P. 127.
2. *Blatter D.P., Gardner F.K., K. Van Slyk., Bredley A.* // J. Chrom. 1972. **64.** P. 147.
3. *Brian J. Tighe.* // Hydrogels in medicine and pharmacy. CRC press. 1987. **3.** P. 53.
4. *Nikolaos A. Peppas* // Hydrogels in medicine and pharmacy. CRC press. 1987. **3.** P. 180.
5. *Тазер А.А.* Физикохимия полимеров. М., 1978.
6. *Kudryavtsev Y.V., Litmanovich A.D., Plate N.A.* // Macromolecules. 1988. **31.** P. 4642.

Поступила в редакцию 25.10.02

AN INVESTIGATION OF PROPERTIES OF HYDROGELS BASED ON 2-HYDROXYETHYLMETHYLMETHACRYLATE COPOLYMERS

I.L. Valuev, V.K. Kudryashov, I.V. Obydenova, G.A. Sytov, L.I. Valuev

(Institute of Petrochemical Synthesis)

The numbers of hydrogels based on the copolymers of 2-hydroxyethylmethacrylate with acrylamide were synthesized. It was shown, that alkiline hydrolysis of acrylamide and cross-linking agent leads to the changing of hydrogel's mechanical properties. Also hydrogels based on the copolymers of 2-hydroxyethylmethacrylate with acrylic and methacrylic acid were synthesized. The properties of these hydrogels are not changing under the action of environment. The hydrogels based on the copolymers of 2-hydroxyethylmethacrylate with acrylic and methacrylic acid could be useful for the production of endoprosthesis.