

УДК 541.64:532.73

НАБУХАНИЕ ПОЛИАКРИЛАМИДНЫХ ГЕЛЕЙ МЕДИЦИНСКОГО НАЗНАЧЕНИЯ

© 2005 г. В. В. Лопатин*, А. А. Аскадский**, В. Г. Васильев**

*Федеральное Государственное унитарное предприятие "Научно-исследовательский институт резиновых и латексных изделий"

107564 Москва, Краснобогатырская ул., 42

**Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук
119991 Москва, ул. Вавилова, 28

Поступила в редакцию 28.04.2004 г.

Принята в печать 15.02.2005 г.

Изучена кинетика набухания полиакриламидных гелей медицинского назначения, различающихся концентрацией сшивающего агента N,N'-метиленабисакриламида и содержащих небольшое количество повиваргола – дисперсию коллоидного серебра, стабилизированную поливинилпирролидоном. Дан аппарат для описания кинетики набухания, основанный на рассмотрении этого процесса как релаксационного, сопровождающегося изменением коэффициента диффузии во времени. Оценена средняя молекулярная масса межузловых цепей и найдено, что сетка является достаточно дефектной. Установлено, что при увеличении доли сшивающего агента от 1 до 2 мас. % размер линейных цепей между узлами сетки возрастает, а при дальнейшем повышении доли сшивающего агента от 2 до 5 мас. % остается примерно постоянным. В интервале высоких концентраций сшивающего агента изменяется лишь скорость набухания, количество свободной и связанной воды в геле также практически не меняется. Проведено гистологическое исследование синтезированных гидрогелей и показано, что эти гели пригодны для медицинских целей. Необходимая частота сшивки в них достигается выбором соответствующей концентрации сшивающего агента, а стерилизация – введением повиваргола.

ВВЕДЕНИЕ

Изучению набухания гидрофильных полимеров уделяется пристальное внимание, что вполне естественно, поскольку данные системы, с одной стороны, обладают уникальным влагопоглощением, а с другой – находятся в контакте со средой живого организма при их использовании в медицинских целях. К настоящему времени выполнен большой цикл работ по исследованию набухания полиакриламидных гидрогелей и теоретическому анализу этого процесса. В работе [1] описана установка для измерения набухания слабосшитых гидрогелей, которая дает возможность измерять степень набухания при разных давлениях, приложенных к образцу. Ее проверка проведена на полиакриламидных гидрогелях, сшитых либо N,N'-метиленабисакриламидом (МБАА), либо γ -облучением, при вариации ионного состава среды, влияющего на степень набухания.

В обзорной работе [2] изложены термодинамические основы применения сильнонабухающих гидрогелей в качестве влагоабсорберов. Хотя эта работа посвящена в основном гелям, используемым в сельском хозяйстве для удержания влаги и решения водных и экологических проблем, развитые в ней положения полезны и при анализе структуры и свойств гелей, применяемых в медицине. Это – гели на основе полиакриламида, получаемые реакцией радикальной полимеризации, а также химического и радиационного сшивания [3–5]. Именно указанные методы были использованы в работах [1, 6–10] для получения сильнонабухающих гидрогелей, где сшивка достигалась либо введением сшивающего агента (МБАА), либо радиационным методом при дозах облучения 0.3–9.0 Мрад. В результате были получены гидрогели с максимальной степенью набухания до 10000 мл/мл (радикальная сополимеризация при исходном содержании акриламида 5% и МБАА 0.01%) и до 22000 мл/мл (радиационное сшивание при дозе облучения 1.0 Мрад). Соотно-

E-mail: andrey@ineos.ac.ru (Аскадский Андрей Александрович).

шения, используемые для оценки параметров сеток на основе данных по их набуханию, приведены в работах [1, 6–9, 11–22], и некоторые из них применены нами для характеристики сетчатой структуры гидрогелей в настоящей работе.

В работе [23] исследовано набухание полиэлектролитных гидрогелей в условиях пространственных ограничений. Такое исследование особенно важно для применения гидрогелей в медицине [24], поскольку при их имплантации в организм реализуются именно такие условия набухания. Работа [23] является продолжением теоретических и экспериментальных работ в этой области, выполненных ранее [6, 8, 25]. Эксперименты проводили в условиях равномерного всестороннего сжатия (набухание в замкнутой камере), двусосного (в плоской щели) и одноосного набухания (в трубке). Объекты для исследования получали γ -радиационным сшиванием сополимера акриламида и акриловой кислоты в водном растворе. Найдено, что равновесная степень набухания в условиях пространственных ограничений всегда ниже, чем при свободном набухании. Обработка результатов экспериментов по теории Флори–Ренера и Доннана позволила оценить влияние структурных параметров полимерной сетки и внешних условий на процесс набухания. Таким образом, при анализе процессов набухания полиэлектролитных гидрогелей следует учитывать не только ионный состав раствора, т.е. ионный вклад, но и пространственные ограничения.

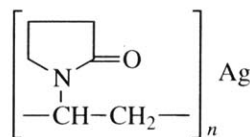
В процессе сорбции и набухания гелей наблюдается их деформация. В связи с этим изучена [26] деформация гидрогелей, возникающая в результате сорбции воды. В области малых степеней сорбции наблюдается отрицательная деформация, достигающая 0.19%, но при высоких степенях заполнения деформация становится положительной и достигает 33% для гидрогеля на основе поли-N,N'-диэтилакриламида. При этом величина модуля сжатия составляет 5.2 ГПа. Приведенные данные показывают, что процесс сорбции не является простым заполнением пор инертного сорбента, а проходит с изменением структуры сорбента. На это обстоятельство было обращено внимание в целом ряде ранее выполненных работ [27–31].

Нами [32] были исследованы свойства полиакриламидных гидрогелей, дополнительно обра-

ботанных γ -облучением для придания нужной степени сшивки. Такая обработка улучшает механические свойства гелей и способствует их стерилизации. Гель проявляет интактность, находясь в контакте с белковой тканью (не вызывает грубых фиброзных образований). Однако многостадийный процесс изготовления гелей с применением γ -облучения – трудоемкий и требует наличия специального оборудования, являющегося источником повышенной опасности. Поэтому представляется целесообразным отказаться от технологической стадии γ -облучения и разработать такой состав гидрогелей и технологию их получения, которые без стадии γ -облучения приводили бы к гидрогелям, не вызывающим образования грубой фиброзной капсулы при имплантации в живой организм. С этой целью в данной работе синтезирован без стадии γ -облучения ряд гидрогелей с различным соотношением акриламида и МБАА, содержащих повияргол в качестве бактерицидной добавки. Гели детально исследовали как в отношении их набухания, так и в связи с их поведением в живом организме при контакте с белковой тканью.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Синтезировали четыре образца гелей на основе сополимера акриламида и МБАА. Синтез проводили во флаконах объемом 40 мл, толщина слоя геля во всех случаях составляла 1 см. Соотношение акриламид : МБАА = 100 : 1, 100 : 2, 100 : 4 и 100 : 5 мас. ч. Во все композиции в качестве бактерицидной добавки добавляли 0.3 мас. % повияргола, который представляет собой коллоидный раствор серебра, стабилизированный поливинилпирролидоном



Гели синтезировали в водной среде следующим образом. Например, при соотношении акриламид : МБАА = 100 : 1 готовили навески (г): акриламид – 3.8; МБАА – 0.038; персульфат аммония – 0.054. Навески ингредиентов, дистиллированную воду, стакан для приготовления раствора, вакуумную фильтрационную установку, стерильные флаконы, крышки и шприцы помещали в герметичный стерильный блок, заполненный азотом.

Навески растворяли в 107 мл дистиллированной воды при 40–50°C в такой последовательности: акриламид, МБАА и персульфат аммония. После этого раствор отфильтровывали на воронке Бюхнера через полимерный фильтр с размерами пор 45 мкм. Отфильтрованный раствор разливали по флаконам, закрывали резиновыми пробками и жестяными крышками. Флаконы помещали в термостат и выдерживали в нем 18–19 ч при 70–72°C до образования полимерной сетки. После приготовления гидрогель отмывали кипящей дистиллированной водой от остатков мономера. Для этого флаконы открывали, помещали в емкость, заливали кипящей водой и встряхивали на вибрационном столе. Через 25–30 мин воду сливали, заливали свежей порцией кипящей воды и вновь встряхивали 25–30 мин на вибрационном столе. Промывку повторяли 3 раза. После промывки флаконы с гидрогелем стерилизовали в автоклавах при 120°C и давлении 1.2 атм в течение 1 ч 10 мин. После автоклавирования отбирали пробу гидрогеля на анализ. Содержание остаточных мономеров не превышало 0.5 мкг/г.

Исследуемые гели представляют собой низкомолекулярные системы, измерение набухания которых сопряжено с определенными методическими затруднениями, связанными с трудностями удаления избыточной влаги традиционными методами. Поэтому равновесное набухание образцов измеряли весовым методом на электронных весах. Исходный образец объемом около 0.5 мл помещали в воду, далее через заданный промежуток времени образец вынимали из воды и, не удаляя с его поверхности избыточную воду, взвешивали в стакане, предварительно обнулив показания весов. Затем образец вынимали из стакана и находили вес воды, оставшейся в стакане. Последний вычитали из массы неосушенного образца и таким путем определяли истинную массу набухшего образца. По полученным данным строили кинетические кривые набухания в координатах $M(t)/M(\infty)$, где $M(t)$ – приращение массы образца за время t , $M(\infty)$ – максимальное приращение массы образца.

ОЦЕНКА КИНЕТИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ НАБУХАНИЯ И РАЗМЕРА ЦЕПЕЙ СЕТКИ

Наиболее употребительной для оценки средней молекулярной массы цепи между узлами сет-

ки M_c является теория Флори–Ренера, согласно которой

$$\frac{1}{M_c} = \frac{\frac{v}{V} [\ln(1 - \alpha_{2s}) + \alpha_{2s} + \chi_1 \alpha_{2s}^2]}{\left(\alpha_{2s}^{1/3} - \frac{2}{f} \alpha_{2s} \right)}, \tag{1}$$

где v – удельный объем полимера, V – мольный объем растворителя, α_{2s} – объемная доля равновесно набухшего полимера, χ_1 – параметр взаимодействия полимер–растворитель, f – функциональность узлов сетки, т.е. количество цепей, выходящих из одного узла.

Величина α_{2s} определяется из соотношения

$$\alpha_{2s} = \frac{1}{1 + \frac{\rho_2}{\rho_1} \Delta M} \tag{2}$$

(ρ_1 и ρ_2 – плотность растворителя и ненабухшего полимера соответственно, ΔM – масса поглощенного растворителя на единицу массы полимера).

Поскольку образование сетки происходит в растворе, уравнение (1) переходит в соотношение

$$\frac{1}{M_c} = \frac{\frac{v}{V} [\ln(1 - \alpha_{2s}) + \alpha_{2s} + \chi_1 \alpha_{2s}^2]}{\alpha_{2r} \left[\left(\frac{\alpha_{2s}}{\alpha_{2r}} \right)^{1/3} - \frac{2}{f} \frac{\alpha_{2s}}{\alpha_{2r}} \right]}, \tag{3}$$

где α_{2r} – объемная доля сшитого сухого полимера в геле до начала набухания. Параметр взаимодействия полимер–растворитель χ_1 для системы полиакриламид–вода равен 0.492 [33].

Для описания кинетики набухания полимеров, в частности гелей, предложен подход [34], основанный на рассмотренном в работах [34–36] аппарате для описания релаксационных явлений в полимерах. Этот аппарат применим к процессам сорбции и набухания по той причине, что они проходят не только путем заполнения сорбатов отдельных пор в полимерном теле, но и вызывают конформационные перестройки макромолекул, т.е. сопровождаются релаксационными процессами. Такой подход позволяет выявить обратные связи, проявляющиеся при сорбции паров полимерами. Обратные связи обусловлены тем, что проникновение паров низкомолекулярных жидкостей в полимер вызывает реконструкцию, под-

час серьезную, структурной организации, что в свою очередь влияет на кинетику дальнейшей сорбции и диффузии. В случае гидрогелей, особенно полиэлектролитных, которые обладают огромной способностью к водопоглощению и увеличивают свой объем на тысячи процентов, конформационные перестройки макромолекул играют очень существенную роль. Поэтому структура системы меняется настолько, что процесс сорбции или набухания никак нельзя рассматривать как протекающий только путем заполнения пор молекулами сорбата. Все это приводит к тому, что коэффициент диффузии не является константой материала, а меняется в процессе сорбции.

Проведенный в работах [27, 31, 37] анализ этого явления основан на решении системы известных дифференциальных уравнений

$$fv - \frac{\partial p}{\partial x} = 0, \quad v\dot{v} - D\frac{\partial v}{\partial x} = 0, \quad (4)$$

где f – сила, действующая на диффундирующую частицу; v – количество диффундирующих частиц; \dot{v} – скорость диффундирующей частицы, D –

коэффициент диффузии, p – осмотическое давление, равное $(v/N)RT$; N – общее количество частиц в системе; R – универсальная газовая постоянная, T – абсолютная температура.

Из системы уравнений (4) с учетом выражения для p находим

$$D(t) = \frac{RTv(t)}{Nf} \quad (5)$$

Поскольку полимер – вязкоупругая среда, смещение диффундирующей частицы в нем, определяемое скоростью ее движения v , зависит от кинетических релаксационных параметров среды. Иными словами, необходимо связать скорость диффундирующей частицы $v(t)$, которая в вязкоупругом теле зависит от времени, с силой f , входящей в систему уравнений (4).

Такой анализ в общем виде проведен в работах [27, 31, 37] с использованием наследственной теории Больцмана–Вольтерры. В качестве ядер релаксации выбраны ядра двух типов, полученные в работах [33–35]:

$$T_1(\tau) = -\frac{S_0}{k_B m_1} \left\{ \frac{1}{(\alpha - \alpha_0) \ln(\alpha - \alpha_0) + (1 - \alpha + \alpha_0) \ln(1 - \alpha + \alpha_0)} - \frac{1}{\ln 0.5} \right\} \quad (6)$$

Здесь $\alpha = \frac{1}{(1 + k^* \tau / \beta)^\beta}$, $m_1 = m_1^* \int_0^\infty T_1^*(\tau) d\tau$, $k^* = k^{n-1}$, $\beta = \frac{1}{n-1}$, n – порядок реакции, k – константа скорости взаимодействия релаксаторов, m^* – число релаксаторов в единице объема, τ – текущее время, $\alpha_0 = 10^{-10}$;

$$T_2(\tau) = -\frac{S_0}{k_B m_2} \left[\frac{1}{a\tau^\gamma \ln a\tau^\gamma + (1 - a\tau^\gamma) \ln(1 - a\tau^\gamma)} - \frac{1}{\ln 0.5} \right], \quad (7)$$

где $\gamma = b/2$, $(1 - \alpha) = a\tau^{b/2}$, $0 < b < 1$, a – константа, α – доля релаксаторов в релаксирующей системе.

Ядро (7) содержит три параметра: $A = \frac{S_0}{k_B m}$, a и γ . Оно представляет собой функцию со слабой

особенностью при $\tau = 0$, причем $m_2 = m_2^* \int_0^\infty T_2^*(\tau) d\tau$. Процесс развития деформации с применением ядер (6) и (7) описывается соотношениями

$$\varepsilon(t) = \varepsilon_0 \left[1 + \int_0^t T_1(\tau) d\tau \right] \quad (8)$$

$$\varepsilon(t) = \varepsilon_0 \left[1 + \int_0^t T_2(\tau) d\tau \right] \quad (9)$$

($\varepsilon(t)$ – деформация, развивающаяся к моменту времени t , ε_0 – упругая (“мгновенная”) деформация).

С использованием уравнений (8) и (9) и приведенных выше формул в работах [27, 33, 35] получены следующие соотношения для описания процессов сорбции:

$$\frac{M(t)}{M(\infty)} = \frac{\int_0^t T_1(\tau) d\tau}{A_1} \quad (10)$$

или

$$\frac{M(t)}{M(\infty)} = \frac{\int_0^t T_2(\tau) d\tau}{A_2} \quad (11)$$

Здесь $A_1 = \int_0^\infty T_1(\tau) d\tau$, $A_2 = \int_0^\infty T_2(\tau) d\tau$, $M(t)$ и $M(\infty)$ – привес набухающего образца к моменту времени t и в условиях равновесия, т.е. при $t \rightarrow \infty$.

Учитывая, что ядра (6) и (7) содержат постоянные величины, которые можно вынести за знак интеграла, из выражений (10) и (11) получаем

$$\frac{M(t)}{M(\infty)} = \frac{\int_0^t T_1^*(\tau) d\tau}{\int_0^\infty T_1^*(\tau) d\tau} \quad (12)$$

или

$$\frac{M(t)}{M(\infty)} = \frac{\int_0^t T_2^*(\tau) d\tau}{\int_0^\infty T_2^*(\tau) d\tau}, \quad (13)$$

где $T_1^*(\tau)$ и $T_2^*(\tau)$ – переменные части ядер $T_1(\tau)$ и $T_2(\tau)$.

В случае десорбции или синерезиса кинетические уравнения приобретают вид

$$\frac{M(t)}{M_0} = 1 - \int_0^t T_1(\tau) d\tau \quad (14)$$

или

$$\frac{M(t)}{M_0} = 1 - \int_0^t T_2(\tau) d\tau \quad (15)$$

(M_0 – начальная масса набухшего образца).

Соответственно из выражений (16) и (17) имеем

$$\frac{M(t)}{M_0} = 1 + \frac{S_0}{k_B m_1} \int_0^t T_1^*(\tau) d\tau \quad (16)$$

$$\frac{M(t)}{M_0} = 1 + \frac{S_0}{k_B m_2} \int_0^t T_2^*(\tau) d\tau \quad (17)$$

Если уравнения (12) и (13) правильно передают ход экспериментальных кривых набухания, то в координатах $M(t)/M(\infty) - \int_0^t T_1^*(\tau) d\tau / \int_0^\infty T_1^*(\tau) d\tau$ или $M(t)/M(\infty) - \int_0^t T_2^*(\tau) d\tau / \int_0^\infty T_2^*(\tau) d\tau$ должны получаться прямые, выходящие из начала координат, тангенс угла наклона которых равен единице. Для расчета кинетических параметров набухания нами вычислены отношения $\int_0^t T_1^*(\tau) d\tau / \int_0^\infty T_1^*(\tau) d\tau$ и $\int_0^t T_2^*(\tau) d\tau / \int_0^\infty T_2^*(\tau) d\tau$ при различных временах процесса t , а также не зависящие от времени интегралы $\int_0^\infty T_1^*(\tau) d\tau$ и $\int_0^\infty T_2^*(\tau) d\tau$ как функции пар параметров k^* и β , а также a и γ . С использованием всех значений интегралов была написана ЭВМ-программа¹, которая позволяет обрабатывать экспериментальные данные методом наименьших квадратов. Каждая кривая набухания аппроксимируется уравнением (12) или (13) и автоматически выбираются такие значения пар параметров k^* и β , a и γ , при которых сумма квадратов отклонений экспериментальных значений от расчетных является минимальной, а коэффициент корреляции r – максимальным.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На рис. 1 показаны кинетические кривые набухания для всех исследованных образцов гелей. Видно, что достижение равновесия наступает за разное время: чем больше доля сшивающего агента МБАА, тем большее время требуется для достижения равновесного набухания. Однако расчеты, проведенные по уравнению (3), показывают, что величина M_c уменьшается только при пе-

¹ Информацию о программе можно получить по адресу andrey@ineos.ac.ru.

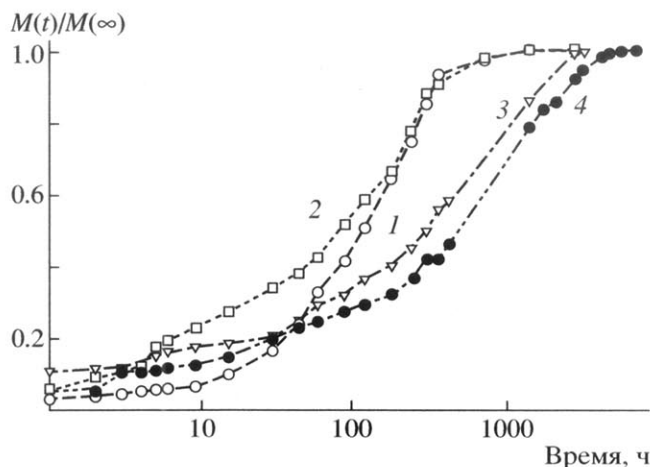


Рис. 1. Кинетические кривые набухания гелей. Номера кривых соответствуют номерам образцов в таблице.

реходе от образца 1 к образцу 2, т.е. при увеличении доли сшивающего агента в смеси мономеров от 1 до 2 мас. % (таблица). Величины M_c для образца 2 и образцов 3 и 4 (4 и 5 мас. % МБАА) примерно одинаковы. Таким образом, существенное увеличение концентрации сшивающего агента не приводит к изменению равновесной степени набухания, а вызывает лишь снижение скорости набухания.

Для всех образцов гелей характерна большая дефектность сетки. Это следует из таблицы, в которой значения M_c , рассчитанные с помощью уравнения (3), сопоставлены с M_c , вычисленными с помощью очевидного, справедливого для абсолютно однородной и бездефектной сетки соотношения

$$M_c = 71[\text{акриламид}]:2[\text{МБАА}], \quad (18)$$

где цифра 71 – ММ повторяющегося звена полиакриламида, в квадратных скобках указаны моль-

ные концентрации акриламида и МБАА соответственно.

Видно, что величины M_c , найденные по равновесной степени набухания, во много раз выше величин M_c , полученных по соотношению (18). Это свидетельствует о существенной неоднородности полученных сеток. Кроме того, ММ цепей сетки, рассчитанная по уравнению (3), примерно одинакова для концентраций МБАА = 2–5 мас. % по отношению к основному мономеру, а величина M_c , вычисленная по соотношению (18), уменьшается с ростом концентрации сшивающего агента. Отсюда следует, что при повышении доли МБАА дефектность сетки увеличивается. Причины появления дефектности сеток в виде висящих цепей, циклов, двухфазной структуры гелей и т.д. детально проанализированы в цитируемых выше работах.

Теперь рассмотрим результаты аппроксимации кинетических кривых набухания с помощью изложенного выше подхода. Как видно из таблицы, коэффициенты корреляции r_2 , соответствующие ядру $T_2(\tau)$, близки к единице. В то же время коэффициенты r_1 , относящиеся к ядру $T_1(\tau)$, существенно ниже единицы. Это свидетельствует о том, что кинетика процесса набухания исследуемых гелей лимитируется скоростью диффузии кинетических единиц – релаксаторов и нерелаксаторов. Такая же картина наблюдалась ранее [31] при анализе кинетики набухания твердых полимеров. Величина γ для всех образцов (таблица) меньше 0.5, т.е. процесс диффузии кинетических единиц не является фиковским. Наиболее близко к фиковскому поведению приближается образец 3.

Выше было отмечено, что степень набухания при равновесии для образцов 2–4 примерно одинакова, но время достижения равновесия разное.

Кинетические параметры набухания и характеристики исследованных сеток

Образец	M_c		r_1/r_2	a	γ	$v \times 10^3, \text{ч}^{-1}$		
	формула (18)	формула (3)				$t = 0.5 \text{ ч}$	$t = 15 \text{ ч}$	$t = 360 \text{ ч}$
1	7700	90700	0.781/0.993	0.0598	0.3	24.6	7.2	0.67
2	3850	68300	0.842/0.991	0.252	0.1	25.6	8.4	0.50
3	1920	67000	0.837/0.978	0.0198	0.4	16.1	4.3	0.72
4	1540	67000	0.805/0.980	0.0378	0.3	8.4	2.9	0.63

Для количественного анализа этих различий рассчитаем скорость набухания в разные промежутки времени по соотношению

$$v = d\left[\frac{M(t)}{M(\infty)}\right]/dt = T_2^*(\tau) \int_0^{\infty} T_2^*(\tau) d\tau \quad (19)$$

Полученные таким образом значения скорости набухания для всех образцов приведены в таблице при разной длительности процесса t . Видно, что скорость набухания зависит от концентрации сшивающего агента и от длительности процесса. При небольших временах наблюдения (0.5 или 15 ч) скорость набухания существенно снижается при переходе от образца 1 к образцам 3 и 4. Однако для образца 2 на начальном участке процесса она несколько выше, хотя данный образец содержит в 2 раза больше сшивающего агента, чем образец 1. Это можно объяснить неоднородностью сетки, которая, согласно цитируемым выше работам, может иметь двухфазную структуру. На первой стадии гелеобразования формируются микрогели, содержащие непрореагировавшие группы МБАА. В дальнейшем микрогели объединяются в химическую сетку за счет конверсии указанных групп. Такая сетка является напряженной, и на начальных стадиях процесса набухания в результате разрыва межмолекулярных (водородных) связей происходит быстрое набухание. При большой длительности процесса скорость набухания изменяется адекватно увеличению концентрации сшивающего агента; при большом времени наблюдения (например, 360 ч) скорость набухания для образцов 3 и 4 даже несколько выше, чем для образцов 1 и 2. Это согласуется с тем, что при таких больших временах набухания образцов, содержащих малое количество сшивающего агента, почти заканчивается, в то время как для образцов с большим количеством сшивающего агента процесс продолжается вплоть до 3360 (образец 3) и 7200 ч (образец 4).

Таким образом, исследуемые сетки, судя по величинам M_c , имеют близкую структуру при изменении концентрации сшивающего агента от 2 до 5 мас. %. Однако, судя по скорости набухания, их структура различается. Все это еще раз указывает на неоднородность получаемых сеток. Что касается метода оценки кинетических параметров процесса набухания, то нам представляется, что предложенный в данной работе способ аппроксимации

кинетических кривых имеет общее значение и применим как для твердых полимеров, так и для гелей, содержащих большое количество растворителя.

Сопоставим полученные данные с результатами теории и эксперимента, полученными в работах [38–42]. В работе [38] изучено влияние концентрации сшивающего агента МБАА на модуль упругости и величину M_c , оцененную на основании этого модуля. Найдено, что для полиакриламидных гидрогелей при концентрации сшивающего агента ~3–7 мас. % и общей концентрации мономеров ~7 мас. % величина M_c остается примерно постоянной. Аналогичная тенденция наблюдается и в нашей работе. В серии других работ [39–42] найдено, что коэффициент диффузии зависит от формы образцов геля и различается для сфер, дисков и стержней. Наиболее важным с нашей точки зрения является тот экспериментальный факт, что коэффициент диффузии зависит от степени набухания, т.е. зависит от времени.

Перейдем теперь к результатам гистологических исследований полученных гидрогелей. Образцы гидрогелей вводили 30 белым лабораторным крысам линии VISTAP путем инъекций подкожно в межлопаточную область в количестве 0.5 мл. Через 3, 7, 14, 21, 30 и 90 суток животных выводили из опыта. Область имплантации изучали визуально (макроскопически). Затем гель с окружающей тканью фиксировали в нейтральном 10%-ном формалине и заливали в парафин. После этого изготавливали срезы толщиной 4 мм, которые окрашивали гематоксилином и эозином и изучали на микроскопе.

Исследования показали, что через 3 суток все образцы геля оставались прозрачными и имели такую же вязкость, как до имплантации, причем соединительно-тканная капсула вокруг геля не образовывалась (следует отметить, что образец 1 по структуре соответствовал гелям медицинского назначения, изученным ранее [43]). Образец 1 (низкая степень сшивки) вызывал негативную тканевую реакцию и образование рыхлой фиброзной капсулы. В то же время через 7 суток макрофагические образцы гелей 2–4 сохраняли первоначальную прозрачность, вокруг геля образовывалась тонкая фиброзная капсула, клеточная инфильтрация в ней отсутствовала. Капсула вокруг образца 1 через 7 суток после имплантации

геля состояла из незрелой грануляционной ткани, в которой выявлялась воспалительная реакция в виде отека лимфоцитарной индиференции. К 30-м суткам имплантат представлял собой пеналистые конгломераты, перемежающиеся макрофагами, вокруг образовывалась соединительная капсула.

У образцов геля 2–3 к 30-м суткам капсула остается тонкой. Гель по-прежнему не прорастает соединительной тканью. У образца 4 к 14-м суткам материал уже не является гомогенной массой, он разделен на фрагменты и тонкие тяжи, между которыми видны проникающие в гель клеточные элементы. К 30-м суткам гель распадается на фрагменты.

Таким образом, наиболее близкими по тканевым реакциям к гелям, синтезированным ранее с применением γ -облучения, являются содержащие повидон образцы 2–3, полученные в настоящей работе. Это свидетельствует о том, что для приготовления гидрогелей медицинского назначения можно обойтись и без γ -облучения, но с целью их стерилизации следует вводить повидон в реакционную среду.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дубровский С.А., Афанасьева М.В., Лагутина М.А., Казанский К.С. // Высокомолек. соед. А. 1990. Т. 32. № 1. С. 165.
2. Дубровский С.А., Казанский К.С. // Высокомолек. соед. Б. 1993. Т. 35. № 10. С. 1709.
3. Галлеев Ю.В. // Успехи химии. 1995. Т. 64. № 5. С. 505.
4. Филлипова О.Е. // Высокомолек. соед. С. 2000. Т. 42. № 12. С. 2328.
5. Лопатин В.В., Аскадский А.А. Полиакриламидные гидрогели в медицине. М.: Научный мир, 2004.
6. Дубровский С.А., Афанасьева М.В., Рыжкин М.А., Казанский К.С. // Высокомолек. соед. А. 1989. Т. 31. № 2. С. 321.
7. Казанский К.С., Ракова Г.В., Ениколопов Н.С., Агафонов О.А., Романов И.А., Усков И.Б. // Вестн. с.-х. науки. 1988. № 4 (380). С. 125.
8. Dubrovskii S.A., Afanans'eva M.V., Lagutina M.A., Kazanskii K.S. // Polym. Bull. 1990. V. 24. № 1. P. 107.
9. Dubrovskii S.A., Ilavsky M., Arkhipovich G.N. // Polym. Bull. 1992. V. 29. №5. P. 587.
10. Kazanskii K.S., Dubrovskii S.A. // Adv. Polym. Sci. 1992. V. 104. P. 97.
11. Василевская В.В., Хохлов А.Р. // Высокомолек. соед. А. 1986. Т. 28. № 2.
12. Дубровский С.А., Кузнецова В.И. // Высокомолек. соед. А. 1993. Т. 35. №3. С. 271.
13. Харрис Т. Теория ветвящихся случайных процессов. М.: Мир, 1966.
14. Хохлов А.Р. // Высокомолек. соед. Б. 1980. Т. 22. № 10. С. 736.
15. Anbergen U., Oppermann W. // Polymer. 1990. V. 31. № 10. P. 1854.
16. Geissler E., Hecht A.-M., Horkay F., Zrinyi M. // Macromolecules. 1988. V. 21. № 8. P. 2594.
17. Gnanou Y., Hild J., Rempp P. // Macromolecules. 1984. V. 17. № 4. P. 945.
18. Hasa J., Ilavsky M., Duček K. // J. Polym. Sci., Polym. Phys. Ed. 1975. V. 13. № 2. P. 253.
19. Koňak Ā., Bansil R. // Polymer. 1989. V. 30. № 4. P. 677.
20. Kulicke W.M., Nottelmann H. // Polym. Mater. Sci. Eng. 1987. V. 57. P. 265.
21. Oppermann W., Rose S., Rehage G. // Brit. Polym. J. 1985. V. 17. № 2. P. 175.
22. Rička J., Tanaka T. // Macromolecules. 1985. V. 18. № 1. P. 83.
23. Лагутина М.А., Дубровский С.А., Казанский К.С. // Высокомолек. соед. Б. 1995. Т. 37. № 3. С. 528.
24. Hydrogels in Medicine and Pharmacy / Ed. by Peppas N.A. Boca Raton: CRC Press, 1987. V. 1.
25. Khokhlov A.R. // Polymer. 1980. V. 21. № 4. P. 376.
26. Красильникова О.К., Сарылова М.Е., Волков А.В., Валуев Л.И., Обьденнова И.В. // Высокомолек. соед. Б. 1991. Т. 33. № 3. С. 202.
27. Аскадский А.А., Арсламбеков В.А., Андриющенко Т.А., Матвеев Ю.И., Блюменфельд А.Л. // Высокомолек. соед. А. 1989. Т. 31. № 8. С. 1616.
28. Гуль В.Е. // Коллоид. журн. 1953. Т. 15. № 3. С. 170.
29. Догадкин Б.А., Гуль В.Е. // Докл. АН СССР. 1950. Т. 70. № 6. С. 1017.
30. Зубов П.И. Дис. ... д-ра хим. наук. М.: НИХФИ им. Л.Я. Карпова, 1949.
31. Зубов П.И., Матвеев Ю.И., Аскадский А.А., Андриющенко Т.А. // Высокомолек. соед. А. 1980. Т. 22. № 6. С. 1347.

32. Лопатин В.В., Аскадский А.А., Васильев В.Г., Курская Е.А. // *Высокомолек. соед.* А. 2004. Т. 46. № 7. С. 1217.
33. *Polymer Handbook* / Ed. by Brandrup J., Immergut E.H., Grulke E.A. New York: Wiley, 1999.
34. Askadskii A.A. *Computational Materials Science of Polymers*. Cambridge. Cambridge Int. Sci. Publ., 2003.
35. Аскадский А.А. *Лекции по физикохимии полимеров*. М.: МГУ, 2001.
36. Аскадский А.А., Кондращенко В.И. *Компьютерное материаловедение полимеров*. М.: Научный мир, 1999.
37. Аскадский А.А., Матвеев Ю.И. *Химическое строение и физические свойства полимеров*. М.: Химия, 1983.
38. Baselga J., Hernandez-Fuentes I., Poerola I.F., Llorente M.A. // *Macromolecules*. 1987. V. 20. № 12. P. 3060.
39. Li Y., Tanaka T. // *J. Chem. Phys.* 1990. V. 92. № 2. P. 1365.
40. Tanaka T., Fillmore D.J. // *J. Chem. Phys.* 1979. V. 70. № 3. P. 1214.
41. Peters A., Candau S.J. // *Macromolecules*. 1986. V. 19. № 7. P. 1952.
42. Peters A., Candau S.J. // *Macromolecules*. 1988. V. 21. № 7. P. 2278.
43. Шехтер А.Б., Лопатин В.В., Чочия С.Л., Матушвили Г.Г. // *Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии*. 1997. № 2. С. 11.

Swelling of Polyacrylamide Gels Used in Medicine

V. V. Lopatin*, A. A. Askadskii**, and V. G. Vasil'ev**

*Research Institute of Rubber and Latex Articles,
ul. Krasnobogatyrskaya 42, Moscow, 107564 Russia

**Nesmeyanov Institute of Organoelement Compounds, Russian Academy of Sciences,
ul. Vavilova 28, Moscow, 119991 Russia

Abstract—The kinetics of swelling was studied for polyacrylamide gels used in medicine. These gels have a varying concentration of a crosslinking agent (N, N'-methylenebisacrylamide) and contain a small amount of poviargolum, a dispersion of colloidal silver stabilized with polyvinylpyrrolidone. An apparatus for describing the kinetics of swelling is provided; it is based on consideration of this process as a relaxation process with the diffusion coefficient changing over time. The average molecular mass of interjunction chains was estimated, and the network was found to be rather imperfect. As the proportion of the crosslinking agent increased from 1 to 2 wt %, the molecular mass of linear chains between the network junctions increased to remain approximately constant with the further increase in the amount of the crosslinker from 2 to 5 wt %. In the range of high crosslinker concentrations, only the swelling rate varied; the amount of free and bound water in the gel also remained virtually unchanged. A histological examination of the hydrogels thus synthesized showed the gels to be applicable for medical purposes. The required crosslink density in these gels is achieved by selecting the corresponding concentration of the crosslinking agent, and sterilization is ensured by the introduction of poviargolum.