

Н.Б. Семенюк¹, Г.Д. Дудок¹, О.З. Комаровська-Порохнявець²,
Т.В. Скорохода³, Я.Р. Нечай¹

Національний університет "Львівська політехніка",

¹кафедра хімічної технології переробки пластмас,

²кафедра технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології,

³кафедра охорони праці

СРІБЛОВМІСНІ КОМПОЗИТИ ПОЛІВІНІЛПІРОЛІДОНУ З АНТИБАКТЕРІАЛЬНИМИ ВЛАСТИВОСТЯМИ

О Семенюк Н.Б., Дудок Г.Д., Комаровська-Порохнявець О.З., Скорохода Т.В., Нечай Я. Р., 2014

Досліджено полімеризацію наповнених гідроксіапатитом композицій 2-гідроксіетилметакрилату з полівінілпіролідонем у присутності солей аргентуму і встановлено, що солі аргентуму уповільнюють швидкість полімеризації. Синтезовано композити у вигляді пористих блоків, які містять у своїй структурі наночастинки срібла, та підтверджено їхні бактерицидні та фунгіцидні властивості.

Ключові слова: пористі гідрогелі, полівінілпіролідон, наночастинки срібла, гідроксіапатит, бактерицидні та фунгіцидні властивості.

The polymerization of hydroxylapatite compositions of 2-hydroxyethylmethacrylate with polyvinylpyrrolidone in the presence of silver salts was researched, and it was found that silver salts retard the polymerization velocity. The composites as porous blocks, that containing in their structure silver nanoparticles, were synthesized and their antibacterial and antifungal properties were confirmed.

Key words: porous hydrogels, polyvinylpyrrolidone, silver nanoparticles, hydroxyapatite, antibacterial and antifungal properties.

Постановка проблеми і її зв'язок з важливими науковими завданнями. Сучасний розвиток медицини, зокрема ортопедії та щелепно-лицьової хірургії, потребує нових остеопластичних матеріалів, які здатні ефективно стимулювати регенерацію кісткової тканини [1]. Використання для таких цілей пористих полімер-мінеральних композитів на основі кальцій-фосфатних матеріалів, які за своїм складом наближені до складу кістки і біосумісної полімерної матриці, зокрема, на основі кополімерів 2-гідроксіетилметакрилату (ГЕМА) та гліцидилметакрилату з полівінілпіролідонем (ПВП), дає змогу поєднати переваги кожного з них і позбутись притаманних їм індивідуальних недоліків. Гідроксіапатит позитивно впливає на оточуючі тканини і сприяє активному "вживленню" та покращеному функціонуванню імплантатів. З метою надання таким композитам антибактеріальних властивостей обґрунтовано введення до їхнього складу наночастинок срібла.

Попередніми дослідженнями встановлені закономірності одержання наповнених гідроксіапатитом (ГА) пористих композиційних матеріалів на основі кополімерів ГЕМА з ПВП [2]. Вивчено вплив природи і кількості пороутворювачів, кількості ГА, співвідношення мономер:полімерна матриця у вихідній композиції на пористість композитів та їхні механічні властивості. Запропоновано [3] введення до складу вихідних композицій солей аргентуму, що дало б змогу отримати наночастинки срібла безпосередньо під час формування композиту без використання додаткових токсичних відновлювачів. Однак закономірності полімеризації таких композицій у присутності солей срібла не досліджені.

Мета роботи – дослідити полімеризацію наповнених гідроксіапатитом композицій ГЕМА з ПВП у присутності солей аргентуму, синтезувати на основі цих композицій нові композиційні срібловмісні остеопластичні матеріали та дослідити їхні бактерицидні та фунгіцидні властивості.

Експериментальна частина. Для досліджень використовували: очищений перегонкою у вакуумі ГЕМА торгової марки Bisomer (залишковий тиск – 130 Н/м², T_{кип} = 351 К); ПВП високого очищення з молекулярною масою 12...44·10³ використовували торгової марки AppliChem GmbH; аргентуму нітрат та аргентуму ацетат використовували марки *ч.д.а.*; гідроксіапатит Ca₁₀-x(PO₄)₆(OH)₂ з розміром частинок 0,05...1,25 мм, синтезований на кафедрі хімічної технології силікатів НУ “Львівська політехніка” під керівництвом доцента І.В. Солохи. Кінетику полімеризації досліджували хімічним методом за зміною кількості непрореагованого мономеру під час полімеризації [4]. Фунгібактерицидні властивості композитних зразків досліджували за стандартною методикою [5] дифузії діючої речовини в агар на тест-культурах бактерій *Escherichia coli* НВ 101 (*E. coli*) (кишкова паличка), *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) і цвільового гриба *Aspergillus niger* (*A. niger*).

Результати та їх обговорення. Композиційний склад вихідних композицій, температурно-часові та інші технологічні умови одержання композиційних матеріалів значною мірою визначають їхню структуру та властивості. З метою визначення технологічних режимів синтезу наповнених кополімерів ГЕМА з ПВП, вивчення впливу на них неорганічного наповнювача (ГА) та солей аргентуму здійснювали кінетичні дослідження полімеризації композицій. Отримані кінетичні криві показано на рис. 1–4.

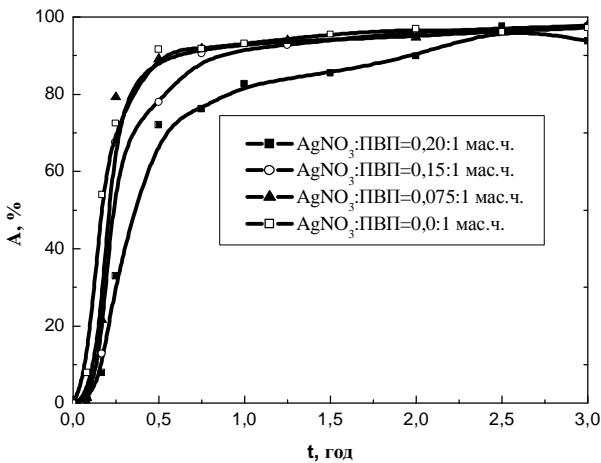


Рис. 1. Вплив кількості AgNO_3 на кінетику полімеризації композицій ГЕМА з ПВП у присутності ГА. [ГЕМА:ПВП:ГА], мас.ч.:7:3:7; T=348 К; [ПБ]=1 % мас.

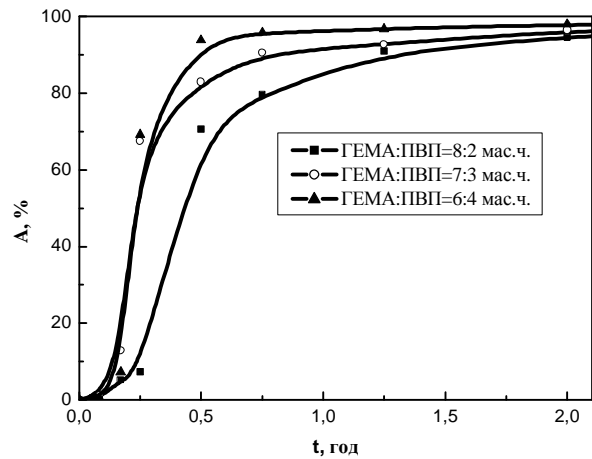


Рис. 2. Вплив кількості ПВП на вихід полімеру T = 348 К; [ПБ] = 1 % мас.; [AgNO₃] = 2,3 % мас.

Як бачимо з одержаних результатів, після додавання до композиції AgNO_3 швидкість полімеризації, особливо на середніх стадіях, незначно зменшується (рис. 1), що може бути наслідком резонансної стабілізації первинних радикалів та радикалів росту на нітрат-іонах. Для композицій, вміст ПВП в яких більший, характерна більша швидкість полімеризації (рис. 2).

Із підвищенням молекулярної маси ПВП швидкість полімеризації і граничний ступінь конверсії мономеру зростає (рис. 3). Порівняння кінетичних кривих полімеризації композицій залежно від природи солі аргентуму показали, що ацетат має вищу реакційну здатність порівняно з нітратом. Останній, очевидно, виступає сповільнювачем полімеризації.

Із підвищенням температури зростає загальна швидкість полімеризації полімер-мономерної композиції. Здійснення полімеризації за температури, більшої від 65 °С, дає змогу за короткий час досягнути гранично високих ступенів перетворення (рис. 4).

Оскільки під час практичного використання композитів залишковий вміст мономеру має бути зведений до мінімуму, то його кількість досліджували залежно від умов твердження.

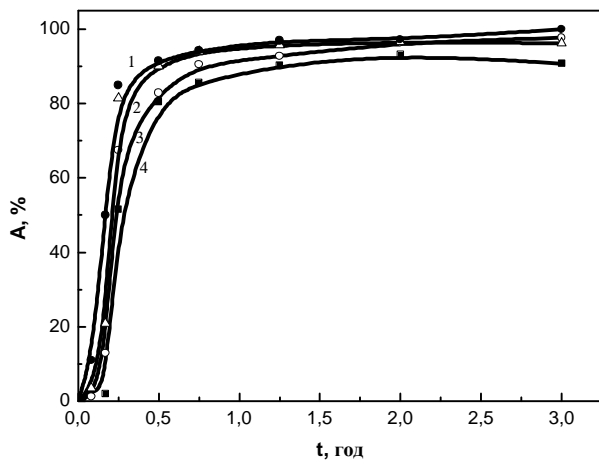


Рис. 3. Вплив молекулярної маси ПВП та природи солі аргентуму на вихід полімеру:
 [ГЕМА:ПВП:ГА], мас.ч.: 7:3:7; $T = 348 \text{ K}$;
 [ПБ] = 1 % мас.; $[Ag^+]:[ПВП] = 0,15:1$ мас.ч.
 $[Ag^+]$: 1 – аргентуму ацетат 2,3,4 – аргентуму нітрат
 ММ ПВП · 10³: 2 – 12; 1, 3 – 28; 4 – 44

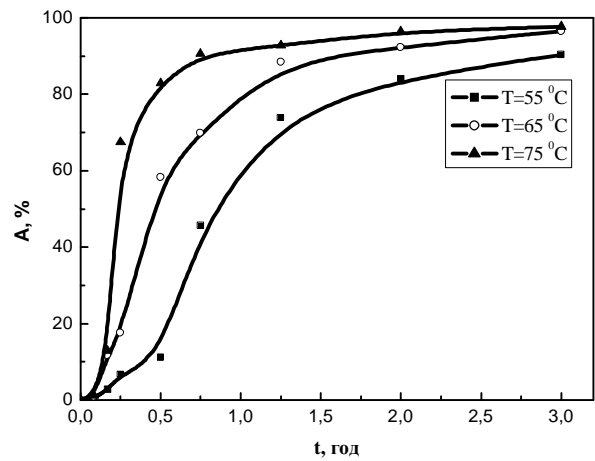


Рис. 4. Вплив температури на вихід полімеру
 [ГЕМА:ПВП:ГА], мас.ч.: 7:3:7; [ПБ] = 1 % мас.;
 $[AgNO_3] = 2,3 \text{ % мас.}$

Встановлено, що на вміст залишкового мономеру впливає наявність нітрату аргентуму та вміст ініціатора (ПБ) (табл. 1). Композиції з аргентуму нітратом після завершення полімеризації містять більше залишкового мономеру, хоча за концентрації пероксиду бензоїлу 1,25 % мас. різниці фактично не спостерігається. Тобто виконані дослідження показали, що з практичного погляду для досягнення повного завершення реакції за мономером за помірних температур концентрація ПБ має становити не менше як 1,0 % мас.

Таблиця 1

**Вміст залишкового мономеру $[ГЕМА]_{\text{зал}}$ у композиті залежно від концентрації ПБ
 ($[ГЕМА]:[ПВП]:[ГА]=7:3:7$ мас.ч.; $[AgNO_3] = 2,3 \text{ % мас.}$; $T = 348 \text{ K}$; $t = 4$ год)**

[ПБ], % мас.	0,5	0,75	1	1,25
$[ГЕМА]_{\text{зал}}$, %	12/9	9/7	2/1	1/<1

У знаменнику для композицій без аргентуму нітрату.

Для підтвердження можливого практичного застосування розроблених срібловмісних композитів у біомедичній галузі виконані дослідження їх бактерицидних та фунгіцидних властивостей. Результати досліджень подано у табл. 2.

Таблиця 2

Фунгібактерицидна активність срібловмісних композитів

Композити	Діаметр зони затримки росту, мм (%)		
	<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i>	<i>A. niger</i>
ГЕМА:ПВП:ГА:AgNO ₃ = = 7:3:7:0,6 мас.ч.	24,4 (60)	26,0 (73)	20,0 (33)
ГЕМА:ПВП:ГА:CH ₃ COOAg = 7:3:7:0,4 мас.ч.	23,0 (44) б/с	18,7 (13) б/с	23,0 (44) ф/с

б/с – бактериостатичний ефект; ф/с – фунгістатичний ефект.

У результаті порівняльного аналізу бактерицидних та фунгіцидних властивостей отриманих композитів ГЕМА-ПВП, які містять наночастинки срібла, одержані реакцією відновлення з

використанням різних солей аргентуму та несрібловмісних композицій щодо вказаних мікроорганізмів, було встановлено, що композити, які містять наночастинки срібла, одержані з солі AgNO_3 , блокують ріст бактерій, проявляючи бактерицидну здатність (табл. 2, рис. 5), а зразки композитів, які містять наночастинки срібла, одержані з солі CH_3COOAg , пригнічують ріст бактерій, тобто проявляють бактериостатичний ефект.

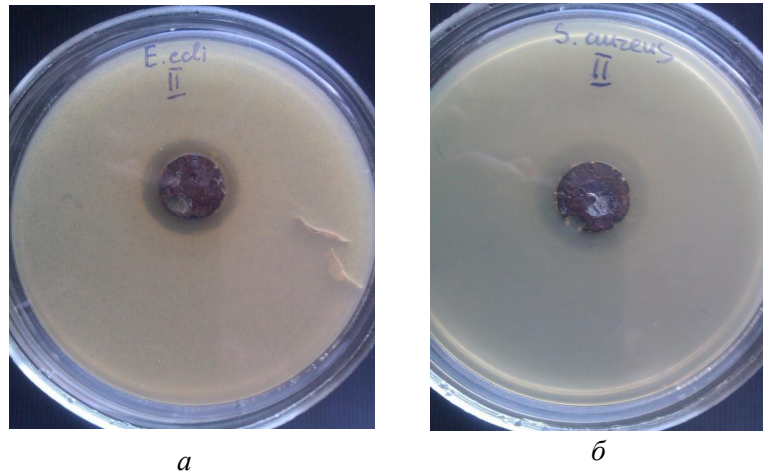


Рис. 5. Зони затримки росту бактерій *E. coli* (а) та *S. aureus* (б) під час дослідження зразка композиту: $[\text{ГЕМА}:\text{ПВП}:\text{ГА}:\text{AgNO}_3]=7:3:7:0,6$ мас.ч.

Висновок. Отже, виконані дослідження дали змогу вивчити основні закономірності полімеризації наповнених гідроксіапатитом композицій 2-гідроксіетилметакрилату з полівінілпіролідом у присутності солей аргентуму і синтезувати на основі цих композицій нові композиційні срібловмісні остеопластичні матеріали. Підтверджено високі бактерицидну та фунгіцидну властивості розроблених композицій, що передбачає їхнє ефективне використання у процесах остеогенезу.

1. Hasegawa S., Tamura J. *In vivo* evaluation of porous hydroxyapatite/poly-DL-lactide composite for bone substitutes and scaffolds // *Int. J. Artif. Organs.*—2005.—№4.—P.380–381. 2. Семенюк Н., Сіпій О., Галишин О., Солоха І., Скорохода В. Наповнені гідроксіапатитом композиційні полімерні матеріали для заміщення кісткової тканини// *Вісник НУ “Львівська політехніка” “Хімія, технологія речовин та їх застосування”*. - 2010. - № 667. - С.452-455. 3. Skorokhoda V., Semenyuk N., Kostiv U. Suberlyak O. Peculiarities of filled porous hydrogels production and properties// *Chemistry & Chemical Technology*. - 2013. - V.7. - N1. - P.95–99. 4. Селякова В., Кашиєварова Ю. *Методи анализа акрилатов и метакрилатов*. - М.: Химия, 1982. - 170 с. 5. Лабинская А.С. *Микробиология с техникой микробиологических исследований*. - М.: Медицина, 1972. - С. 91–93.