

УДК 541.64:678.664

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ПОЛИЭФИРУРЕТАНОВ С ФИЗИОЛОГИЧЕСКИ  
АКТИВНЫМИ СРЕДАМИ

*Т. Э. Липатова, С. М. Лоос, М. М. Момбужай*

Создание биосовместимых полимеров, которые могли бы применяться в медицине в качестве аллоимплантатов для устранения дефектов различных органов, является одной из важнейших задач химии высокомолекулярных соединений.

В отечественной и зарубежной литературе имеются сообщения об использовании полимерных материалов в клинике для протезирования внутренних органов, замещения полостей и тканей, в качестве клеев, кровезаменителей и т. д.

Наиболее часто применяются в хирургии полимерные материалы на основе полиамидов, полизэфиров и политетрафторэтилена [1—4].

В последнее время появились данные об использовании полиуретановых материалов [5—10], которые находят применение в сердечной хирургии (искусственные клапаны сердца), при заполнении плевральных полостей, замещении мышечной и костной тканей, пломбировке глазницы, печени, селезенки, почек и т. д. [11].

В одних случаях необходимы нерассасывающиеся материалы [6], в других нужны рассасывающиеся высокомолекулярные соединения, изделия из которых после завершения репаративных процессов или же выполнения своей функции должны рассасываться в желаемые сроки [12].

Большое значение для «вживления» имплантата в организм и его рассасывания имеет химический состав и структура полимера.

В данной работе при создании биосовместимых рассасывающихся в заданные сроки материалов на основе сетчатых полиэфируретанов особое внимание было удалено именно структуре получаемых полимеров, которая могла быть изменена путем изменения природы гликоловой компоненты и введения наполнителей.

Ранее Ю. С. Липатовым было показано, что введение наполнителя в состав композиции в значительной степени разрыхляет структуру получаемого полимера [13]. В качестве наполнителя по предложению Р. А. Веселовского были взяты сахар и крахмал, т. е. вещества, которые могут растворяться в средах организма. При нахождении такого наполненного полимера-имплантата в условиях живого организма в первую очередь, очевидно, будет вымываться растворимый наполнитель и в полимере будут образовываться поры. Варьируя дисперсность наполнителя, можно получать поры разного диаметра и, таким образом, подбирать наиболее оптимальный размер пор для прорастания полимера живой тканью. Разрыхленная структура самого полимера вследствие влияния наполнителя так же должна способствовать его более быстрому рассасыванию.

Для создания биосовместимых полимеров с заданными свойствами, необходимо знать, каким образом происходит взаимодействие полимера с физиологически активными средами, механизм деструкции полимера в условиях организма, изменение его физико-химических и механических

свойств, а также необходимо изучить влияние полимера на ферментативную активность.

Нами проводилось исследование сетчатых полиэфиуретановых пленок, содержащих наполнитель (пленки Л-3 и Л-4) и без него (Л-1 и Л-2), с целью выяснения возможности применения этих пленок в качестве имплантатов желудочно-кишечного тракта. Пленки были получены на основе полидиэтилентикольадипината (мол. вес 1880 или 2050), толуилендиизоцианата, гексаметилендиизоцианата или дифенилметандиизоцианата. В качестве спивающего агента был применен триметилолпропан, а на-

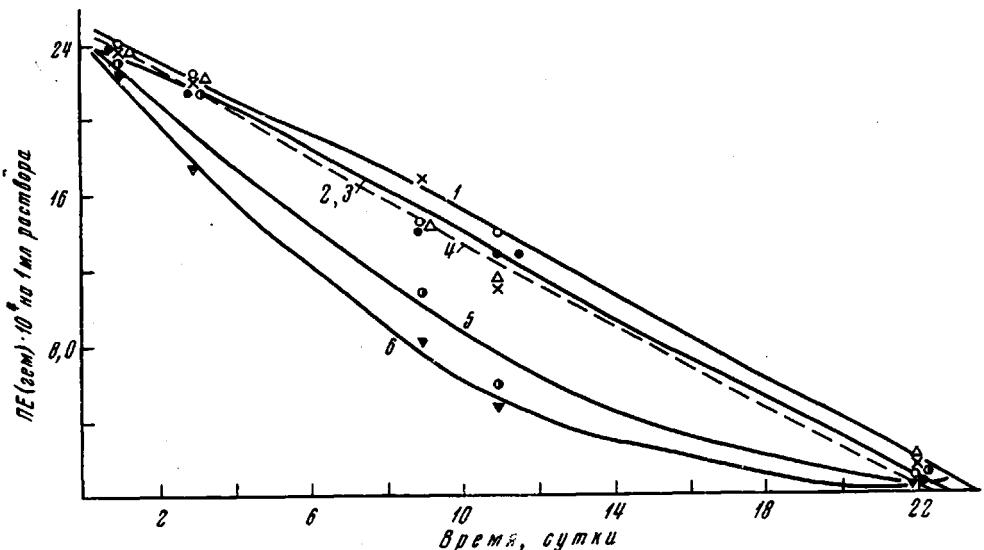


Рис. 1. Изменение во времени активности пепсина под действием полиуретановых пленок;

1 — контрольный раствор пепсина; 2, 3 — активность растворов пепсина, подвергшегося воздействию пленок Л-1 и Л-2; 4 — пленки Л-3; 5 — Л-4; 6 — Л-3 с увеличенной поверхностью

полнителем был выбран пищевой сахар или крахмал в количестве 20% от веса композиции.

Важным показателем свойств полиэфиуретановых пленок является процесс набухания их в физиологически активных средах, моделирующих условия живого организма, например набухание в физиологическом растворе, в желудочном соке, в растворе пепсина, химотрипсина и т. д. Набухание изучали при 37°, площадь пленки составляла обычно 1 см<sup>2</sup>. Через определенные промежутки времени проводили взвешивание пленки на торсионных весах типа ВТ-500 и рассчитывали степень набухания.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что степень набухания (максимальная) для полиэфиуретановых пленок без наполнителя составляет: в физиологическом растворе — 3, в растворе HCl с pH = 2,0—3,5, в химотрипсине — 3, в желудочном соке — 4. После набухания полимерных пленок, как правило, наблюдается деструкция их и «растворение». Введение сахара в качестве наполнителя (пленка Л-4) способствует более быстрому «растворению» ее во всех исследуемых физиологически активных средах по сравнению с пленками без наполнителя (Л-1 и Л-2).

Находясь в организме, полимерный имплантат, естественно, испытывает на себе влияние различных защитных систем организма, и, в первую очередь, влияние ферментативных систем.

С другой стороны, надо учитывать, что и ферментные системы испытывают на себе влияние полимера. Поэтому возможность применения полимерных имплантатов в клинике во многом зависит от того, какое влияние они оказывают на изменение ферментативной активности.

Для определения ферментативной активности пепсина в присутствии полиэфируретановых пленок нами был выбран метод Энсона [14], который заключается в спектрофотометрическом определении количества тиоглобулина и триптофана, образовавшихся при гидролизе гемоглобина под действием пепсина.

Пленки Л-1, Л-2, Л-3 и Л-4 площадью 1 см<sup>2</sup>, а также пленка такого же состава как Л-3 с увеличенной поверхностью (25 см<sup>2</sup>) были помещены в раствор пепсина и термостатированы при 37°. Через определенные промежутки времени из каждого сосуда отбирали пробы раствора пепсина и определяли его активность. Одновременно в термостат был помещен контрольный раствор, в котором пленки отсутствовали. Из этого раствора также отбирались пробы для определения активности.

На рис. 1 показано, какое влияние оказывают полиэфируретановые пленки на активность пепсина.

Полиэфируретановые пленки без наполнителя (Л-1 и Л-2), а также с наполнителем (крахмалом (Л-3)) не влияют существенно на изменение во времени активности пепсина. Кривые 2, 3 и 4 располагаются параллельно, рядом с кривой 1 (контрольный раствор пепсина). Несколько иные результаты получаются в присутствии пленки Л-4 (наполнитель сахар) (кривая 5). Активность пепсина в этом случае уменьшается заметно быстрее, чем под действием других пленок. Эти данные можно объяснить адсорбцией пепсина на более развитой за счет пор, образуемых при вымывании наполнителя, поверхности пленки Л-4.

В литературе имеются данные об адсорбции пепсина на поверхности чужеродных кристаллических белков [14]. На этом свойстве пепсина основываются методы его очистки. Однако адсорбция пепсина на поверхности синтетических полимеров не описана. Первые наблюдения адсорбции пепсина на полиуретанах были сделаны нами при изучении «растворения» пленок в соляной кислоте, содержащей пепсин [15].

Возможность адсорбции пепсина на полиуретановых пленках может иметь решающее значение при применении их в качестве имплантатов желудочно-кишечного тракта, поэтому наблюдавшее явление было исследовано нами более подробно.

На рис. 2 показано как влияет величина поверхности пленок на активность растворов фермента.

Полученная закономерность отчетливо проявляется также в опытах, проведенных с пленками квадратной формы ( $S = 1 \text{ см}^2$ ) и пленками, нарезанными полосками, что значительно увеличивало их поверхность. Через 12 суток активность пепсина изменилась в соответствии с данными, приведенными в таблице.

Если полиэфируретановые пленки, которые находились в течение суток в 1%-ном растворе пепсина в виде нарезанных полосок, поместить между листами фильтровальной бумаги, а затем погрузить в раствор 100 мл соляной кислоты с pH = 2, то после непрерывного перемешивания в течение суток в этом растворе активность стала равна  $4,0 \cdot 10^{-4}$  пепсина (гем.) на 1 мл раствора, т. е. сохранилась примерно четвертая часть исходной активности фермента.

Эти данные свидетельствуют о десорбции пепсина. Кроме того, результаты по влиянию величины поверхности на активность пепсина являются подтверждением нашего предположения об адсорбции пепсина на поверх-

Влияние величины поверхности пленок на активность пепсина

Шифр пленки	Активность пепсина (гем.) · $10^{-4}$ на 1 мл раствора	
	пленки квадратной формы ( $S = 1 \text{ см}^2$ )	пленки нарезаны полосками
1 %-ный раствор пепсина	16,4	16,40
Л-1	14,0	0,60
Л-2	12,8	0,10
Л-3	11,6	0,05
Л-4	7,0	0,19

ности полиэфиуретановых пленок, что, вероятно, необходимо учитывать при применении пленок в качестве полимерных имплантатов.

При изучении механизма действия полиэфиуретановых пленок на пепсин были сняты УФ-спектры поглощения пепсина различной концентрации в растворе соляной кислоты с  $\text{pH} = 2$ . При этом наблюдалось подчинение закону Ламберта — Бера, что показывает возможность количественного определения пепсина в растворе при  $\lambda_{\text{макс}} = 274 \text{ мкм}$ .

Данные УФ-спектроскопии свидетельствуют о том, что под влиянием полиэфиуретановых пленок в течение длительного времени не происходит

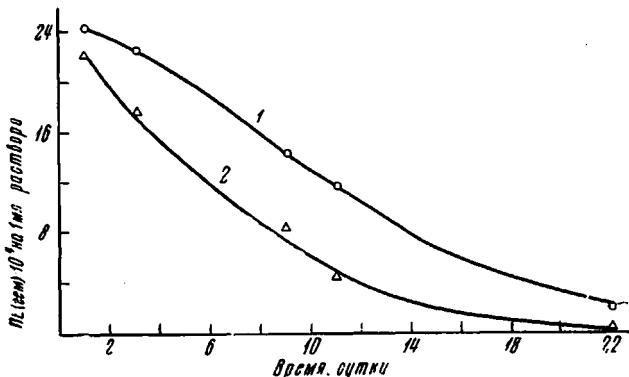


Рис. 2. Влияние величины поверхности пленки Л-3 на активность раствора пепсина. Площадь пленки  $S = 1$  (1) и  $25 \text{ см}^2$  (2)

химических изменений в ароматическом радикале, входящем в состав молекулы пепсина.

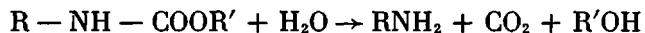
Наконец, крайне важно изучение механизма деструкции полиэфиуретановых пленок, побывавших в качестве имплантата в условиях живого организма. С этой целью была произведена подкожная подсадка пленки Л-4 кролику.

Данные ИК-спектроскопии показали, что после подкожной имплантации в течение 7 дней наблюдаются следующие изменения: исчезают полосы  $1190, 1390 \text{ см}^{-1}$  и изменяется относительная интенсивность полос  $1730 \text{ см}^{-1}$  (карбонильное поглощение уретановой группы) и  $1550 \text{ см}^{-1}$  (деформационные плоскостные колебания C—NH). Внутренний стандарт — полоса  $2960 \text{ см}^{-1}$ . Для идентификации полос  $1190$  и  $1390 \text{ см}^{-1}$  были сняты ИК-спектры политетраметиленгликоля (мол. вес 1700), а также полидиэтиленгликольадипината (мол. вес 1500), на основе которого готовили полиуретан.

Как показали полученные данные, в исследуемых соединениях эти полосы могут быть отнесены за счет валентных колебаний C—O простой эфирной связи.

Сравнение кривых 1 и 2 (рис. 3) свидетельствует о том, что в полиэфиуретановой пленке после подкожной имплантации начинается процесс деструкции полимера, который проявляется прежде всего, по-видимому, в разрыве простой эфирной связи, а также в изменениях в уретановой группе (относительная интенсивность карбонильного поглощения  $1730 \text{ см}^{-1}$  и деформационные плоскостные колебания C—NH). Очевидно, в результате подкожной имплантации полиэфиуретана, имеет место также разрыв и сложноэфирной связи, входящей в состав полиэфира.

Деструкция полимера в результате подкожной имплантации в значительной мере происходит, вероятно, по гидролизному механизму, который наблюдался ранее в физиологически активных средах [15]



Весьма интересными являются результаты, показывающие, каким образом происходит деструкция полиэфируретана в желудочном соке.

При нахождении полиэфируретана в течение 3 месяцев в желудочном соке (пленка Л-4) начинается процесс деструкции ее, который по своему

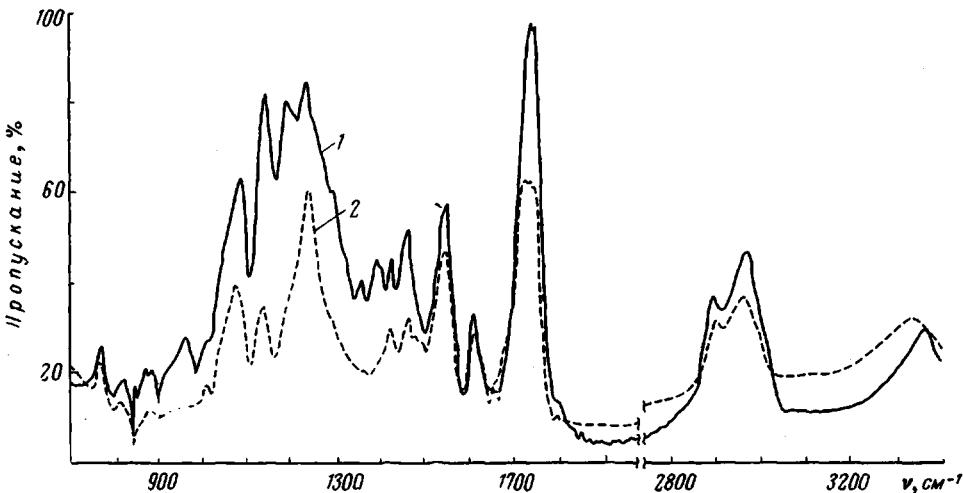


Рис. 3. ИК-спектры полиуретана исходного образца (1) и после подкожной имплантации (2)

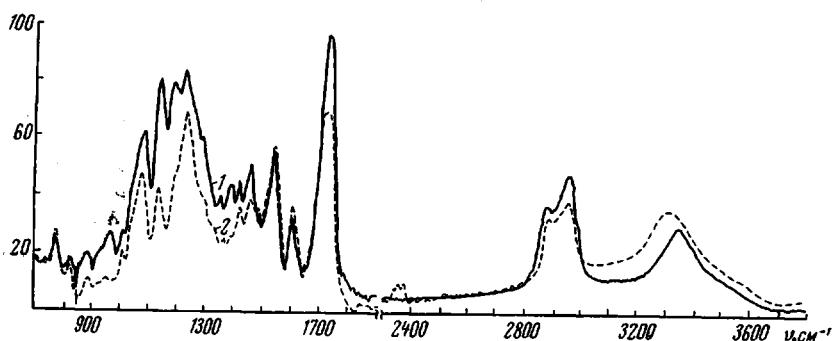


Рис. 4. ИК-спектры полиуретана (пленка Л-4) в растворе соляной кислоты с  $\text{pH} = 2$  (1) и после пребывания в течение трех месяцев в желудочном соке (2)

механизму идентичен деструкции полимера после подкожной имплантации, т. е. происходит разрыв простой и, по-видимому, сложноэфирной связи, а также наблюдаются изменения в уретановой группе (кривая 2, рис. 4).

Вследствие того, что в желудочном соке процесс деструкции полиэфируретана начинается раньше и проходит быстрее, чем в  $\text{HCl}$  с  $\text{pH} = 2$ , можно предположить, что тканевые и протеолитические ферменты, в частности ферменты желудочного сока, способствуют ускорению этого процесса.

### Выводы

1. После подкожной имплантации полиэфируретана, а также пребывания в желудочном соке в течение 3 месяцев начинается процесс деструкции полиэфируретана, механизм которого в обоих случаях, по-видимому, одинаковый и сводится к разрушению как уретановой группы, так и эфирных связей.

2. Установлено, что пепсин сорбируется поверхностью имплантата, что приводит к потере активности раствора фермента. Одновременно показана возможность в определенных условиях десорбции пепсина с поверхности полизифиуретана.

3. Введение растворимого наполнителя — сахара — в имплантат способствует более быстрому «растворению» образцов в физиологически активных средах.

Институт химии высокомолекулярных соединений АН УССР

Поступила в редакцию  
30 VI 1969

#### ЛИТЕРАТУРА

1. H. Contzen, Bruns' Beitr. klin. Chirurgie, 204, 179, 1962.
2. K. Little, J. Parkhouse — Lancet, 2, 857, 1962.
3. U. Dimergian, Surg. Clin. N. America, 43, 1313, 1963.
4. A. Starz, M. J. Edwards, J. Cardiowasc. Surg., 98, 435, 1963.
5. Г. В. Головин, Вестник хирургии, 98, 132, 1967.
6. А. Г. Губанов, Аллопластика, изд-во «Здоровье», 1965.
7. И. И. Ревзин, Пластмассы в медицине, Медгиз, 1964.
8. J. M. Fujiimoto, D. E. Blickenstaff, F. W. Schueler, Surg., Gynecol. and Obstetr., 117, 434, 1963.
9. C. B. Duniaif, T. William, M. D. Stubenbord, H. Conway, Surg., Gynecol. and Obstetr., 117, 454, 1963.
10. G. g. Magovern, H. W. Stomis, J. Therap. cardiowasc. Surg., 46, 726, 1963.
11. А. Г. Губанов, Ю. А. Фурманов, Б. А. Марулин, Вестник хирургии, 89, 65, 1962.
12. Ю. Я. Грицман, А. А. Денисова, Ю. Ф. Мирлес, С. Д. Андреев, Сб. Вопросы экспериментальной хирургии и морфологии, 1965, стр. 88.
13. Ю. С. Липатов, Физико-химия наполненных полимеров, изд-во «Наукова думка», 1967.
14. Д. Нортроп, М. Кунитц, Р. Херриот, Кристаллические ферменты, Изд-во иностр. лит., 1950.
15. Т. Э. Липатова, Р. А. Веселовский, Высокомолек. соед., A11, 1459, 1969.

---

#### INTERACTION OF POLYURETHANES WITH PHYSIOLOGICALLY ACTIVE MEDIA

*T. E. Lipatova, I. M. Loos, M. M. Mombuzhai*

#### Summary

In order to obtain biologically compatible polymers which can be used as alloimplants, behaviour of polyurethanes in physiologically active media, mechanism of proteolytic enzymes action *in vitro* and degradation of polyurethanes in living organism have been investigated. After underdermic implantation as well as after being during three months in stomach juice, polyurethane degradation is started which results in both eases in to cleavages of urethane and ether bonds. Proteolytic enzymes are catalysts of polyurethane degradation.

---