

С. Г. Борова, М. Р. Чобіт, І. В. Петришин
Національний університет “Львівська політехніка”,
кафедра органічної хімії

ФОРМУВАННЯ ПОЛІМЕРНИХ ГІДРОГЕЛІВ З ВКЛЮЧЕНИМИ ЧАСТИНКАМИ ГІДРОКСИПАТИТУ

© Борова С. Г., Чобіт М. Р., Петришин І. В., 2015

Розроблено нові способи синтезу гідрогелевих композитів із наночастинками гідроксиapatиту золь-гель методом. Спочатку наночастинки синтезували в присутності пероксидних олігомерів, які потім забезпечують прищеплення поліакриламід до поверхні наночастинок. За іншим способом, наповнені гідрогелі утворювались при *in situ* синтезі наночастинок гідроксиapatиту безпосередньо у структурованих поліакриламідних гелях. Встановлено форму, склад та структуру отриманих наночастинок гідроксиapatиту та полімерних композитів з використанням газо-рідинної хроматографії, рентгеноструктурного аналізу, електронної сканувальної мікроскопії.

Ключові слова: гідроксиapatит, гідрогель, наночастинка, полімерні композити.

In this paper we present new methods for synthesis of hydrogel composites with nanoparticles of hydroxyapatite using sol-gel synthesis developed as a result of our investigation. Initially, the nanoparticles were synthesized with present peroxide oligomers, which subsequently provided for polyacrylamide grafting to the surface of nanoparticles. In accordance with another approach, the filled hydrogels were afforded via *in situ* synthesis of hydroxyapatite nanoparticles straight inside the cross-linked polyacrylamide gels. The shape, composition, and structure of the obtained hydroxyapatite nanoparticles as well as polymer composites were studied using gas-liquid chromatography, X-RD analysis, and scanning electron microscopy.

Key words: hydroxylapatite, hydrogel, nanoparticle, polymer composite.

Постановка проблеми. Гідроксиapatит (ГА) є основним неорганічним компонентом кісткової та зубної тканини людей і тварин. Тому матеріали на основі гідроксиapatиту привертають значну увагу завдяки їх високій біологічній сумісності та біологічній активності, зокрема в реабілітаційній хірургії, стоматології, а також як компоненти зубних паст і гелів, косметичних та гігієнічних засобів, харчових добавок [1]. З метою вирішення проблеми крихкості цих матеріалів для біомедичного застосування використовують їхні композиції з полімерами. Проблема одержання високонаповнених композитів зумовлена поганою адгезією (сумісністю) полімерної матриці до поверхні частинок біокераміки, яка може призводити до передчасного розшарування на межі розділу фаз і, як наслідок, до погіршення механічних властивостей композитного матеріалу [2]. Тому застосування як поверхневих модифікаторів гетерофункціональних олігопероксидів (ГФО), які мають у складі функціональні групи, які, з одного боку, здатні до хімічної взаємодії з поверхнею наповнювачів, а з іншого – з полімером, зокрема пероксидні групи, здатні до вільнорадикальних реакцій, відкриває нові перспективи для створення полімерних композитів.

Аналіз останніх досліджень та публікацій. Серед способів хімічного прищеплення полімерних ланцюгів до поверхонь різної природи важливе місце посідає метод попередньої іммобілізації функціональних груп, які здатні брати участь у реакціях графт-полімеризації: ініціювання, росту та обриву ланцюгів [3, 4]. Відомо, що модифікація поверхні мінеральних наповнювачів функціональними полімерами дає змогу контролювати та регулювати їхні поверхневі

властивості, підвищувати їхню сумісність із полімерною матрицею та внаслідок цього покращувати експлуатаційні і технологічні властивості композитів [4–6]. Застосування як модифікаторів поверхні гідроксиапатитів гетерофункціональних олігопероксидів, які мають у своєму складі функціональні групи, здатні до взаємодії з мінеральною поверхнею, а також пероксидні групи, здатні до вільнорадикальних реакцій, відкриває нові перспективи для створення полімерних композитів біомедичного призначення.

Було розроблено нові способи синтезу гідрогелевих композитів з наночастинками гідроксиапатиту золь-гель методом. За першим способом спочатку наночастинки синтезували в присутності пероксидних олігомерів, які потім забезпечують прищеплення поліакриламід до поверхні наночастинок, в результаті чого утворюються порошки-ксерогелі, здатні перетворюватись на гідрогелі. За іншим способом, наповнені гідрогелі утворювались при *in situ* синтезі наночастинок гідроксиапатиту безпосередньо у структурованих поліакриламідних гелях.

Мета роботи – дослідження процесу одержання наночастинок гідроксиапатиту з прищепленими до поверхні пероксидними групами та формування їх полімерних композитів з подальшим дослідженням їх властивостей.

Експериментальна частина. Матеріали. У роботі використано такі матеріали: кальцію хлорид, кальцію нітрат, триамонійфосфат та різнозаміщені фосфати натрію марки ч. д. а, полімери акриламід – катіонактивний та аніонактивний товарний полімер акриламід та полімер акриламід марки А-1510. Гетерофункціональні олігоперокси на основі 5-трет-бутилперокси-5-метил-1-гексен-3-іну та малеїнового ангідриду, які було синтезовано та очищено згідно з методикою [7].

Одержання наночастинок гідроксиапатиту. Наночастинки гідроксиапатиту одержували золь-гель методом за такою реакцією:



Методика синтезу була такою: приготовлено 5 % водні розчини CaCl_2 та $(\text{NH}_4)_3\text{PO}_4$ за мольного співвідношення $\text{Ca/P} = 1,67$. ГФО в кількості 5 %_{мас.} (від маси CaCl_2) попередньо розчиняли у розчині $(\text{NH}_4)_3\text{PO}_4$. Розчин хлориду кальцію термостатували при температурі 40 °C у реакторі за інтенсивного перемішування реакційної суміші. Потім повільно прикрапували розчин $(\text{NH}_4)_3\text{PO}_4$ та ГФО з подальшим термостатуванням реакційної суміші протягом 7-ми годин. Значення рН середовища становило 8,5. Після цього реакційну суміш відфільтровували та тричі промивали дистильованою водою. Одержаний осад сушили при кімнатній температурі до постійної маси.

Одержання полімерного гідрогелю. Для отримання гідрогелю було використано полімери на основі акриламід різного хімічного складу. Синтез здійснювали так: у двох окремих ємностях розчиняли наважки вибраних полімерів концентрацією 3 %_{мас.} Після повного розчинення полімерів два окремі розчини змішували з додаванням 1М розчину NaOH для збільшення активності катіонактивного полімеру, рН середовища доводили до значення 8,5, перемішуючи до одержання однорідної системи.

Після отримання однорідної суміші гідрогелю його сушили при температурі 90 °C протягом 12 годин для видалення зайвої вологи. Після закінчення сушіння гідрогель був готовий для подальших досліджень.

Формування гідрогелів з частинками гідроксиапатиту. Створювали кальційфосфатвмісні полімерні композити за такою методикою.

У скляну трубку поміщали шар гідрогелю (товщина шару ≈ 1 см) і з різних сторін заливали розчини CaCl_2 та $(\text{NH}_4)_3\text{PO}_4$. Цю систему залишали на 15 год для дифузії катіонів та аніонів у міжмакромолекулярному просторі середовища гідрогелю. Останнє приводить до утворення структури гідроксиапатиту.

Хімізм утворення гідрогелю полягає у такому. У реакції беруть участь аніон- та катіонактивні полімери, які містять кислотні та аміногрупи відповідно. Під час змішування розчинів цих двох полімерів у системі починають утворюватись сольові зв'язки, створюючи при цьому зшиту тривимірну структуру між макромолекулами вихідних полімерів (рис. 1.1).

Після заповнення трубки гідрогелем і додавання розчинів кальцію хлориду та триамонійфосфату на протилежні кінці відбувається друга стадія процесу. Шар гідрогелю при цьому створює напівпроникну перегородку для розчинів солей Ca^{2+} та PO_4^{3-} іонів. За рахунок ефекту дифузії іонів у вільному просторі між макромолекулами гідрогелю (рис. 1.2) відбувається їх хімічна взаємодія і як наслідок, формування частинок гідроксиapatиту як кінцевого продукту (рис. 1.3).

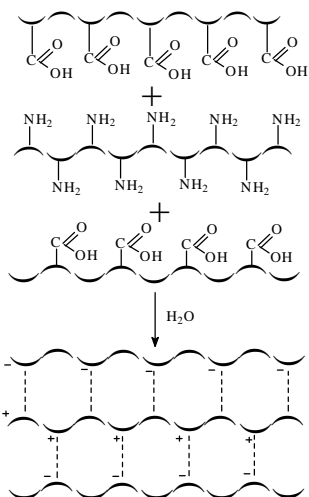


Рис. 1.1. Хімізм процесу утворення ГА у гідрогелі (стадія I)

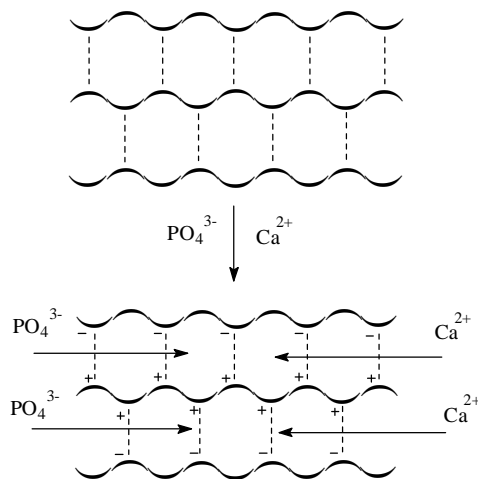


Рис. 1.2. Хімізм процесу утворення ГА у гідрогелі (стадія II)

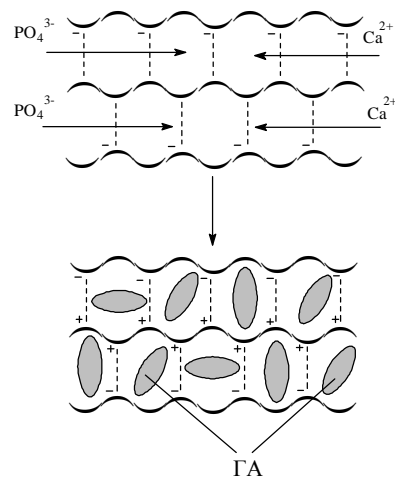


Рис. 1.3. Хімізм процесу утворення ГА у гідрогелі (стадія III)

Результати та обговорення. Для вибору оптимальних умов синтезу було проведено ряд досліджень одержання різних зразків гідроксиapatиту. У табл.1 та 2 наведено результати дослідження одержання гідроксиapatиту модифікованого ГФО.

Таблиця 1

Результати аналізу пероксидованих зразків ГА, одержаних з CaCl_2

№	Назва фази / номер картки			m, г		pH		[O] _{акт}
	ГА	NH_4Cl	$(\text{NH}_4)_3\text{PO}_4$	CaCl_2	$(\text{NH}_4)_3\text{PO}_4$	CaCl_2	$(\text{NH}_4)_3\text{PO}_4$	
1.	+	-	-	1,0	3,75	8,5	8,5	0,143
2.	+	+	-	1,0	3,75	10	10	0,129
3.	+	+	+	1,0	3,75	8,5	10	0,146
4.	+	-	-	1,0	3,75	10	12	0,139
5.	+	+	-	1,0	2,0	8,5	8,5	0,226
6.	+	-	-	1,0	2,0	10	12	0,165

Синтез гідроксиapatиту було здійснено як в присутності пероксидного модифікатора, так і без нього. Умови проведення синтезу немодифікованого ГА наведено в табл. 1. За такими самими умовами синтезовано модифікований гідроксиapatит. У першому випадку спостерігаємо найкращий результат при використанні як вихідних реагентів CaCl_2 та $(\text{NH}_4)_3\text{PO}_4$ у співвідношенні 1:2, при значенні pH 8,5. Результати аналізу вмісту пероксидних груп у модифікованих зразках гідроксиapatиту наведено в табл. 1 і 2 (остання колонка).

Результати аналізу пероксидованих зразків ГА, одержаних з $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$

№	pH	m, г					[O] _{акт}
	солей	$\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$	NaH_2PO_4	Na_2HPO_4	Na_3PO_4	$(\text{NH}_4)_3\text{PO}_4$	
1.	8,5	1	1,06	-	-	-	0,2106
2.	8,5	1	-	2,19	-	-	0,3298
3.	8,5	1	-	-	2,35	-	0,1235
4.	8,5	1	-	-	-	0,91	0,1791

Структуру отриманих зразків ГА синтезованих золь-гель методом на основі CaCl_2 та $(\text{NH}_4)_3\text{PO}_4$ підтверджено рентгеноструктурним аналізом. Рентгенограми зразків ГА наведено на рис. 2.

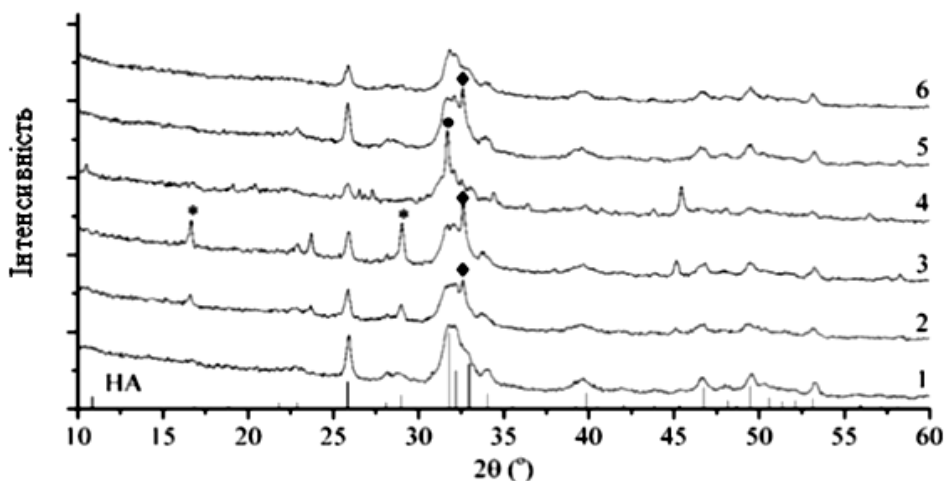


Рис. 2. Рентгенограми зразків ГА: символом ◆ позначено фазу хлориду амонію; символом ● – хлориду натрію; символом * – фосфорнокислого амонію

З результатів рентгеноструктурного аналізу видно, що деякі зразки містять сліди небажаних домішок, які присутні в реакції. Ці домішки частіше спостерігаються при вищих показниках pH. Це необхідно врахувати, промиваючи продукти реакції.

Форма та розмір отриманих зразків гідроксиапатиту досліджувалася на СЕМ-мікроскопі.

Результати досліджень не модифікованого (а) та модифікованого (б) зразків ГА наведено на мікрофотографіях (рис. 3).

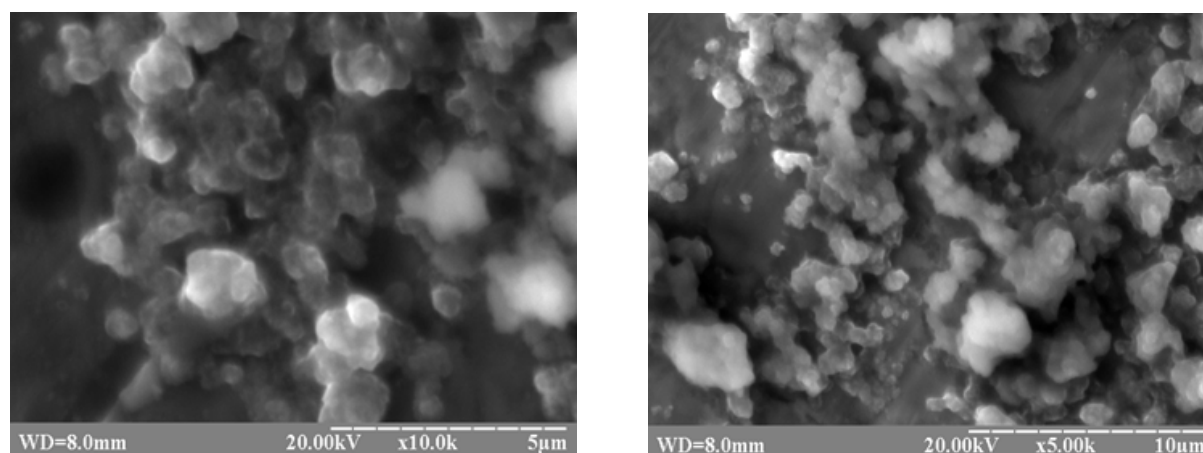


Рис. 3. (а). Мікрофотографія гідроксиапатиту

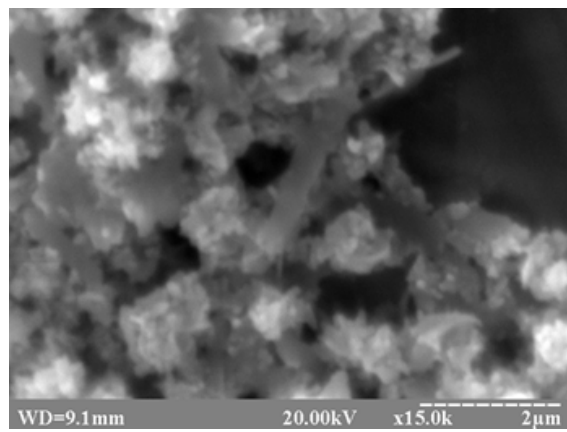
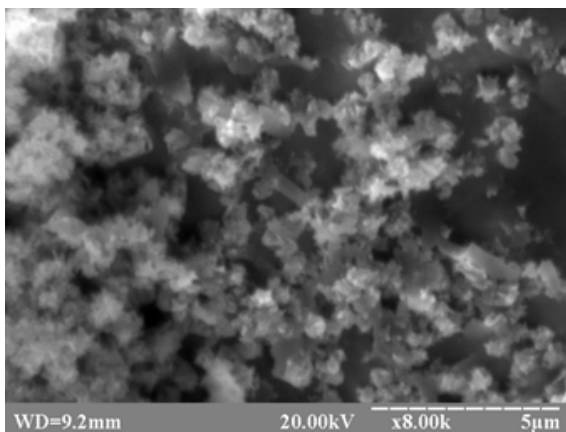


Рис. 3. (б). Мікрофотографія гідроксиапатиту модифікованого ГФО

На вищенаведених фото спостерігаємо суттєву різницю між зразками модифікованого та не модифікованого ГА. На рис. 2, а відсутні голчасті частинки, які відповідають формі частинок гідроксиапатиту, які чітко видно на рис. 2, б. Також помітна значна різниця між розмірами отриманих зразків.

Результати проведених досліджень було використано для вибору оптимальних умов формування гідрогелевих композитів. На рис. 4 зображено композит, гідрогель із сформованими частинками гідроксиапатиту в ньому за описаною вище методикою.

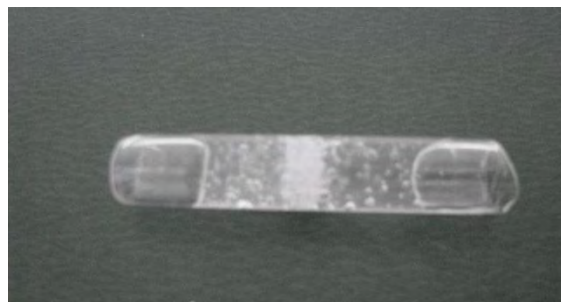


Рис. 4. Одержання гідрогелю з частинками гідроксиапатиту

Висновки. Отримані результати пероксидованого ГА свідчать про те, що оптимальними умовами для синтезу є $\text{pH} = 8,5$, а як вихідні реагенти слід використовувати солі $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$ та Na_2HPO_4 , оскільки синтез з використанням цих реактивів дає найвище значення вмісту ГФО. Також можна констатувати, що тризаміщені солі ортофосфатної кислоти характеризуються найменшим вмістом пероксидного олігомеру в ГА. Із збільшенням pH зменшується кількість сорбованого модифікатора на поверхні ГА, ймовірно, завдяки кращій розчинності останнього. Вдалось отримати гідрогелевий композит із вкрапленнями кристалів ГА у його структурі.

1. St. John K. R., Zardiackas L. D., Terry R. C. *Histological and electron microscopic analysis of tissue response to synthetic composite bone graft in the canine* // *J Appl Biomater*, – 1995. – 6. – P.89–97. 2. Kim S S, Sun P M, Jeon O, et al. *Poly(lactide-co-glycolide)/hydroxyapatite composite scaffolds for bone tissue engineering* // *Bio-materials*, – 2006. – 27. – P.1399–1409. 3. Voronov S., Tokarev V., Petrovska G. *heterofunctional polyperoxides. Theoretical basis of their sentesis and application in compounds* // *Ukraine Ministry of Education, State University “Lvivska Polytechnika”*. – Lviv: State University “Lvivska Polytechnika”. – 1994. – No 86. – P. 14. 4. Shybanova O., Voronov S., Bednarska O., Medvedevskikh Yu., Stamm M., Tokarev V. *Preparation of Thin Surface Layers by Grafting of Polymers* // *Macromol. Symp.* – 2001. – V.164. – P.211–217. 5. Шевчук О. М., Букартик Н. М., Монцибович Р. О., Токарев В. С., Вагенкнехт У. *Пероксидований гідроксид магнію – наповнювач для створення негорючих полімерних композитів* // *Вопр. химии и хим. технологии*. – 2007. – №4. – С. 125–130. 6. Wang M., Yue C. Y., Chua B. *Production and evaluation of hydroxyapatite reinforced polysulfone for tissue replacement* // *J Mater Sci: Mater Med*, – 2001. – 9. – P.821–826. 7. Воронов С. А., Васильєв В. П., Пучин В. А., Токарев В. С., *Исследование кинетики термического распада олигомерного пероксида* / С. А. Воронов // *Известия ВУЗов. Химия и химическая технология*. – 1983. – 26. – №10. – С. 1246–1248.