

**НАДМОЛЕКУЛЯРНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ГИДРОФИЛЬНЫХ
ПОЛИМЕРОВ НА ОСНОВЕ ПОЛИГЛИКОЛЬМЕТАКРИЛАТОВ,
КОНТАКТИРОВАВШИХ С ТКАНЯМИ ОРГАНИЗМА**

*Калал Я., Шпринцл Л., Копечек Й.,
Липатова Т. Э., Лебедев Е. В., Довгопол Н. И.*

В Институте макромолекулярной химии Чехословацкой АН проводятся широкие исследования по созданию гидрофильных полимеров медицинского назначения, которые получают в результате полимеризации этиленгликольдиметакрилата. Наличие гидроксильных групп обуславливает гидрофильность геля, который адсорбирует влагу, набухает и размягчается, а также подвергается свободной диффузии водных растворов. Наряду с этим гели такой природы нерастворимы в воде.

Ряд гидрофильных полимеров на основе полигликольметакрилатов применяют в медицинской практике в качестве аллоимплантатов постоянного действия [1].

Данная работа — продолжение совместных работ в рамках двухстороннего сотрудничества между академиями наук СССР и Чехословакии и направлена на изучение надмолекулярной структуры гидрофильных полимеров при контакте с живым организмом.

Использовали следующие полимерные материалы, синтезированные в Институте макромолекулярной химии Академии наук Чехословакии: гомогенный полигликольмонометакрилат [2], спищий 0,3%-ным гликольдиметакрилатом (образец I); микропористый полигликольмонометакрилат [2], спищий 0,8%-ным гликольдиметакрилатом, содержащий 60% воды (образец II). С целью исследования влияния на них живого организма эти образцы были подсажены в организм животным (белым крысам весом 150–200 г) внутрибрюшинно. Извлеченные образцы были подвергнуты электронно-микроскопическим исследованиям с целью исследования влияния на них живого организма. Методом электронной микроскопии были исследованы полимерные образцы I и II, исходные и побывавшие в организме один и три месяца.

Морфологические исследования образцов проводили по методу реплик [3]. Использовали реплики, полученные при косом напылении углерода в вакууме. Образцы перед напылением подвергали травлению в кислородной плазме безэлектродного высокочастотного разряда [4] при давлении $5 \cdot 10^{-2}$ тор, концентрации свободных электронов в плазме $6 \cdot 10^7 \text{ см}^{-3}$, геометрической скорости вакуумирования разрядного объема $\sim 5 \text{ л/сек}$. Полученные таким способом реплики просматривали на электронном микроскопе УЭМБ-100В.

Электронно-микроскопические снимки подвергали статистической обработке, в результате которой определяли интегральную (в координатах en и r) и дифференциальную (в координатах den/dr и r) кривые распределения числа глобул n по их размерам r .

Морфология исходного состояния образца I представлена глобулоподобными элементами размером от 0,05 до 0,2 мкм (рис. 1, а).

О распределении элементов по размерам можно судить по кривым распределения (рис. 2, а). Существенно, что исходное состояние образца II (рис. 1, а') по морфологии почти не отличается от образца I. Как в том, так и в другом случае наиболее характерным является размер глобул $\sim 500 \text{ \AA}$. Однако для образца II наблюдается несколько более широкий набор элементов большего размера (1000 \AA), хотя диапазон распределения глобул по размерам примерно одинаков (рис. 2, б).

Пребывание образцов в организме почти не изменяет характера распределения глобул по размерам как для образца I, так и для образца II. Заметно лишь некоторое относительное увеличение глобул с размером $\sim 500 \text{ \AA}$. Вместе с этим для образца II характерным является появление агрегатов, размеры которых лежат в пределах 1–2 мкм (рис. 1, б', в'), в то время как в образце I появления агрегатов не наблюдали (рис. 1, б). Число агрегатов и их размеры у образца II после трехмесячного пребывания

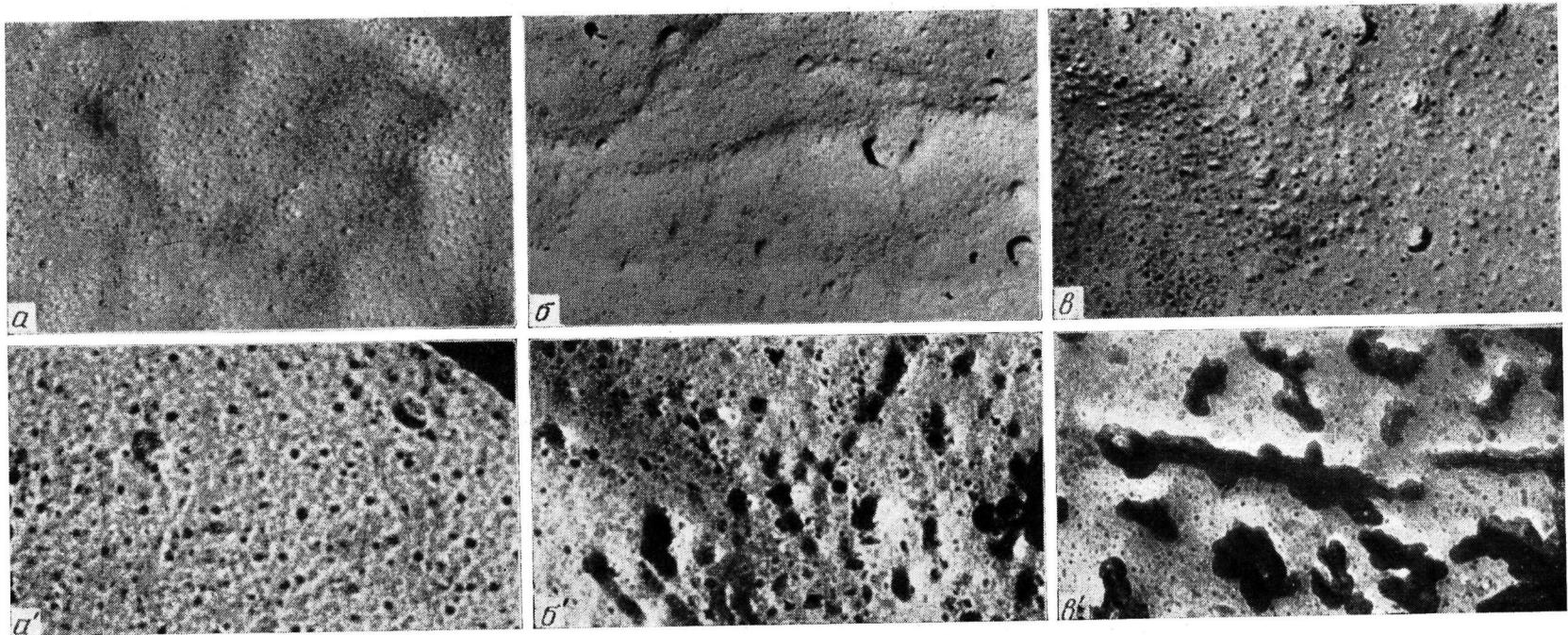


Рис. 1. Электронно-микроскопические снимки образцов I (*a*—*g*) и II (*a'*—*g'*):

a, *a'* — исходный образец; *b*, *b'* — после его пребывания в организме в течение одного месяца, *g*, *g'* — трех месяцев; увеличение 24 000

в организме несколько больше, чем после первого месяца (ср. рис. 1, б' и в'), что свидетельствует о постоянном нарастании разделения поверхностных слоев образца II на плотные и менее плотные участки.

Наличие почти одинаковых кривых распределения по размерам у образцов I и II свидетельствует, как нам кажется, об одинаковом механизме формирования элементарных глобул в массе исходных полимеров. Несущественный сдвиг в сторону больших размеров для кривой образца II (рис. 2, б, кривая 1) можно отнести к влиянию относительно большего содержания воды (до 60%) в этом образце. Отличие в морфологии образцов I и II,

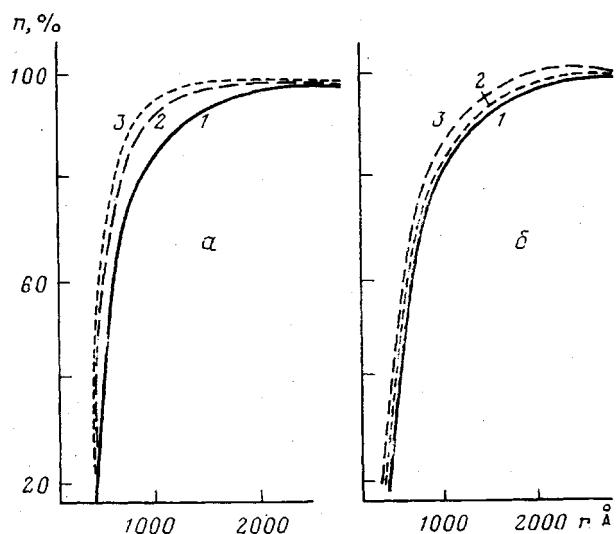


Рис. 2. Кривые распределения по размерам глобуллярных образований образцов I (а) и II (б): 1 – исходный; 2 – после его пребывания в организме в течение одного месяца; 3 – трех месяцев

побывавших в организме, и заключающееся в появлении агрегатов, следует, видимо, отнести за счет локального ослабления связей между отдельными глобулами и их агрегатами, что может быть лишь в том случае, когда основное количество воды дислоцируется в межмолекулярном пространстве между отдельными глобулами и их агрегатами. В соответствии с этим можно схематически представить структурную организацию полимеров I и II, как некоторую сетку, узлами которой являются глобуллярные образования. Причем у образцов II расстояния между проходными цепями значительно больше по сравнению с образцом I. В результате этого по слабым и дефектным местам более рыхлой сетки (образец II) деструкционные процессы, инициируемые активными факторами физиологических сред, протекают быстрее, что приводит к локальным поверхностным разрушениям и образованию крупных агрегатов на поверхности образцов (рис. 3).

Полимерные образцы I и II были исследованы также методом ИК-спектроскопии.

Для расчетов интенсивности полос поглощения был взят стандарт, соответствующий СН-колебаниям в группах CH_3 . В данных полимерах наблюдали следующие полосы поглощения, характеризующие колебания простой эфирной связи (1150 cm^{-1}), сложноэфирной связи (1260 cm^{-1}), СН-колебания в группе CH_3 (1450 cm^{-1}) и колебания связи C=O (1720 cm^{-1}).

Как видно из таблицы, изменения в интенсивности полос поглощения были в пределах ошибки измерений.

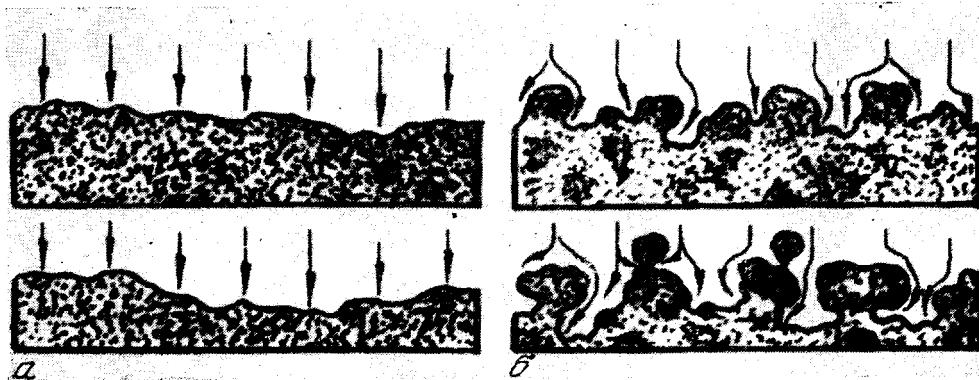


Рис. 3. Схема деструкционного разрушения имплантата с небольшим (а) и значительным (б) содержанием воды

Отсутствие фиксируемых химических изменений, полученное при исследовании образцов с помощью ИК-спектроскопии (таблица), дает основание считать, что деструкционные процессы для всех образцов локализуются в поверхностных слоях и отсутствуют в их объеме, что, видимо, объясняет их относительную стойкость. Следует отметить, что увеличение содержания воды в объеме, при всех прочих равных условиях, облегчает диспергирование полимера и увеличение площади его контакта с активными средами организма.

Наличие агрегатов на поверхности образцов II дает основание предполагать, что определенные деструкционные процессы этого полимера внутри организма протекают по диспергационному механизму. Одной из основных особенностей такого механизма является возможность разрушения и вывода имплантата из организма не только в виде фрагментов макромолекул, но и в форме отдельных агрегатов, максимальный размер которых не превышает размеров белковых тел организма, свободно циркулирующих в сосудистой системе организма.

Изменение интенсивности полос поглощения в полимерах после пребывания в организме

Полосы поглощения, см^{-1}	Образец I			Образец II		
	исходный	после одного месяца	после трех месяцев	исходный	после одного месяца	после трех месяцев
1150	2,9	3,0	2,8	3,1	2,8	3,0
1260	1,6	1,6	1,6	1,7	1,5	1,8
1450	1,0	1,1	1,0	1,0	0,9	1,1
1720	3,2	3,2	3,1	3,5	3,4 *	3,3

* Низкая интенсивность полос поглощения из-за малой концентрации вещества.

Таким образом, повышенное содержание воды в полимере приводит к его ускоренному изменению в организме по двум причинам: вначале облегчается доступ физиологически активных веществ по участкам с рыхлой насыщенной водой структурой полимера, а затем в результате деструкционных процессов он диспергируется и «рассасывается» организмом в виде не только отдельных макромолекул, но и их агрегатов.

Институт макромолекулярной химии
Прага
Институт химии высокомолекулярных
соединений АН УССР

Поступила в редакцию
21 II 1978

ЛИТЕРАТУРА

1. Т. Э. Липатова, Г. О. Пхакадзе, Т. Л. Терещенко, Я. Калал, Й. Копечек, Л. Шпринцл, Вісник АН УРСР, 1976, № 3, 34.
2. L. Sprinkel, J. Kopeček, D. Lim, Effect of the Structure of Poly-(Glycol Honomethacrylate) Cel on the Calcification of Implants, 13, 1973, 63.
3. У. Шиммель, Методика электронной микроскопии, «Мир», 1972.
4. Е. В. Лебедев, Ю. С. Липатов, Л. И. Безрук, В кн. Новые методы исследования полимеров, «Наукова думка», 1975, стр. 3.

УДК 541.64:547.431

НЕКОТОРЫЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ СИНТЕЗА ПОЛИМЕРОВ РЕАКЦИЕЙ ГЛИЦИДНЫХ ЭФИРОВ С АЦИЛЬНЫМИ ПРОИЗВОДНЫМИ ТРИАЛКИЛОЛОВА

Клебанов М. С., Шологон И. М.

Ранее сообщено о получении полимеров реакцией диглицидных эфиров с дibenзоатом дибутилолова [1]. В настоящей работе приведены некоторые закономерности синтеза полимеров реакцией диглицидных эфиров с ацильными производными триалкилолова — бис-(трибутилолово)изофтатом, бис-(трибутилолово)адипинатом, бензоатом трибутилолова.

Диглицидные эфиры резорцина (ДГР) и гидрохинона очищали по методике [1].

Бис-(трибутилолово)изофтат (ТБОФ) получали реакцией изофтальевой кислоты с гексабутилдистаноксаном в ксиоле с отгонкой азеотропа растворителя с водой; т. пл. 45° (из бензола). Найдено, %: C 51,93; H 7,84; Sn 31,31. $C_{32}H_{58}O_4Sn_2$. Вычислено, %: C 51,61; H 7,79; Sn 31,98.

Бис-(трибутилолово)адипинат (ТБОА) получали аналогично из адипиновой кислоты и гексабутилдистаноксана в толуоле; т. пл. 100° (из толуола). Найдено, %: C 49,71; H 8,69; Sn 32,54. $C_{30}H_{62}O_4Sn_2$. Вычислено, %: C 49,58; H 8,56; Sn 32,87.

Бензоат трибутилолова (БТБО) получали аналогично из бензойной кислоты и гексабутилдистаноксана в толуоле или бензоле; т. кип. 150°/1 тор. Найдено, %: C 51,52; H 8,33; Sn 28,56. $C_{19}H_{32}O_2Sn$. Вычислено, %: C 51,47; H 47,79; Sn 28,95.

Реакцию исходных соединений проводили в конденсационной пробирке в токе аргона при температуре 170±1°. ИК-спектры снимали на приборе UR-20 в растворе в CCl_4 или в таблетке с КВг. Молекулярную массу определяли криоскопически в бензоле или методом измерения тепловых эффектов конденсации (ИТЭК) в диксане [2].

При взаимодействии глицидных эфиров с ацильными производными триалкилолова в ИК-спектрах реакционной смеси наблюдаются те же изменения, что и при реакции с диацилатами диалкилолова; очевидно, и в этом случае возможно протекание всех четырех реакций, отмеченных в работе [1], при этом начальная реакция эпоксидной группы с оловоацильной связью приводит к линейному полимеру, остальные — к разветвлению и спшивке.

Продуктом реакции ДГР с ТБОФ являлся твердый стеклообразный полимер, который растирали в порошок и извлекали растворимую фракцию ацетоном. Зависимость выхода спищего полимера и содержания олова в нем от соотношения мономеров приведена на рис. 1. Эта зависимость напоминает таковую для реакции ДГР с дibenзоатом дибутилолова [1] (следует отметить, что при мольном соотношении ТБОФ:ДГР больше, чем 2:1, мономеры плохо совмещаются); зависимость же содержания олова в спищем полимере носит иной характер: содержание олова линейно растет с увеличением избытка ТБОФ, причем содержание олова в спищих полимерах ТБОФ и ДГР значительно выше, чем в соответствующих полимерах.