

Н.Б.Семенюк, О.М.Сірий<sup>2</sup>, О.З. Галишин, І.В. Солоха<sup>1</sup>, В.Й. Скорохода  
Національний університет “Львівська політехніка”,  
кафедра хімічної технології переробки пластмас,  
<sup>1</sup> кафедра хімічної технології силікатів,  
<sup>2</sup> Львівський національний медичний університет ім. Д. Галицького,  
кафедра факультетської хірургії

## НАПОВНЕНІ ГІДРОКСІПАТИТОМ КОМПОЗИЦІЙНІ ПОЛІМЕРНІ МАТЕРІАЛИ ДЛЯ ЗАМІЩЕННЯ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ

© Семенюк Н.Б., Сірий О.М., Галишин О.З., Солоха І.В., Скорохода В.Й., 2010

**Наведено результати досліджень закономірностей формування пористих композиційних матеріалів на основі кополімерів 2-гідроксіетилметакрилату з полівінілпіролідом, наповнених гідроксіпатитом. Виявлено вплив природи та кількості пороутворювача і неорганічного наповнювача на фізико-механічні властивості композиційних матеріалів.**

**The results of forming regularities investigation of porous composition materials on the basis of 2-hydroxyethylmethacrylate-polyvinylpyrrolidone copolymers with hydroxyapatite have been shown. The influence of nature and amount of inorganic filler on physical and mechanical properties of composition materials have been found.**

**Постановка проблеми і її зв'язок з важливими науковими завданнями.** Однією з найважливіших проблем сучасної відновлювальної реконструктивної медицини є проблема відновлення кісткової тканини внаслідок різних хірургічних втручань у разі обширних пошкоджень травматичного характеру, запально-деструктивних чи пухлинних процесів, котрі потребують, нерідко, довготривалого багатоетапного імплантологічного лікування із застосуванням ефективних остеопластичних матеріалів. Для вирішення цих проблем застосовуються різні вітчизняні і зарубіжні препарати та композитні матеріали, створені на основі гідроксіпатиту та трикальційфосфату [1], що містять хімічні елементи в таких самих йонних формах, в яких вони перебувають у живому організмі. У відновлювальній хірургії на сучасному етапі застосовують препарати аlogenного та ксеногенного походження, виготовлені з кісток людини та великої рогатої худоби. Однак у зв'язку із численними спалахами різноманітних захворювань у тварин, у розвинених країнах останнім часом найбільший інтерес становлять синтетичні препарати, котрі є стійкими до мікробіологічного забруднення та здатні до біодеградації після пересадки і заміщення власними тканинами реципієнта. З іншого боку, якщо готують композиційні матеріали, наповнені природним гідроксіпатитом, то вони, зазвичай, доволі крихкі і їхні міцнісні характеристики значно поступаються властивостям кістки.

**Аналіз останніх досліджень і публікацій.** Можливим способом усунення недоліків кальційфосфатних матеріалів є поєднання їх з полімерною матрицею, здатною впродовж тривалого часу відтворювати та зберігати анатомічну поверхню, форму та об'єм реставрованої таким способом кістки, а також, яка зможе зв'язати матеріали у єдину структуру, бажано пористу, і сприятиме ефективному вrostанню кісткової тканини [2]. Полімерна матриця, окрім властивостей зв'язного, повинна мати властивість іммобілізації і вивільнення з прогнозованою швидкістю лікарського препарату. Для таких цілей перспективними є полімерні гідрогелі, зокрема, на основі кополімерів (мет)акрилових естерів гліколів з полівінілпіролідом (ПВП), які є біоінертними і ефективно використовуються „in vivo” та “in vitro” [3]. Такі дослідження, на даний час, є новими і мають перспективу ефективного практичного застосування.

**Мета роботи.** Розробити наповнені гідроксіпатитом (ГА) нові композиційні матеріали на основі (ко)полімерів 2-гідроксіетилметакрилату (ГЕМА) з водорозчинними полімерними матри-

цями з ПВП та поліетиленгліколю (ПЕГ), які були б придатними для застосування у медицині для процесів остеогенезу, і дослідити їхні основні фізико-хімічні та механічні властивості.

**Результати та їх обговорення.** Блокову (ко)полімеризацію композицій здійснювали у термошафі на повітрі за температури 348 К протягом 4,5 год. Після закінчення синтезу полімерні зразки охолоджували до кімнатної температури 1,5–2 год. Середній діаметр пор зразків визначали вимірюванням розмірів щонайменше 100 пор на мікроскопі МБС-9, використовуючи програму для оброблення значень розмірів пор Atlas.

Загальну пористість визначали за методом Манеголда. Згідно з цим методом зразок полімеру зважують у двох незмішуваних рідинах (наприклад, у гептані і воді). Загальну пористість ( $W$ , %) розраховують за формулою

$$W = \frac{V - V_c}{V} \cdot 100 = \frac{V \cdot \frac{P_n - P_{H_2O}}{d_{H_2O}}}{V} \cdot 100,$$

$$V = \frac{P_{H_2O} - P_{гепт}}{d_{гепт} - d_{H_2O}}$$

де:  $V_c$ ,  $V$  – відповідно об'єм сухої речовини та просоченого водою зразка у повітрі;  $P_n$ ,  $P_{H_2O}$  і  $P_{гепт}$  – відповідно маса зразка на повітрі, у воді і в гептані;  $d_{H_2O}$  і  $d_{гепт}$  – густини води і гептану.

Одним з ефективних і найперспективнішим напрямком формування композиційних матеріалів для остеогенезу є одержання пористих композитів на основі неорганічних матеріалів і полімерної матриці з оптимальним діаметром пор 1–1,5 мм. На технологічні і експлуатаційні властивості таких матеріалів впливатимуть співвідношення компонентів у вихідній композиції, режими отвердження, природа та кількість пороутворювача. У зв'язку з цим у роботі на першому етапі досліджували вплив природи пороутворювачів на формування пористої структури та фізичні властивості композитів. Базовою полімер-мономерною композицією була выбрана композиція складу [ГЕМА]:[ПВП] = 7:3 мас.ч., яка за попередніми дослідженнями, виконаними на кафедрі ХТПП [4], відзначається високими технологічними властивостями і є реакційноздатною, що не вимагає високих температурних режимів тверднення. Як пороутворювачі були використані хлороформ, метилен хлористий, циклопентан, гексан, амонію карбонат та кальцію хлорид. Перші чотири формують пори під час випаровування за температури синтезу, амонію карбонат – внаслідок розпаду і виділення летких речовин, кальцію хлорид – після вимивання під час гідратації і подальшого висушувння матеріалу. Одержані результати наведені в табл. 1.

Таблиця 1

**Вплив природи пороутворювача на фізичні властивості композиційних матеріалів**  
(ГЕМА:ПВП:ПЕГ-400 = 7:3:2 мас. ч., [ГА]=70 мас. %, [ПБ]=1 мас. %, T= 348 К)

| № з/п | Пороутворювач     | Кількість пороутворювача, мас.% | Пористість, W, % | $d_n$ , мм | PDI  | Умовна густина полімеру, кг/м <sup>3</sup> |
|-------|-------------------|---------------------------------|------------------|------------|------|--|
| 1     | хлороформ         | 18                              | 41,5             | 0,790      | 2,69 | 1125                                       |
| 2     | метилен хлористий | 10                              | 54,4             | 1,280      | 2,05 | 714  |
| 3     | циклопентан       | 10                              | 67,4             | 0,935      | 1,27 | 419  |
| 4     | гексан            | 10                              | пори не утвор.   | –          | –    | –  |
| 5     | амонію карбонат   | 10                              | 67,3             | 0,375      | 1,76 | 518  |
| 6     | кальцію хлорид    | 5                               | 66,5             | 0,290      | 1,71 | 1008                                       |

Примітка.  $d_n$  – середній діаметр пор, PDI – показник полідисперсності.

Як видно з одержаних результатів, тільки у разі застосування гексану не формується пористий матеріал. У випадку неорганічних пороутворювачів кальцію хлориду та амонію карбонату отримані композиційні матеріали високопористі з дрібними порами, розмір яких не перевищує 0,4 мм. Під час використання органічних хлороформу, метилену хлористого та циклопентану формуються матеріали з необхідним розміром пор.

Окрім природи пороутворювача, на властивості композиційних матеріалів значною мірою впливає його кількість. Оскільки серед перелічених пороутворювачів циклопентан формує найоднорідніші пори (показник полідисперсності 1,27), тому його було вибрано базовим для подальших досліджень. Вплив кількості циклопентану в вихідних композиціях на фізико-механічні властивості взірців наповненого матеріалу вивчали, досліджуючи композиції з різним вмістом пороутворювача – 2, 5, 7, 10 і 20 %. Результати досліджень наведені в табл. 2.

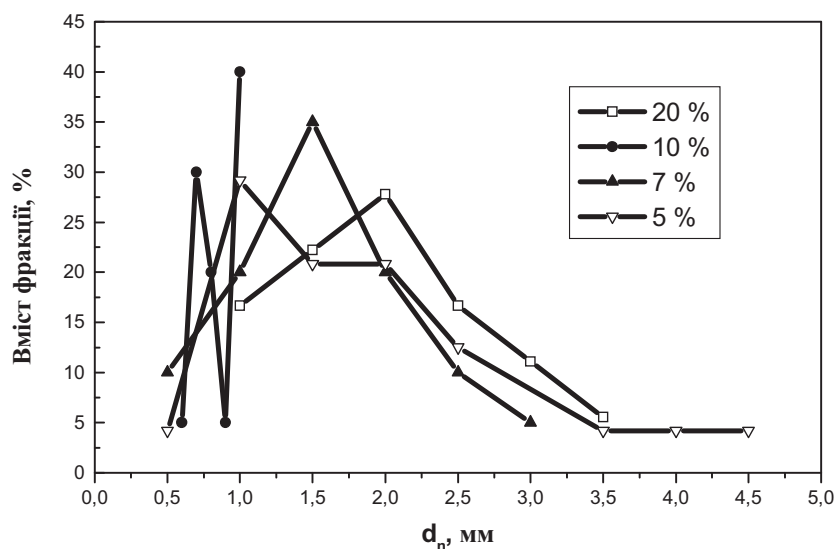
Таблиця 2

**Вплив кількості пороутворювача (циклопентану) на властивості матеріалів**  
(ГЕМА:ПВП:ПЕГ-400= 7:3:2 мас.ч., [ГА]=70 мас.%, [ПБ]=1 мас.%, T= 348 К)

| № з/п | Кількість циклопентану, мас. % | Пористість, W, % | $d_n$ , мм                        | PDI  | Умовна густина полімерів, кг/м <sup>3</sup> | Границя міцності при стиску, МПа |
|-------|--------------------------------|------------------|-----------------------------------|------|---|----------------------------------|
| 1     | 2                              | 36,0             | пори одиничні великі нерівномірні | –    | 1280  | 98,3                             |
| 2     | 5                              | 66,1             | 1,792                             | 1,79 | 648   | 99,4                             |
| 3     | 7                              | 66,9             | 1,510                             | 1,46 | 531   | 99,9                             |
| 4     | 10                             | 67,4             | 0,935                             | 1,27 | 419   | 102,6                            |
| 5     | 20                             | 76,3             | 1,928                             | 1,35 | –   | 107,6                            |

Якісне спінування композиційного матеріалу спостерігали за вмісту циклопентану у композиції від 5 мас. %. За меншого вмісту матеріал спінувався суцільними одиничними порами. Залежність величини діаметра пор від вмісту циклопентану має екстремальний характер з мінімальним значенням за вмісту пороутворювача 10 %. Водночас, механічні властивості композитів змінюються незначно (від 99,4 до 107,6 МПа).

Дослідження розподілення пор за розмірами показали (рисунок), що найоднорідніші за розмірами пори формуються за вмісту циклопентану 10 мас. %. За більшого вмісту циклопентану поруч з дрібними формуються також фракції великих пор, внаслідок чого зростає показник полідисперсності.



Вплив кількості пороутворювача (циклопентану) на розподілення пор за розмірами:  
ГЕМА:ПВП:ПЕГ-400= 7:3:2 мас. ч., [ГА]=70 мас. %, [ПБ]=1 мас. %, T= 348 К

Для розроблення складу матеріалу для остеогенезу досліджували вплив кількості наповнювача гідроксіапатиту на формування композиту та його властивості. Результати цих досліджень наведені в табл. 3.

**Вплив кількості гідроксіапатиту на властивості композитів**

(ГЕМА:ПВП:ПЕГ-400= 7:3:2 мас. ч., [ПБ]=1 мас. %,

T= 348 К, пороутворювач – циклопентан (10 мас. %)

| № з/п | Кількість ГА, мас. % | Пористість, W, % | d <sub>n</sub> , мм | PDI  | Границя міцності при стиску, МПа |
|-------|----------------------|------------------|---------------------|------|----------------------------------|
| 1     | 0                    | Пори не утв.     | –                   | –    | 85,8                             |
| 2     | 25                   | 90,1             | 1,190               | 1,99 | 98,8                             |
| 3     | 50                   | 80,4             | 1,195               | 1,98 | 100,7                            |
| 4     | 70                   | 67,4             | 0,935               | 1,27 | 102,6                            |
| 5     | 100                  | 67,3             | 1,405               | 1,76 | 100,7                            |
| 6.    | 150                  | 38,9             | 0,456               | 1,69 | 94,4                             |

Як показали одержані результати досліджень, при отвердженні композиції без гідроксіапатиту отримати спінений матеріал не вдалося навіть за наявності оптимальної кількості спінювального агента. У такому випадку, на наш погляд, спінення відбулось ще до того часу, коли композиція почала інтенсивно тверднути. Водночас, у досліджуваному інтервалі вмісту гідроксіапатиту 25–150 мас. % прослідковується чітка залежність – із збільшенням вмісту наповнювача пористість матеріалу зменшується. Очевидно, що існує якесь оптимальне значення вмісту гідроксіапатиту, для якого пористість матеріалу буде найвищою. Це обґрунтовує потребу подальших досліджень у цьому напрямку.

Найоднорідніший за пористістю матеріал з найменшою умовною густиною і найвищим значенням міцності під час стискання сформували за вмісту гідроксіапатиту у композиції 70 мас. %.

**Висновки.** Розроблені нові пористі полімерні композиційні матеріали на основі кополімерів 2-гідроксіетилметакрилату з полівінілпіролідом, які наповнені гідроксіапатитом, з регульованою пористістю та високими фізико-механічними показниками, що передбачає їхнє подальше ефективне використання в процесах остеогенезу. Досліджено пороутворення в композиційних матеріалах під дією пороутворювачів різної природи, на підставі чого обґрунтовано вибір ефективного пороутворювача – циклопентану у кількості 10 мас. %. Без гідроксіапатиту отримати спінений матеріал не вдалося навіть за наявності оптимальної кількості спінювального агента.

1. Мاستрюкова Д.Л., Белецкий Б.И. Стеклокерамика с регулируемой поровой структурой для медицины // Стекло и керамика. – 2007. – № 4. – С. 23–26. 2. Штильман М.И., Артюхов А.А., Золотайкина Т.С. Сшитые макропористые полимерные гидрогели поливинилового спирта // Пластические массы. – 2005. – № 12. – С. 27–29. 3. Skorokhoda V., Semenyuk N., Melnyk J. Hydrogels penetration and sorption properties in the substances release controlled processes // Chemistry & Chemical Technology. – 2009. – Vol. 3, N 2. – P. 117–121. 4. Suberlyak O., Skorokhoda V., Semenyuk N. The structure and immobilization activity of PVP cross-linked copolymer s // Engineering of Biomaterials. – 2007. – Vol. 10, № 63–64. – P. 14–15.