

Набухание акрилатных гидрогелей, наполненных бруситом и октакальциевым фосфатом*

И. И. Преображенский,^{a*} А. А. Тихонов,^a Е. С. Климашина,^{a,b} П. В. Евдокимов,^{a,b} В. И. Путляев^{a,b}

^aМосковский государственный университет им. М. В. Ломоносова, Факультет наук о материалах, Российская Федерация, 119991 Москва, Ленинские горы, 1, стр. 73.

E-mail: preo.ilya@yandex.ru

^bМосковский государственный университет им. М. В. Ломоносова, Химический факультет, Российская Федерация, 119991 Москва, Ленинские горы, 1, стр. 3

Методом фотополимеризации на основе акрилатных производных полиэтиленгликоля получены гидрогели, наполненные $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ и $\text{Ca}_8(\text{HPO}_4)_2(\text{PO}_4)_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$. Изучен процесс набухания наполненных и ненаполненных гидрогелей в воде, проведена оценка растворимости фотоинициатора в воде и мономерах.

Ключевые слова: гидрогели, акрилаты полиэтиленгликоля, фотополимеризация, набухание, октакальциевый фосфат.

Сочетание упругих свойств, биосовместимости и способности к набуханию делает гидрогели на основе акрилатных производных полиэтиленгликоля (ПЭГ) перспективными материалами для регенерации костной ткани^{1,2}. Гидрогели на основе ПЭГ способны деградировать в среде организма; их функциональные свойства могут быть расширены модификацией состава^{3,4}. Применение фотополимеризации для гелеобразования позволяет использовать стереолитографическую 3D-печать для изготовления гидрогелевых материалов со сложной архитектурой, обеспечивающей остеокондуктивные свойства имплантата^{5,6}. Выбор фотоинициатора (ФИ) полимеризации осуществляется исходя из целого ряда ключевых характеристик, в частности его растворимости в воде⁷, и в значительной мере определяет токсичность гидрогеля^{8,9}. Наполнение гидрогелей неорганической фазой, главным образом фосфатами кальция, которые являются биосовместимыми и биоактивными компонентами^{10,11}, — один из способов управления свойствами гидрогеля (в том числе набуханием). Для этой цели чаще всего используется гидроксиапатит¹², однако лучшая растворимость и пластинчатая морфология кристаллов делают брусит (кальцийфосфат дигидрат — КФД, $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$)¹³ и октакальциевый фосфат ($\text{Ca}_8(\text{HPO}_4)_2(\text{PO}_4)_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, ОКФ)¹⁴ перспективными наполнителями.

Цель настоящей работы — изучение набухания гидрогелей на основе ПЭГ-метакрилата (ПЭГМА) и ПЭГ-диакрилата (ПЭГДА), наполненных КФД и ОКФ. В качестве ФИ использовали Irgacure®819 на основе фенилбис(2,4,6-триметилбензоил)фосфин оксида.

* По материалам XXI Менделеевского съезда по общей и прикладной химии (9–13 сентября 2019 г., Санкт-Петербург).

Экспериментальная часть

Для получения гидрогелей использовали мономеры ПЭГМА ($M_w = 350$) и ПЭГДА ($M_w = 575$) (оба «Sigma Aldrich», Германия), ФИ Irgacure®819 («BASF», Германия). Фотополимеризацию проводили с применением УФ-лампы ($\lambda = 365$ нм, мощность — $5 \text{ мВт} \cdot \text{см}^{-2}$). Продолжительность полимеризации (10 мин для ПЭГМА и 5 мин для ПЭГДА) определяли на основании зависимости глубины полимеризации от дозы излучения в соответствии с уравнением Джейкобса¹⁵. Наполнитель КФД синтезировали осаждением из водных растворов¹⁶, а ОКФ — гидролизом КФД в ацетатном буфере¹⁷ при pH 5.75 и $T = 60$ °C.

Для контроля фазового состава и морфологии фосфатов (а также наполненных гелей) использовали рентгенофазовый анализ (дифрактометр D/Max-2500 с вращающимся анодом «Rigaku» (Япония), излучение $\text{CuK}\alpha_{\text{ср}}$) и растровую электронную микроскопию (LEO SUPRA 50VP, «Carl Zeiss», Германия; детектор SE2, ускоряющее напряжение 2–15 кВ).

Для наполнения гелей порошки фосфатов добавляли к исходному мономеру (или к его раствору) при перемешивании (магнитная мешалка, 300 об·мин^{−1}, 5 мин). Для измерения параметров набухания использовали гравиметрический метод. Величины степени набухания (CH) и равновесного содержания воды (PCB), рассчитывали по формулам:

$$\text{CH} = \frac{m_n - m_c}{m_c} \cdot 100\%, \text{ PCB} = \frac{m_n - m_c}{m_n} \cdot 100\% \quad (1)$$

где m_n — масса геля в набухом состоянии, m_c — масса сухого геля.

Погрешность измерения набухания составляла 1–3% как в случае ненаполненных, так и в случае наполненных гидрогелей.

Обсуждение полученных результатов

В процессе работы нами произведен подбор ФИ. Цитотоксическое влияние ФИ на клетки зависит

от его типа и концентрации, продолжительности реакции и интенсивности света. Наиболее часто в качестве ФИ используется 1-[4-(2-гидроксиэтокси)-фенил]-2-гидрокси-2-метил-1-пропан-1-он (Irgacure®2959) благодаря умеренной растворимости в воде и низкой цитотоксичности. Однако его малый коэффициент молярной экстинкции в УФ-диапазоне и низкая эффективность инициирования вызвали потребность в поиске альтернативных фотоинициаторов, проявляющих более высокую активность, биосовместимость и эффективность.

Интерес вызывает фотоинициатор Irgacure®819 на основе фенилбис(2,4,6-триметилбензоил)фосфин-оксида, который является одним из наиболее эффективных коммерчески доступных ФИ. К его достоинствам относится и водорастворимость^{7,8}. По нашей оценке растворимость ФИ Irgacure®819 в воде и мономерах ПЭГМА и ПЭГДА составляет 1, 81 и 87 г·л⁻¹ соответственно. Во избежание цитотоксичности концентрация добавленного в гидрогель ФИ обычно не превышает 1%¹⁸. Это позволяет использовать Irgacure®819 для синтеза гелей с большим содержанием воды.

В случае ненаполненных гидрогелей величины СН и РСВ максимальны для исходно безводных гелей с меньшим содержанием ФИ. В случае ПЭГМА они достигают примерно 900% (СН) и 90% (РСВ). При увеличении концентрации ФИ происходит образование более жесткой полимерной сетки. Использование водного раствора мономера вызывает частичное заполнение порового пространства геля, вследствие этого СН уменьшается в 2.6 раз (при концентрации ФИ 0.1%). Для гидрогелей на основе ПЭГДА значения СН и РСВ уменьшаются по сравнению с гелями ПЭГМА более чем в 10 и 2 раза соответственно. Это явно обусловлено уплотненной сшивкой макромолекул за счет большей функциональности ПЭГДА. Указанные выше заключения не противоречат тактильным ощущениям упругости гидрогелей. Из кинетики изменения СН и РСВ следует, что интенсивное поглощение воды происходит в первые 2 ч, а спустя 24 ч наступает равновесное состояние.

Для наполнения гелей мы использовали порошки КФД (пластинчатые кристаллы с латеральными размерами до 7 мкм, толщина до 0.5 мкм) и ОКФ (лентовидные кристаллы длиной до 5 мкм, толщина ~0.1 мкм) (рис. 1). Наполнение гелей КФД и ОКФ снижает значения СН и РСВ по сравнению с аналогичными ненаполненными гелями. Данные показатели набухания уменьшаются по мере роста доли наполнителя (рис. 2, 3). Кроме естественного явления армирования геля (в частности, увеличения жесткости) при его наполнении, следует принять во внимание также возможную адсорбцию молекул воды фосфатными кристаллами и уменьшение объема порового пространства при равномерном распределении частиц наполнителя. Вторая причина может быть определяющей при объяснении меньшего набухания гелей с ОКФ по сравнению с гелями, содержащими КФД, а также и более медленной кинетики набухания наполненных фос-

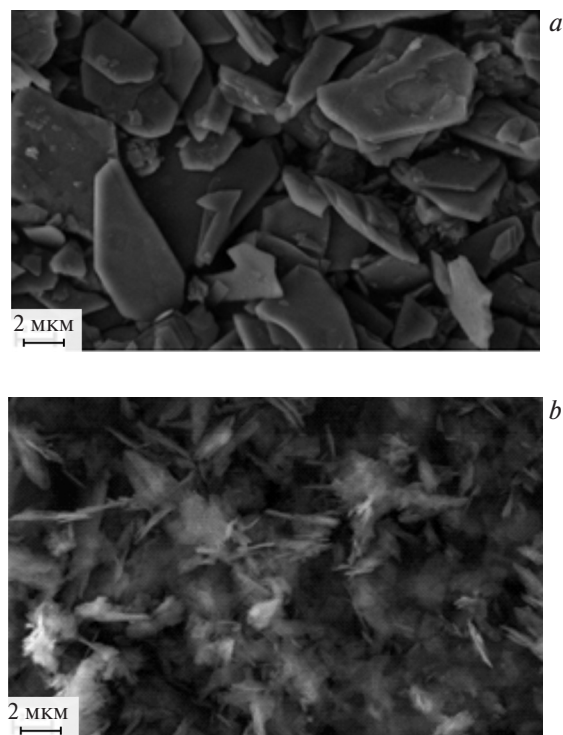


Рис. 1. Морфология порошков КФД (а) и ОКФ (б).

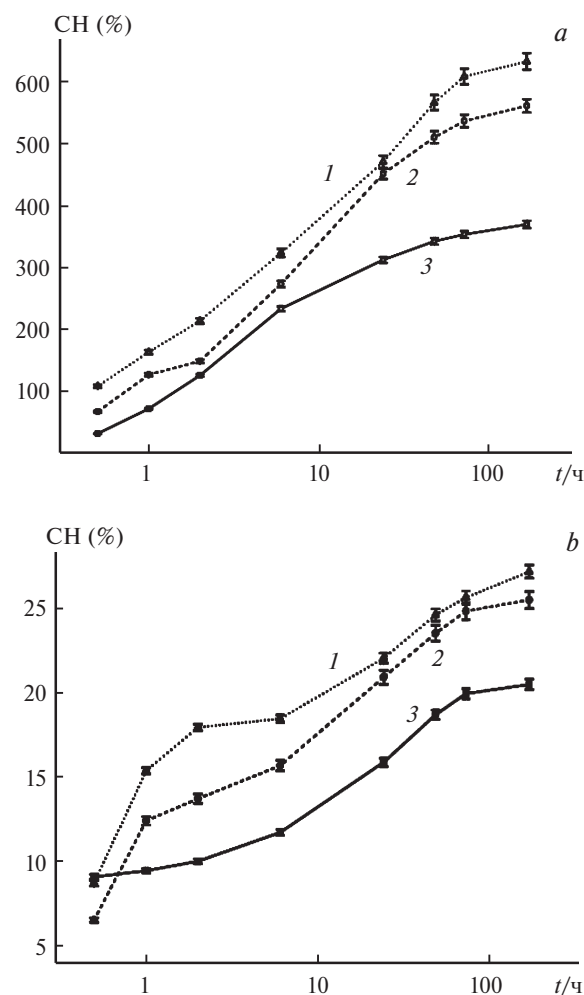


Рис. 2. Кинетика набухания гидрогелей на основе ПЭГМА (а) и ПЭГДА (б), наполненных ОКФ (%): 0.8 (1), 5 (2), 10 (3).

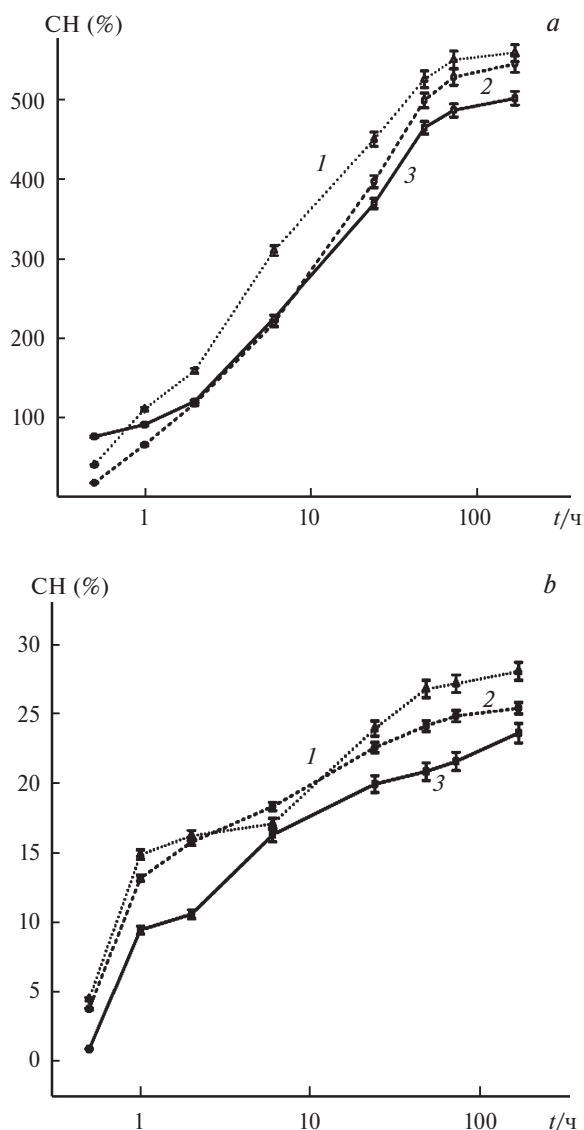


Рис. 3. Кинетика набухания гидрогелей на основе ПЭГМА (а) и ПЭГДА (б), наполненных КФД (%): 0.8 (1), 5 (2), 10 (3).

фатами гелей: для них характерно более равномерное поглощение воды на протяжении почти 100 ч.

Таким образом, варьирование количества ФИ, морфологии частиц фосфата и степени наполнения им гелей в сочетании с использованием мономеров сшивающего типа позволяет контролировать степень набухания гидрогелей в широких пределах (от нескольких десятков до тысячи %), а также кинетику этого процесса.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 17-79-20427)

с использованием оборудования, приобретенного за счет Программы развития Московского университета.

Список литературы

1. G. Tozzi, A. De Mori, A. Oliveira, M. Roldo, *Materials*, 2016, **9**, 267.
2. P. de Vos, H. A. Lazarjani, D. Poncelet, M. M. Faas, *Adv. Drug. Delivery Rev.*, 2014, **67**, 15–34.
3. N. S. Hwang, S. Varghese, H. Li, J. Elisseeff, *Cell and Tissue Research*, 2011, **344**, 499–509.
4. Д. В. Юдина, Е. В. Блынская, К. В. Алексеев, А. И. Марахова, *Изв. АН. Сер. хим.*, 2018, 787–791 [D. V. Yudina, E. V. Blynskaya, K. V. Alekseev, A. I. Marakhova, *Russ. Chem. Bull. (Int. Ed.)*, 2018, **67**, 787].
5. W. Jamróz, J. Szafraniec, M. Kurek, R. Jachowicz, *Pharm. Res.*, 2018, **35**, 176.
6. К. С. Левченко, К. А. Чудов, Д. Ю. Демин, Г. Е. Адамов, Н. О. Порошин, П. С. Шмелин, Е. П. Гребенников, С. Н. Чвалун, В. П. Zubova, *Изв. АН. Сер. хим.*, 2019, 1321–1341 [K. S. Levchenko, K. A. Chudov, D. Yu. Demin, G. E. Adamov, N. O. Poroshin, P. S. Shmelin, E. P. Grebennikov, S. N. Chvalun, V. P. Zubova, *Russ. Chem. Bull. (Int. Ed.)*, 2019, **68**, 1321].
7. H. Shih, C. C. Lin, *Macromol. Rapid Commun.*, 2013, **34**, 269–273.
8. I. Mironi-Harpaz, D. Y. Wang, S. Venkatraman, D. Seliktar, *Acta Biomater.*, 2012, **8**, 1838–1848.
9. A. D. Rouillard, C. M. Berglund, J. Y. Lee, W. J. Polacheck, Y. Tsui, L. J. Bonassar, B. J. Kirby, *Tissue Eng., Part C: Methods*, 2010, **17**, 173–179.
10. В. И. Путляев, Т. В. Сафронова, *Стекло и керамика*, 2006, **3**, 30–33.
11. N. Eliaz, N. Metoki, *Materials*, 2017, **10**, 334.
12. A. K. Gaharwar, S. A. Dammu, J. M. Canter, C. J. Wu, G. Schmidt, *Biomacromolecules*, 2011, **12**, 1641–1650.
13. F. Tamimi, Z. Sheikh, J. Barralet, *Acta Biomater.*, 2012, **8**, 474–487.
14. А. Н. Гурин, В. С. Комлев, И. В. Фадеева, С. М. Баринов, *Росс. стоматологический журн.*, 2012, **3**, 4–8.
15. P. F. Jacobs, *Fundamentals of Stereolithography*, International Solid Freeform Fabrication Symposium, 1992; <http://hdl.handle.net/2152/64400>.
16. С. М. Баринов, В. С. Комлев, *Биокерамика на основе фосфатов кальция*, Москва, Наука, 2005, 204.
17. В. И. Путляев, Е. В. Кукуева, Т. В. Сафронова, В. К. Иванов, Б. Р. Чурагулов, *Новые огнеупоры*, 2013, **10**, 52–56.
18. R. C. Alonso, W. C. Brandt, E. J. Souza-Junior, R. M. Puppim-Rontani, M. A. Sinhoret, *Appl. Adhesion Sci.*, 2014, **2**, 10.

Поступила в редакцию 30 сентября 2019;
после доработки — 19 февраля 2020;
принята к публикации 26 марта 2020