



FOGORVOSI SZEMLE

Stomatologia Hungarica

100. évf. 1. sz.
2007. február



Debreceni Egyetem, Orvos és Egészségtudományi Centrum Fogorvostudományi Kar, Fogpótlástani Tanszék*
 Debreceni Egyetem, Kolloid- és Környezet Kémiai Tanszék**
 Debreceni Egyetem, Szociológia Tanszék***

Hidrogélek szintézise és nyomási szilárdságuk vizsgálata

DR. SZEPESI MÁRTA*, BAKÓ JÓZSEF**, MÁRTON SÁNDOR***, DR. BORBÉLY JÁNOS**, DR. HEGEDŰS CSABA*

Jelen munka célja térhálós polimerek előállítása, valamint a szerzők által szintetizált hidrogélek összetételétől függő nyomószilárdságának vizsgálata volt.

A térhálós szerkezetet fotoiniciált gyökös kopolimerizációval 2-hidroxiethyl-metakrilát (HEMA) monomer, poli(etilén-glikol)-dimetakrilát (PEG-DMA) térhálósító és antrakinon-2-szulfonsav nátriumsójának iniciátor felhasználásával állították elő. A polimerizációt 30%-os monomeroldattal végezték, és ezen belül változtatták a HEMA: PEG-DMA arányát.

Munkájukban a térhálósító komponens arányának növelésével a gélek nyomószilárdsága növekedett, ugyanakkor rugalmasságuk csökkent. A legkisebb eltérést az 50% HEMA: 50% PEG-DMA és a 25% HEMA: 75% PEG-DMA monomer-összetételű gélek eredményei között tapasztalták. A legkevesebb mennyiségű térhálósítót tartalmazó hidrogél nyomószilárdság értékeit találták a legkisebbnek ($0,0475 \text{ MPa} \pm 0,0117$). A legmagasabb PEG-DMA mennyiség a legmagasabb értékeket ($0,1366 \text{ MPa} \pm 0,0546$) eredményezte. Az egymáshoz közeli összetételű gélek nyomószilárdsága szignifikánsan nem különbözik ($p \geq 0,05$).

Vizsgálataik alapjául szolgálhatnak későbbi kísérleteknek, ahol a nyomószilárdsági értékek az ismert monomer arányoknak megfelelően, előre számíthatóak. Ez lényeges paraméter lehet egy későbbi lokális gyógyszerleadó rendszerként történő felhasználás során (például: parodontológia).

Kulcsszavak: hidrogél, nyomószilárdság, rugalmassági modulus

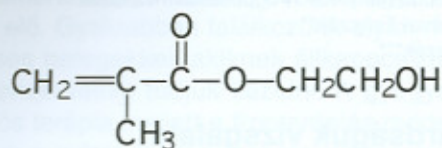
Bevezetés

A hidrogélek saját tömegükhöz viszonyítva többszörös mennyiségű víz megkötésére képesek térhálós rendszerek. Újabban számos területen sikeresen alkalmazzák, különösen orvosi biológiai célokra, például gyógyszerhatóanyagok kapszulázására és szabályozott formában történő kibocsátására. Legfontosabb jellemzőik a porozitás, a duzzadási képesség, illetve a mechanikai tulajdonságaik.

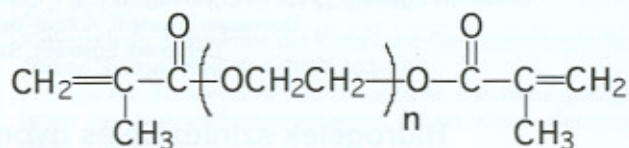
Napjainkban egyre több figyelem fordul a szervezetre gyakorolt különböző környezeti terhelésekre, ezért erősödik a törekvés, hogy a gyógyszerek hatékonyságának növelése mellett az alkalmazandó mennyiséget, lehetőség szerint, minimalizálják. Ezt teszi lehetővé a lokális hatóanyag felszabadulás, amely a mennyiség csökkentése mellett a szisztémás alkalmazáskor fellépő mellékhatások elkerülését is szolgálja [1, 7]. Ilyen lokális gyógyszerleadó rendszerként használhatóak a hidrogélek is [3]. A gélek formatartó, könnyen alakítható, diszperz rendszerek. A finoman elosztatott anyag térhálós szerkezetű, részecskéik mellék- vagy fővegyértékkel kötődnek egymáshoz. A diszperziós közeg legtöbbször víz, ilyenkor hidrogélekről beszélünk. A

polimergélben a finoman diszpergált anyag makromolekuláris szerkezetű [14].

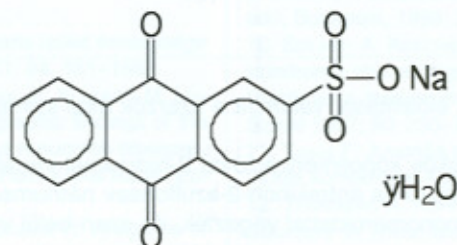
Az irodalomban számos hidrogél-összetétellel és felhasználással találkozhatunk. A polietilén-oxid és polibutilén tereftalát felhasználásával szintetizált kopolimereket például implantátumok körüli csontosodás felhasználása céljából vizsgálták [13]. A polietilén glikolból, butilén-tereftaláttól és butilén-szukcináttól készült polimerekkel proteinek kontrollált felszabadulását tanulmányozták [15]. A gyógyszerek lokális felszabadulását például polietilén glikol dialdehiddel és etilén diamín tetraacetát dianhidriddel módosított zselatin bázisú hidrogélekből is vizsgálták [4]. A hidrogélek alkalmazása igen sokrétű. Gyakran találkozhatunk velük, például a kozmetikai iparban mint hidratáló krémek, hagyományos napolajok és bőrápoló szerek. Orvosi felhasználásuk is igen szerteágazó. A szemészetben kontaktlencseként használják [6], valamint segítségükkel glaukóma [5], illetve gyulladás elleni szereket juttatnak a szembe. A Granuflex olyan kötszerrel együtt használható hidrogél, amely a nekrotikus sebek rehidratálásával elősegíti az autolitikus debridálást [8]. A diabetes terápiájában az inzulint magába ágyazó hidrogél ismert [10]. Ezek mellett a térhálós polimereket mint



2-hidroxietyl metakrilát (HEMA)

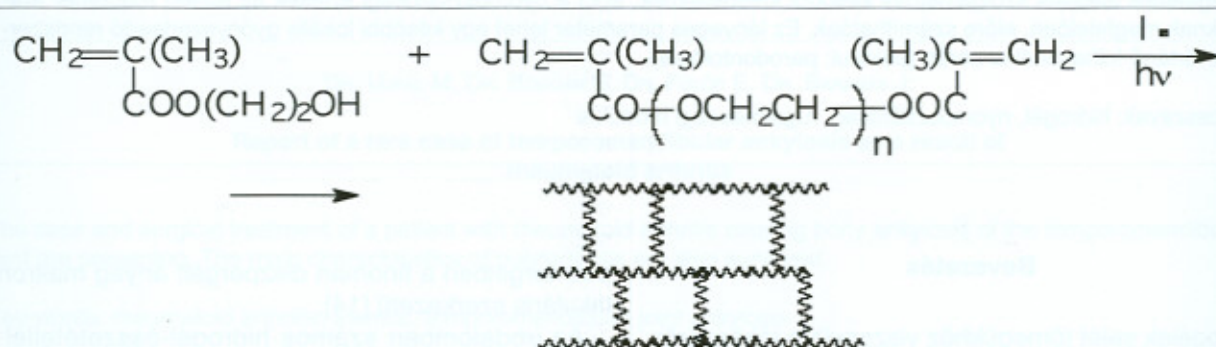


polietilén-glikol dimetakrilát (PEG-DMA)



antrakinon-2-szulfonsav nátrium sója

1. ábra. Felhasznált anyagok szerkezeti képletei



Térhálós, biokompatibilis hidrogél

2. ábra. A polimerizáció sémája

lokális gyógyszerleadó rendszereket, a fogászatban is alkalmazzák, ilyen például a parodontológiában a klórhexidint kibocsátó PerioChip, valamint a szájsebészetből is ismert Doxycyclint kibocsátó Atrisorb.

Munkánk célja hidrogélek fotopolimerizációval történő szintézise, valamint az általunk készített hidrogélek monomerarányaiktól függő nyomási szilárdságainak vizsgálata.

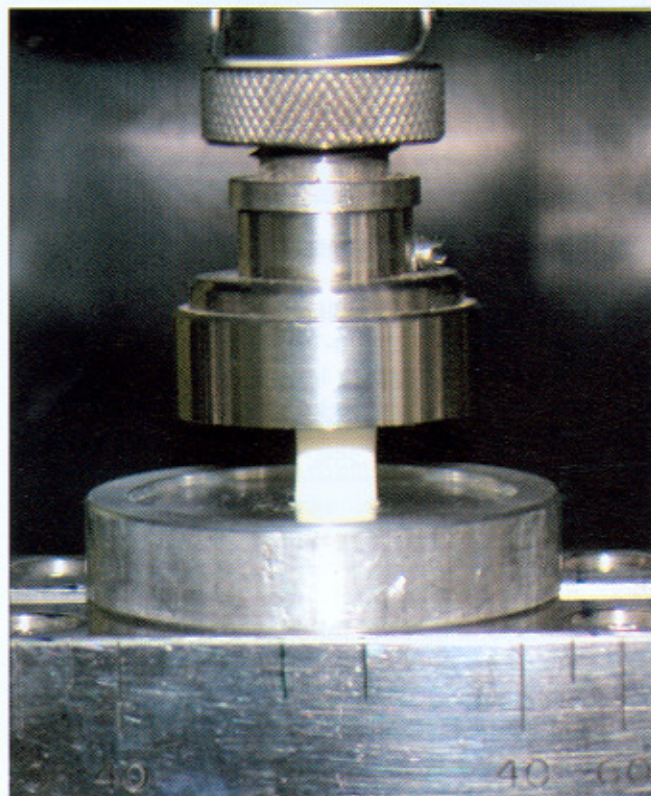
Vizsgálati anyag és módszer

2-hidroxietyl metakrilát (97%-os, Sigma-Aldrich, Steinheim) (HEMA) monomerből, poli(etilén-glikol) dimetakrilát (Mn:550, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) (PEG-DMA) térhálósító és antrakinon-2-szulfonsav nátriumsójának (~99%, Fluka AG, Buchs SG) fotoiniciátorként történő

felhasználásával hidrogéleket készítettünk (1. ábra, 2. ábra).

Az iniciátort desztillált vízben feloldva adtuk a rendszerhez. A polimerizációt fotopolimerizációs lámpával (Palatray CU, Heraeus / Kulzer GmbH, Germany) végeztük, a 9 mm x 10 mm-es próbatestek átvilágításához 20 perces expozíciós időre volt szükség. A monomerelegyet egy meghatározott térfogatú mintatartóba öntöttük (9 x 10 mm-es hengeres testek), a mintatartó tetejét vékony üveglappal fedtük le. Meghatározott össz-monomer mennyiség (30%) mellett változtattuk a HEMA monomer és a PEG-DMA térhálósító arányát (1. táblázat). Az így szintetizált gélek (1-5 minta) nyomószilárdságát univerzális tesztkészülékkel (INSTRON 4302, Massachusetts, USA) vizsgáltuk (erőmérő cella: 0,1 kN, nyomási sebesség: 2 mm/perc, maximális összenyomás: 5 mm) (1. kép). Méréseinket az MSZ EN

ISO 604: 2003-as szabvány szerint végeztük. A kapott eredményeket Post Hoc Test felhasználásával elemeztük. Az általunk megadott nyomási modulus meghatá-



1. kép.

Nyomószilárdság mérése INSTRON típusú berendezésen

rozásának menete megegyezik az irodalomban fellelhető Young-modulus számítási módszerével.

Eredmények

Eredményeinket a 3. ábra szemlélteti. Az 1. gél (90% HEMA: 10% PEG-DMA) nyomószilárdságát találtuk a legkisebbnek ($0,0475 \pm 0,0117$ MPa), az 1. és 2. (75% HEMA: 25% PEG-DMA) ($0,082$ MPa $\pm 0,0368$) minta között szignifikáns különbséget nem találtunk ($p=0,277$).

ság értékeit találtuk a legnagyobbak ($0,2163$ MPa $\pm 0,0546$), amely a 4. gél kivételével ($p=0,089$) mindegyik mintától szignifikánsan eltér (II. táblázat).

A nyomási modulus átlagértékeit a III. táblázatban foglaltuk össze. Látható, hogy a 90% HEMA-t és 10% PEG-DMA-t tartalmazó gélek nyomási modulus értékét találtuk a legkisebbnek, és a térhálósító komponens mennyiségének növelésével ez az érték monoton növekedett.

Megbeszélés

A hidrogélek biokompatibilis és biostabilis tulajdonságainak köszönhetően gyakran alkalmazott anyagok. Az irodalomban fellelhetőek például duzzadását, zsugorodását, rugalmassági modulusát, s ezen tulajdonságainak egymáshoz való viszonyát, a környező oldat pH-jától és a gél összetételétől való függését vizsgáló tanulmányok [12]. Egy szingapúri tanulmány a hidrogél belseje és az azt körülvevő oldat között kialakuló ioneloszlásból adódó ozmotikus nyomás hatására létrejövő duzzadási kinetikát vizsgálja a környező folyadék pH-jának függvényében [11]. A Wisconsin-Madison Egyetemen szintén a hidrogélek alapvető mechanikai tulajdonságait tanulmányozták. Azt találták, hogy a hidrogél szerkezete meghatározza a duzzadás mértékét, a makroszkopikus struktúra egy lassabb, órákig, napokig tartó duzzadást eredményez, míg a mikrostruktúra esetén ugyanez mindössze néhány perccel, illetve másodperccel igényel. Emellett a duzzadást pH-függőnek is találták, hiszen vizes közegben a gélek magas pH-n duzzadnak, alacsony pH-n pedig zsugorodnak [9]. Egy dél-amerikai felmérés kalciumtartalmú alginátot (egy- másba hatoló térháló) tartalmazó poli-N-izopropil-akrilamid hidrogélek nyomási szilárdságát vizsgálta különböző hőmérsékleteken. Azt találták, hogy az alginátot nem tartalmazó akrilátétól jelentősen magasabb nyomószilárdsági értékeket tapasztaltak, mind a hőmérséklet, mind az alginát mennyiségének növelésével [12]. Egy olasz kutatócsoport a szkleroglükánból (mikrobiális, nem ionos poliszacharid) szintetizált gélek mechanikai tulajdonságait tanulmányozta különböző polimer koncentrációk függvényében. Az általános

I. táblázat

A HEMA és a PEG-DMA százalékos megoszlása az egyes mintákban

Mintasorszám:	1. gél	2. gél	3. gél	4. gél	5. gél
HEMA%: PEG-DMA%	90%: 10%	75%: 25%	50%: 50%	25%: 75%	10%: 90%

A 3. gél (50% HEMA: 50% PEG-DMA) nyomószilárdsága ($0,1653$ MPa $\pm 0,0462$) szignifikánsan különbözik ($p=0,000$) a 2. gél nyomószilárdságától, ám nem szignifikáns ($p=0,995$) az eltérés a 4. gél (25% HEMA: 75% PEG-DMA) értékeihez képest ($0,1719$ MPa $\pm 0,0271$). Az 5. gél (10% HEMA: 90% PEG-DMA) nyomószilárd-

keménységet, adhéziós és kohéziós erőket vizsgálva azt találták, hogy valamennyi tulajdonság az összetétel függvénye. A kohéziós erő, valamint az általános keménység a polimer koncentrációjának 2%-ról 4%-ra történő emelésével közel háromszorosára emelkedett. Az adhéziós erőnek a polimer-összetétellel való növe-

II. táblázat

A nyomószilárdság mérés eredményei

	Mintaszám (db)	Nyomószilárdság átlag érték (MPa)	Szórás (MPa)
1. gél	10	0,0475	±0,0117
2. gél	10	0,0820	±0,0368
3. gél	10	0,1653	±0,0462
4. gél	10	0,1719	±0,0271
5. gél	10	0,2163	±0,0546

III. táblázat

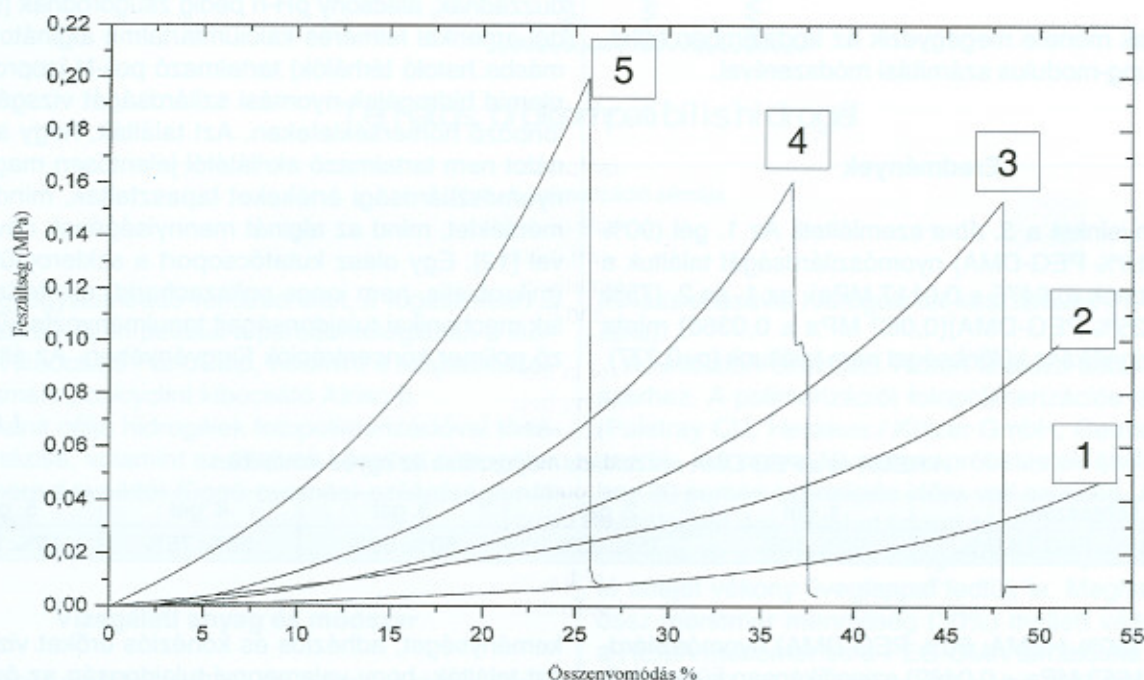
A méréseink során kapott nyomási modulusok átlagértékei

Mintaszám:	1. gél	2. gél	3. gél	4. gél	5. gél
HEMA%: PEG-DMA%	90%: 10%	75%: 25%	50%: 50%	25%: 75%	10%: 90%
Nyomási modulus átlagértékei (MPa)	0,262	0,311	1,013	1,177	1,381

kedése csak a 2%-ról 3%-ra történő emelésnél következett be, az ennél magasabb polimer-koncentráció az adhéziós erőt elhanyagolhatóan kevésre csökkentette [2].

Az általunk végzett mechanikai vizsgálatok megfigyelhetők az alkalmazások során fellépő erőhatásnak. A fent említett kísérleti körülmények mellett rugal-

mas tapintású, alaktartó, fehér színű géleket szintetizáltunk, amelynek fizikai tulajdonságai a monomer-aránytól függttek. A több monomert és kevesebb térhálósítót tartalmazó gélek lágyabbak, rugalmasabbak. Ezzel szemben a kevesebb monomert és több térhálósítót tartalmazó gélek kevésbé rugalmasak, egyben jelentősen keményebbek, ugyanakkora deformáció



3. ábra. A nyomófeszültség értékeinek változása az összenyomódás (deformáció) függvényében.

1. minta: 90% HEMA: 10% PEG-DMA, 2. minta: 25% HEMA: 75% PEG-DMA, 3. minta: 50% HEMA: 50% PEG-DMA,
4. minta: 25% HEMA: 75% PEG-DMA, 5. minta: 10% HEMA: 90% PEG-DMA

hatására bennük nagyobb, gyakran repedéshez, töréshez vezető feszültség keletkezik. Eredményeink alapján megállapíthatjuk, hogy a fotopolimerizációval előállított hidrogélek térhálósűrűsége jellemzően meghatározza a nyomószilárdságot és az ezzel összefüggésben lévő fizikai paramétereket (pl.: nyomási, illetve rugalmassági modulus), vagyis az összetevők változtatásával befolyásolható fizikai paraméterekkel rendelkező anyagot hoztunk létre.

Köszönetnyilvánítás

A kutatás a RET (Regionális Egyetemi Tudásközpont) kapcsolódási szám (RET-06/432/2004) és (RET-06/423/2004) támogatásával valósult meg. Köszönettel tartozunk még Rózsáné Lukács Júlia méréseinkben nyújtott segítségéért. (Alkalmazott Kémiai Tanszék, Dr. Zsuga Miklós tanszékvezető egyetemi tanár, Dr. Deák György tudományos munkatárs)

Irodalom

1. BAKO J, SZEPESI M, VERES AJ, BORBÉLY ZsM, HEGEDÜS Cs, BORBÉLY J: Chlorhexidine release from nanocomposit hydrogels. *Polym Mat Sci & Eng* 2006; 94: 367–368.
2. COVIELLO T, ALHAQUE F, PARISI C, MATRICARDI P, BOCCHINFUSO G, GRASSI M: A new polysaccharidic gel matrix for drug delivery: preparation and mechanical properties. *J Control Release* 2005; 102(3): 643–656.
3. DAS A, WADHWA S, SRIVASTAVA AK: Cross-linked guar gum hydrogel discs for colon-specific delivery of ibuprofen: formulation and in vitro evaluation. *Drug Deliv* 2006; 13(2): 139–142.
4. EINERSON NJ, STEVENS KR, KAO WJ: Synthesis and physicochemical analysis of gelatin-based hydrogels for drug carrier matrices. *Biomaterials* 2002; 24: 509–523.
5. HSIUE G-H, GUU J-A, CHENG C-C: Poly(2-hydroxyethyl methacrylate) film as a drug delivery system for pilocarpine. *Biomaterials* 2001; 22: 1763–1769.
6. GISPETS J, SOLA R, VARON C: The influence of water content of hydrogel contact lenses when fitting patients with 'tear film deficiency'. *Cont Lens Anterior Eye* 2000; 23(1): 16–21.
7. GYENES T, ZRINYI M: Szabályozott hatóanyag-leadó rendszerek. Paradigmaváltás a gyógyszerészetben. *Acta Pharm Hung* 2001; 71(4): 405–421.
8. JANKUNAS V, RIMDEIKA R, PILIPAITYTE L: Treatment of the leg ulcers by skin grafting. *Medicina (Kaunas)* 2004; 40(5): 429–433.
9. JOHNSON B, NIEDERMAIER DJ, CRONE WC, MOORTHY J, BEEBE DJ: Mechanical properties of a pH sensitive hydrogel. Society for Experimental Mechanics, *SEM Annual Conference Proceedings, Milwaukee, WI*, 2002.
10. KIM JJ, PARK K: Modulated insulin delivery from glucose-sensitive hydrogel dosage forms. *J Controlled Release* 2001; 77(1): 39–47.
11. LI H, YEW YK, LAM KY, NG TY: Numerical simulation of pH-stimuli responsive hydrogel in buffer solutions. *Colloid Surface* 2004; 49(1–3): 149–154.
12. NUNO-DONLUCAS SM, SÁNCHEZ-DÍAZ JC, RABELERO M, CORTÉS-ORTEGA J, LURHS-OLMOS CC, FERNÁNDEZ-ESCAMILLA VV, MENDIZÁBAL E, PUIG JE: Microstructured polyacrylamide hydrogels made with hydrophobic nanoparticles. *J Colloid Interface Sci* 2004; 270(1): 94–98.
13. SAKKERS RJB, DALMEYER RAJ, JR DE WIJN, VAN BLITTERSWIJK CA: Use of bone-bonding hydrogel copolymers in bone: An in vitro and in vivo study of expanding PEO-PBT copolymers in goat femora. *J Biomed Mater Res* 2000; 49(3): 312–318.
14. SZÁNTÓ F: *A kolloidkémia alapjai*. JATEPress, Szeged, 1995; 289–305.
15. VAN DIJKHUIZEN-RADERSMA R, MÉTAIRIE S, ROOSMA JR, DE GROOT K, BEZEIMER JM: Controlled release of proteins from degradable poly(ether-ester) multiblock copolymers. *J Control Release* 2005; 101(1–3): 175–186.

DR. SZEPESI M, BAKO J, MÁRTON S, DR. BORBÉLY J, DR. HEGEDÜS Cs:

Synthesis and compression strength of hydrogels

The purpose of the present investigation was the synthesis of crosslinked polymers and the assay of the effect of the monomer ratio to the compression values. Hydrogels were made by free radical photoinitiation from 2-hydroxyethyl methacrylate (HEMA) monomer, poly(ethylene glycol) dimethacrylate (PEG-DMA) crosslinker and sodium anthraquinone-2-sulphonate initiator. The concentration of HEMA and PEG-DMA was 30 %, and their ratio was varied to obtain gels with different crosslinking density.

It was found, that increasing the amount of the crosslinker in the gels, the force of the deformation increased, however the elasticity decreased. The lowest difference was found between the molar ratio of 50% HEMA: 50% PEG-DMA and the 75% HEMA: 25% PEG-DMA gels. Compression strength was strongly influenced on the ratio of the crosslinking agent. The smallest compression strength was found at the lowest amount of PEG-DMA (90% HEMA: 10% PEG-DMA) (0.0475 MPa $\pm$ 0.0117) and the highest value was found at the highest amount of the PEG-DMA (10% HEMA: 90% PEG-DMA) (0.1366 MPa $\pm$ 0.0546). The values of the compression strength at gels with similar composition was not significantly different.

On the base of the present investigations the elasticity of the materials could be calculated from the ratio of monomers. It could be an important parameter in the further applications of the gels as a local delivery system in the parodontology.

Key words: hydrogel, compression strength, Young-modulus