

УДК 617.7; 681

Б.Е. Алпысбаева^{1*}, Р.К. Рахметуллаева¹, А.К. Ищанова¹,
Ж.И. Бексултанов², Г.А. Мун¹

Казахский национальный университет имени аль-Фараби, Казахстан, г. Алматы,

²Институт Ядерной физики НЯЦ РК, Казахстан, г. Алматы

*E-mail: balau@list.ru

Синтез и характеристика наноструктурированных гидрогелевых повязок биомедицинского назначения

Аннотация. В данной работе представлены результаты, полученные в ходе исследования наноструктурированных гидрофильных полимерных материалов, полученных химическими методами. Структура и свойства гидрогелей, модифицированных наночастицами серебра, были исследованы с помощью оптической и сканирующей зондовой микроскопий.

Ключевые слова: наноструктурированные гидрофильные полимерные материалы, оптическая и зондовая микроскопия.

Введение

В настоящее время в странах с высокоразвитыми технологиями в различных областях медицины широко используются полимерные гидрогели, способные обратимо набухать в воде и биологических жидкостях в десятки и сотни раз [1-3]. Полимерные гидрогели, представляющие собой пространственно сшитые гидрофильные полимеры, обладают уникальным комплексом ценных физико-химических и медико-биологических свойств (регулируемая в широких пределах сорбционная способность по воде и биологическим жидкостям, биосовместимость, мягкая тканеподобная консистенция, проницаемость по отношению к большим и малым молекулам, нетоксичность и др.). Это обуславливает высокую эффективность их практического использования в самых различных областях медицины в качестве внутриорганных и внутритканевых протезов (пластика мягких тканей, хрящей, сухожилий и др.), контактных линз для коррекции зрения, гемосовместимых материалов, принципиально новых средств для лечения ран и ожоговых поражений кожи, систем с контролируемым выделением и направленным транспортом лекарственных веществ в орган-мишень, различных вспомогательных средств для диагностических целей и т.д.

Целью настоящей работы является разработка рецептуры и методики получения полимерных гидрогелевых перевязочных средств, структурированных наночастицами серебра, для использования в хирургии при лечении обширных ран и ожогов.

Для синтеза полимерных гидрогелей был использован метод радиационного сшивания, который является наиболее перспективным методом получения полимерных гидрогелей биомедицинского назначения [4, 5]. В отличие от других способов получения гидрогелей, для радиационного сшивания не нужен «вещественный» сшивающий агент или инициатор, что позволяет изменять свойства полимерного материала в требуемом направлении уже непосредственно в готовом изделии. Этот метод, в частности, позволяет совместить в одной технологической стадии формирование изделия и его стерилизацию, т.е. в процессе производства сохраняется возможность использования всех ценных технологических и физико-химических свойств исходного продукта.

Для повышения лечебного эффекта разрабатываемые гидрогелевые материалы были структурированы добавками наночастиц серебра. Необходимо отметить, что гидрогелевые перевязочные средства имеют ряд преимуществ

по сравнению с традиционными жировыми и углеводородными основами, в частности, обеспечивают активное очищение ран благодаря дренирующему эффекту, совместимость с разнообразными лекарственными средствами, их более полное и равномерное высвобождение, пролонгированное действие, легкое и безболезненное удаление, что в совокупности обеспечивает высокий терапевтический эффект.

Характеристика и очистка исходных веществ и растворителей. Полимеры поли-N-винилпирролидон (ПВП) с молекулярной массой (ММ) 1000000, агар-агар и полиэтиленгликоль (ПЭГ) с ММ=600, а также нитрат серебра производства фирмы "Aldrich Chemical Co." (U.S.A.) использовались без дополнительной очистки.

Синтез и характеристика гидрогелей

Радиационное облучение осуществлялось на линейном ускорителе электронов ЭЛВ-4 в Институте Ядерной физики; кинетику набухания изучали гравиметрическим методом с использованием электронных аналитических весов (точность 0,0001 г); исследование морфологии и надмолекулярной структуры гелей проводили с использованием сканирующего зондового микроскопа Ntegra Thermo (Россия, г. Зеленоград, фирма "НТ-МДТ") и оптического микроскопа Leica DM 6000 M (Германия, г. Ветзлар, фирма Leica Microsystems).

Равновесную степень набухания α полимерных гидрогелей определяли по формуле:

$$\alpha = \frac{(m - m_0)}{m_0}$$

где, m – масса равновесно набухшего полимерного гидрогеля, m_0 – масса сухого вещества в геле.

Массу сухого вещества в геле определяли после высушивания образца в вакуумном шкафу до постоянного веса. Степень набухания определяли в нескольких параллельных опытах.

В настоящей работе в качестве исходной реакционной смеси (ИРС) был использован водный раствор, содержащий поли-N-винилпирролидон (ПВП), агар-агар, полиэтиленгликоля (ПЭГ) и нитрата серебра. При этом варьировалось содержание ПВП от 5,0 до 15,0 масс. %. Радиационное облучение осуществлялось на линейном ускорителе электронов ЭЛВ-4 в Институте Ядерной физики при варьировании дозы облучения от 25 кГр до 75 кГр. Полученные при этом результаты приведены в таблицах 1 и 2.

В таблице 1 представлены данные по влиянию концентрации нитрата серебра в ИРС на выход гель-фракции и равновесную степень набухания гелей ПВП. Видно, что с повышением содержания нитрата серебра выход гель-фракции несколько снижается, а величина α возрастает. В связи с этим можно предположить, ионы серебра захватывают быстрые электроны, восстанавливаются и формируют наночастицы в объеме геля. Однако, при этом фактически поглощенная доза облучения уменьшается, что и приводит к уменьшению выхода гель-фракции и снижению плотности сшивания формируемой полимерной сетки.

Таблица 1 – Зависимость равновесной степени набухания (α) гидрогелей ПВП и выхода гель-фракции от концентрации нитрата серебра в ИРС (содержание ПВП в ИРС= 7 масс.%, доза облучения Д=30 кГр)

Концентрация нитрата серебра в ИРС, ppm	α , г/г	Γ , %
20,0	16,3	43,9
50,0	17,9	41,7
100,0	18,7	39,9
200,0	19,2	37,7
500,0	21,3	35,1

Известно, что наличие в окружающем растворе ионов низкомолекулярной соли может существенным образом влиять на поведение набухания полимерных гидрогелей, в особенности полиэлектролитного типа. Очевидно,

что снижение степени набухания полимерных гидрогелей с повышением содержания низкомолекулярной соли в окружающей среде обусловлено снижением сродства раствора к полимерной сетке.

Полученные повязки представлены на рисунке-1. Видно, что повязки обладают высокой эластичностью, прозрачностью, имеют желтоватый цвет, что обусловлено наличием в их объеме наночастиц серебра. Очевидно, что последние формируются в процессе радиационного сшивания гелей под действием быстрых электронов в результате восстановления ионов серебра.

Наличие наночастиц серебра в полученных



Рисунок 1 – Данные оптической микроскопии для лиофильно высушенного образца гидрогелевой повязки, содержание нитрата серебра в ИРС – 50 ppm

Анализ данных полученных методами оптической и атомно-силовой микроскопии показывают наличие в объеме образцов полученных повязок наночастиц серебра от 200 нм и выше. При этом, как видно из сравнения данных рисунков 2

повязках подтверждаются данными, полученными с помощью оптического микроскопа Leica DM 6000 M (Германия, г. Ветцлар, фирма Leica Microsystems), а также методом атомной силовой спектроскопии (сканирующий зондовый микроскопа Ntegra Therma (Россия, г. Зеленоград, фирма "НТ-МДТ"). Соответствующие данные, для лиофильно высушенных образцов гидрогелевых повязок представлены на рисунках 1-3.

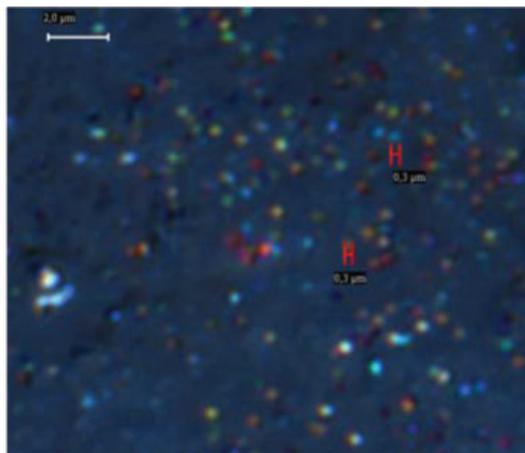


Рисунок 2 – Данные оптической микроскопии для лиофильно высушенного образца гидрогелевой повязки, содержание нитрата серебра в ИРС – 500 ppm

и 3 повышение концентрации нитрата серебра в ИРС сопровождается закономерным повышением содержания наночастиц серебра в объеме формируемой в процессе радиационного сшивания гидрогелевой повязки.

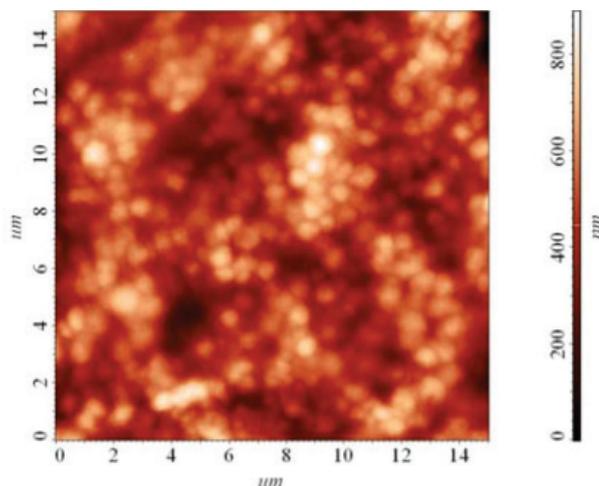


Рисунок 3 – Данные атомно-силовой сканирующей зондовой микроскопии для лиофильно высушенного образца гидрогелевой повязки, содержание нитрата серебра в ИРС – 500 ppm

Данные, полученные сканирующей зондовой микроскопии представлены на рисунке-3. Видно, что в образце лиофильно высушенного образца гидрогелевой повязки, наряду с наночастицами серебра размером от 300 нм до 500 нм.

Опытные образцы повязок с различным содержанием наносеребра (от 20 до 500 ppm) были переданы для исследования их антимикробной активности. Исследования были проведены в условиях *in vitro*. При этом было установлено, что все повязки являются стерильными, причем образцы повязок, содержащих частицы наносеребра, обладают антимикробной активностью, которая закономерно возрастает с повышением концентрации наночастиц серебра в повязках.

Таким образом, использование радиационного облучения водных растворов, содержащих смесь поли-N-винипирролидона, агар-агара, полиэтиленгликоля и нитрата серебра позволяет в одной технологической стадии совместить процесс формирования (сшивания) гидрогелевых повязок, их стерилизацию, а также структурирование наночастицами серебра. Такие повязки благодаря наличию антимикробной активности, эластичности, высокой сорбционной способностью по воде и биологическим жидкостям перспективны для использования в хирургии при лечении обширных ран и ожогов.

Литература

1 Biomedical Applications of Hydrogels Handbook / Offenbrite R.M. (Editor-in-Chief), Park K. and Okano T.: Springer, 2010. – 423 p.

2 Yoshida R., Okano T. Stimuli-Responsive Hydrogels and Their Application to Functional Materials // In the Book: Biomedical Applications of Hydrogels Handbook. Offenbrite R.M. (Editor-in-Chief), Park K. and Okano T. (Editors): Springer, 2010. – Part 1. – P.19-44.

3 Miyata T. Biomolecule-Responsive Hydrogels // In the Book: Biomedical Applications of Hydrogels Handbook. Offenbrite R.M. (Editor-in-Chief), Park K. and Okano T. (Editors): Springer, 2010. – Part 1. – P.65-86.

4 Oishi M., Nagasaki Y. Stimuli-Responsive PEGylated Nanogels for Smart Nanomedicine In the Book: Biomedical Applications of Hydrogels Handbook. Offenbrite R.M. (Editor-in-Chief), Park K. and Okano T. (Editors): Springer, 2010. – Part 1. – P.87-120.

5 Peppas N.A. Physiological responsive gels // J. Bioact. Compat. Polym. – 1991. – Vol.6. – P. 241-246.

Б.Е. Алпысбаева, Р.К. Рахметуллаева, А.К. Ищанова, Ж.И. Бексултанов, Г.А. Мун

Биомедициналық мақсаттағы нанокұрылымды гидрогельдік таңғышты синтездеу және оның сипаттамалары

Берілген жұмыста химиялық әдістермен алынған нанокұрылымды гидрофильді полимер материалдарын зерттеу барысында алынған нәтижелер келтірілген. Күміс нанобөлшектерімен модификацияланған гидрогельдердің құрылымы мен қасиеттері оптикалық және сканирлеуші зондтық микроскопия әдістерімен зерттелген болатын.

Түйін сөздер: нанокұрылымды гидрофильді полимерлік материал, оптикалық және зондтық микроскопия.

B.E. Alpybayeva, R.K. Rakhmetullaeva, A.K. Ishchanova, Zh.I. Beksultanov, G.A. Mun

Synthesis and characteristic (analysis) of hydrogel bandage of biomedical purpose

This paper presents the results obtained in the study of nanostructured hydrophilic polymer obtained by chemical methods. Structure and properties of hydrogels modified with silver nanoparticles were investigated using optical and scanning probe microscopy.

Keywords: nanostructured hydrophilic polymeric materials, optical and probe microscopy.