

УДК 678.746.744

*Н.Б. Семенюк, У.В. Костів, Г.Д. Дудок, О.В.Суберляк, В.Й. Скорохода*

## ЗАКОНОМІРНОСТІ ОДЕРЖАННЯ ТА ВЛАСТИВОСТІ СРІБЛОВМІСНИХ ПОРИСТИХ КОМПОЗИТІВ НА ОСНОВІ ПОЛІВІНІЛПІРОЛІДОНУ

Національний університет “Львівська політехніка”

Досліджено закономірності формування пористих композиційних гідрогелевих матеріалів на основі кополімерів метакрилових естерів з полівінілпіролідонем з мінеральним та органічним наповнювачем. Показано можливість одержання в структурі композиту наночастинок срібла відновленням аргентуму нітрату третинним нітрогеном полівінілпіролідону. Встановлено вплив природи та кількості наповнювача, аргентуму нітрату, складу полімер-мономерної композиції на швидкість полімеризації та властивості композиційних матеріалів.

### **Вступ**

Проблема розроблення нових остеопластичних матеріалів, які здатні ефективно стимулювати регенерацію кісткової тканини, є актуальною для сучасних відновлювальних операцій, зокрема, в ортопедії та щелепно-лицевій хірургії [1]. Використання для таких цілей пористих полімер-мінеральних композитів на основі

кальціє-фосфатних матеріалів, які за своїм складом наближені до складу кістки, і біосумісної полімерної матриці, зокрема, на основі кополімерів 2-гідроксіетилметакрилату (ГЕМА) та гліцидилметакрилату (ГМА) з полівінілпіролідонем (ПВП), дає змогу поєднати переваги кожного з них і позбутись притаманних їм індивідуальних недоліків.

Однак довготривале, а часом і позитивне перебування композиційних матеріалів в організмі людини чи тварини дуже часто супроводжується запальними і відторгувальними процесами, що вимагає постійного введення в організм лікарських препаратів, у т.ч. антибіотиків. Вирішення цієї проблеми частково може бути пов'язане із можливістю використання композитів, які містять частинки мікро-, нано- чи колоїдного срібла як матеріалів з антибактеріальними, антисептичними властивостями [2]. У цьому зв'язку обґрунтовано потребу введення до складу вихідних композицій солей аргентуму, які під час взаємодії з полімерною матрицею ПВП, яка містить третинний нітроген, дали б змогу одержати наночастинки срібла безпосередньо під час формування композиту без використання додаткових токсичних відновлювачів.

Метою даної роботи було розробити нові композиційні матеріали з антисептичними та антибактеріальними властивостями на основі (ко)полімерів метакрилових естерів з ПВП, які були б придатними для застосування у медицині у процесах остеогенезу, дослідити вплив композиційного складу на закономірності формування та властивості композиційних матеріалів.

#### Експериментальна частина

Для досліджень використовували очищені перегонкою у вакуумі торгової марки Bisomer – ГЕМА (залишковий тиск 130 Н/м<sup>2</sup>, T<sub>кип</sub>=351 К); ГМА (залишковий тиск 520 Н/м<sup>2</sup>, T<sub>кип</sub>=342 К). ПВП високої очистки з молекулярною масою 10–28·10<sup>3</sup> використовували торгової марки AppliChem GmbH; аргентуму нітрат використовували марки «ч.д.а.»; гідроксіапатит (ГА) Ca<sub>10-x</sub>(PO<sub>4</sub>)<sub>6</sub>(OH)<sub>2</sub> з розміром частинок 0,05–1,25 мм синтезований на кафедрі хімічної технології силікатів НУ «Львівська політехніка». Кополімери отримували блоковою полімеризацією композицій за попередньо встановленими режимами [3]. Кінетику полімеризації вивчали за зміною кількості непрореагованого ГЕМА та ГМА в композиції [4]. Середній діаметр пор (d<sub>p</sub>) та показник полідисперсності (PDI) зразків визначали вимірюванням розмірів щонайменше 100 пор на мікроскопі МБС-9. Загальну пористість та густину композитів визначали за методом Манголда, який описаний в [5]. Структуру композитів вивчали за допомогою трансмісійного електронного мікроскопа (ТЕМ) JEOL JEM 200 CX.

#### Результати та їх обговорення

Структура і властивості полімерних матеріалів визначаються значною мірою умовами синтезу. Із метою встановлення технологічних режимів синтезу пористих кополімерів метакрилових естерів з ПВП, вивчення впливу наповнювача та солей аргентуму на ці параметри здійснювали дослідження кінетики полімеризації композицій. Експериментальні дані залежності

приведеної швидкості полімеризації для композицій різного складу подані на рис. 1,2.

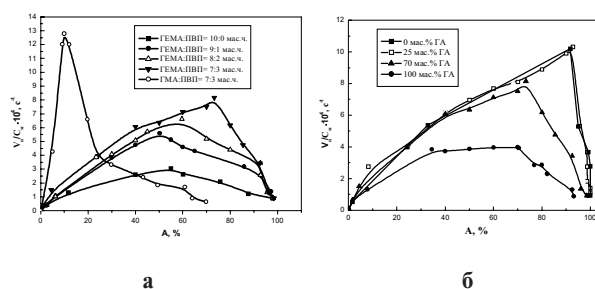


Рис. 1. Залежність приведеної швидкості полімеризації від співвідношення мономер:ПВП (а) та вмісту ГА (мас.% полімер-мономерної композиції) (б). T= 348 К; [ПБ]=1 мас.%

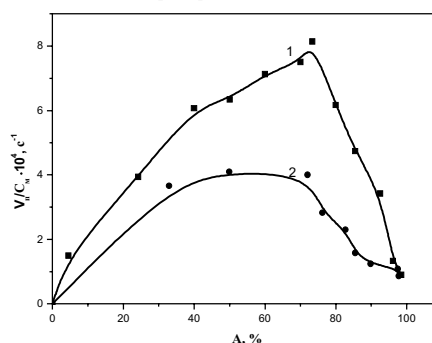


Рис. 2. Вплив аргентуму нітрату на швидкість полімеризації композицій. [ГЕМА:ПВП:ПЕГ-1500]= =7:3:2 мас.ч.; T=348 К; [ПБ]=1 мас.%; [ГА]=70 мас.% від полімер-мономерної композиції; [AgNO<sub>3</sub>], мас.%; 1 – 0; 2 – 1,5

Як показали виконані дослідження, вплив ПВП на характер кінетичних кривих подібний до блокової, дисперсійної та полімеризації у розчині – із збільшенням його кількості швидкість полімеризації зростає, а індукційний період практично відсутній. Причиною цього є матричний ефект з утворенням комплексу з перенесенням заряду між мономером та ПВП [6, 7].

Із метою порівняння реакційної здатності метакрилових естерів різної природи досліджували кінетику полімеризації композицій ПВП з ГЕМА та ГМА у присутності ГА з розміром частинок 0,1–0,2 мм. Виявлено, що швидкість полімеризації композицій гідрофобного ГМА на початкових стадіях суттєво вища (рис. 1,а), ніж у разі ГЕМА, що добре корелює з кінетичними дослідженнями дисперсійної полімеризації цих же мономер-полімерних композицій [8] без наповнювача. На перебіг полімеризації впливає і ГА. Композиції, які містять ГА у кількості понад 70 мас.%, відзначаються меншою реакційною здатністю порівняно з композиціями без наповнювача. Після додавання до композиції AgNO<sub>3</sub> швидкість полімеризації зменшується (рис. 2, кр. 2). Отримані результати добре узгоджуються з кінетичними дослідженнями гомогенної полімеризації в блоці і в розчині композицій

ГЕМА-ПВП у присутності солей аргентуму [4], що може бути наслідком резонансної стабілізації радикалів на нітрат-йонах.

Для надання композитам антибактеріальних властивостей отримували наночастинки срібла (рис. 3) реакцією відновлення аргентуму нітрату третинним нітрогеном ПВП у темряві під час формування композиту. Результати електронно-мікроскопічних досліджень показують, що з нітрату срібла утворюються наночастинки срібла у формі багатогранників різного розміру. Ступінь завершеності реакції відновлення, яку оцінювали за методикою [9], за умов, які подані в підписі до рис. 3, через 1 год складає 85%. Підтвердженням утворення срібла за даною реакцією є наявність в УФ спектрі піку в області »430–440 нм (рис. 4).

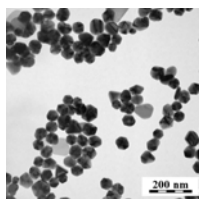


Рис. 3. ТЕМ фотографії наночастинок срібла після центрифугування.  $[AgNO_3]:[PVP]=1:10$  мас.ч.,  $M_{PVP} \cdot 10^4$ ,  $T=348$  К, тривалість реакції 1 год

Композити, які містять у вихідній композиції ПВП та солі аргентуму, під час синтезу змінюють своє забарвлення з слабко жовтого на коричневеве, що теж є непрямим підтвердженням

утворення наночастинок срібла під час взаємодії аргентуму нітрату з третинним нітрогеном ПВП. Такий спосіб має беззаперечні переваги над відомими, за якими наночастинки та гідрогелі готують окремо, або коли гідрогель насичують солями аргентуму і витримують у розчині відновника, чи коли наночастинки срібла отримують відновленням аміновмісним метакриловим мономером з подальшою кополімеризацією його з іншими мономерами [2]. Окрім того, відпадає потреба у використанні в багатьох випадках токсичних аміновмісних відновників.

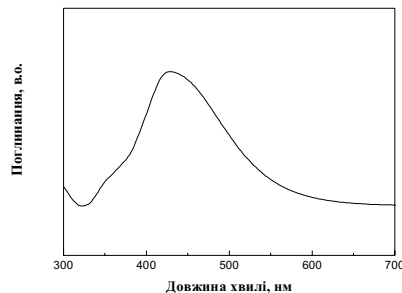


Рис. 4. Фрагмент УФ спектра розчину продуктів взаємодії  $AgNO_3$  з ПВП

Однією з основних вимог до біопластичних матеріалів є наявність наскрізної пористої структури із регульованими розмірами мікро- та макропор, яка необхідна для проростання імплантаційного композиту кістковою тканиною. У зв'язку з цим в роботі на першому етапі досліджували вплив природи потенційних пороутво-

Таблиця 1

Вплив природи пороутворювача на властивості композитів. ГЕМА:ПВП:ПЕГ-1500=7:3:2 мас.ч.,  $[GA]=70$  мас.%,  $[PB]=1$  мас.%,  $T=348$  К

Пороутворювач	Кількість пороутворювача, мас.%	Пористість, %	$d_p$ , мм	PDI	Умовна густина полімерів, $kg/m^3$
Хлороформ	18	42,5	0,79	2,69	1125
Метилен хлористий	10	54,4	1,28	2,05	714
Циклопентан	10	67,4	0,93	1,27	419
Гексан	10	Пори не утворюються	–	–	–
Кальцію хлорид	5	66,5	0,29	1,71	1008
Амонію карбонат	10	67,3	0,37	1,76	518
Натрію гідрокарбонат	0,5	61,0	0,53	1,37	639

Таблиця 2

Вплив кількості і природи наповнювача на властивості композитів. ГЕМА:ПВП:ПЕГ-400=7:3:2 мас.ч.,  $[PB]=1$  мас.%

Кількість ГА, мас.%	Кількість орг. наповнювача, мас.%	Пористість, %	$d_p$ , мм	PDI	Умовна густина композиту, $kg/m^3$
0	0	Пори не утворюються	–	–	–
25	0	90,1	1,19	1,99	990
50	0	80,4	1,20	1,98	611
70	0	67,4/66,4	0,94/1,58	1,27/1,32	419
100	0	67,3	1,41	1,76	553
150	0	38,9	0,46	1,69	1106
65	5	51,6	1,12	1,64	636
60	10	54,8	1,27	1,76	587

Примітка: у знаменнику для композиції, яка містить додатково 1 мас.%  $AgNO_3$ .

ривачів на формування пористої структури та умовну густину композитів. Базовою полімер-мономерною композицією була вибрана композиція складу [ГЕМА]:[ПВП]=7:3 мас.ч., яка відзначається високою реакційною здатністю, що не вимагає високих температурних режимів затвердження [6]. Як пороутворювачі були використані сполуки органічної та неорганічної природи: хлороформ, метилен хлористий, циклопентан, гексан, кальцію хлорид, амонію та натрію карбонат. Органічні пороутворювачі формують пори під час випаровування, кальцію хлорид – після вимивання його водою з готового композиту, амонію та натрію карбонату – внаслідок розпаду і виділення діоксиду карбону під час нагрівання композиції. Як стабілізатор піни використаний поліетиленгліколь ПЕГ-1500. Одержані результати подані в табл. 1.

Тільки у випадку гексану не формується пористий матеріал. У випадку неорганічних пороутворювачів кальцію хлориду та амонію карбонату отримали композиційні матеріали високопористі з дрібними порами, розмір яких не перевищує 0,4 мм. При використанні органічних хлороформу, метилену хлористого та циклопентану формуються матеріали з задовільним розміром пор (0,8–1,3 мм).

Величина пористості суттєво залежить також від природи і кількості наповнювача (табл. 2). Як наповнювач, окрім ГА, використовували гемохоріальний органічний наповнювач, який за спостереженнями науковців Львівського національного медичного університету прискорює проростання кісткової тканини [10].

Під час затвердження композиції без ГА отримати пористий матеріал не вдалося навіть за оптимальної кількості пороутворювача. У даному випадку, на наш погляд, спінування відбулось ще до того часу, коли композиція почала інтенсивно тверднути, що було підтверджено кінетичними дослідженнями, які подані вище. У той же час, у досліджуваному інтервалі концентрацій спостерігається зменшення пористості матеріалу із збільшенням вмісту наповнювача. Найоднорідніший пористий матеріал із найменшою умовною густиною вдалося сформувати за вмісту ГА у композиції 70 мас.%. Заміна частини ГА на органічний наповнювач загалом зменшує пористість і сприяє формуванню матеріалу з ширшим розподіленням пор за розмірами (показник полідисперсності зростає) (табл. 3). Додавання аргентуму нітрату мало впливає на загальну пористість матеріалу, хоча показник полідисперсності і середній розмір пор зростає.

На рис. 5 подані фотографії наповнених ГА композитів, які підтверджують наявність у них розвинутої мікро- та макропористої структури, що передбачає ефективне проростання композиту кістковою тканиною.

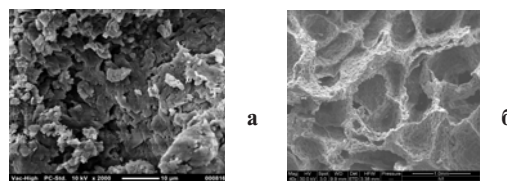


Рис. 5. Фотографії мікро- (а) та макропористої (б) структури наповненого композиту на основі ГЕМА-ПВП. Вміст наповнювача ГА – 70 мас.% від мономер-полімерної композиції

Таким чином, виконані дослідження дали змогу встановити вплив природи та співвідношення вихідних компонентів на властивості наповнених пористих срібловмісних композитів полівінілпіролідону, що буде використано для оптимізації композиційного складу матеріалу для остеогенезу та його подальших досліджень, у т.ч. медико-біологічних.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. *Biocompatibility and strengthening of porous hydroxyapatite scaffolds using poly(l-lactic acid) coating/ Junho Lee, Il-Kug Kim, Tae Gon Kim, Yong-Ha Kim and other // J. of Porous Mater. – 2013. – Vol.20. – P.719-725.*
2. *Композити на основі акрилатних кополімерів і частинок срібла/ Гресь О.В., Лебедев Є.В., Климчук В.О. та ін. // Укр. хім. журн. – 2009. – Т.75. – № 5. – С.55-59.*
3. *Наповнені гідроксіапатитом композиційні полімерні матеріали для заміщення кісткової тканини / Семенюк Н., Сірий О., Галишин О. та ін. // Вісник НУ “Львівська політехніка”. Сер. Хімія, технологія речовин та їх застосування. – Львів. – 2010. – № 667. – С.452-455.*
4. *Селякова В., Кашеварова Ю. Методы анализа акрилатов и метакрилатов. – М.: Химия, 1982. – 170 с.*
5. *Дубяга В.П., Перепечкин Л.П., Каталевский Е.Е. Полимерные мембраны. – М.: Химия, 1981. – 232 с.*
6. *Суберляк О., Скорохода В., Тхир И. Влияние комплексообразования на полимеризацию 2-оксиэтиленметакрилата в присутствии поливинилпирролидона // Высокомолекул. соед. – 1989. – № 5Б. – С.336-340.*
7. *Skorokhoda V. Matrix polymerization of 2-hydroxyethylmethacrylate in the presence of polyvinylpyrrolidone in permanent magnetic field // Chemistry & Chemical Technology. – 2010. – Vol.4. – № 3. – P.191-196.*
8. *Regular trends in synthesis of sorption-active granular copolymers of methacrylic acid esters with polyvinylpyrrolidone / O. Suberlyak, N. Semenyuk, G. Dudok, V. Skorokhoda // Rus. J. of Appl. Chem. – 2012. – Vol.85. – № 5. – P.830-838.*
9. *Пятницький І.В., Сухан В.В. Аналитическая химия серебра. – М.: Химия. – 1975. – 228 с.*
10. *Готь І.М., Погранична Х.Р., Сірий О.М. Морфологічна оцінка репаративної регенерації при відновленні кісткових дефектів щелеп в експерименті // Експериментальна та клінічна фізіологія та біохімія. – 2008. – № 4. – С.48-55.*

Надійшла до редакції 20.08.2013