

Міністерство освіти і науки України
Національний університет “Львівська політехніка”

на правах рукопису

ДЗЯМАН ІРИНА ЗІНОВІЇВНА



УДК 678.746.523.744-13:405.8

**НАПОВНЕНІ ПОРИСТІ КОМПОЗИТИ НА ОСНОВІ КОПОЛІМЕРІВ
ПОЛІВІНІЛПРОЛІДОНУ**

05.17.06 – технологія полімерних і композиційних матеріалів

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата технічних наук

Науковий керівник
Скорохода Володимир Йосипович,
доктор технічних наук, професор

Ідентичність всіх примірників дисертації

ЗАСВІДЧУЮ:

Вчений секретар спеціалізованої

вченої ради Д 35.052.07  **/Б.О. Дзіняк/**

Львів - 2016

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ СИМВОЛІВ, СКОРОЧЕНЬ ТА ТЕРМІНІВ

ПВП	–	полівінілпіролідон
ГЕМА	–	2-гідроксіетилметакрилат
ГМА	–	гліцидилметакрилат
ДМЕГ	–	диметакрилат етиленгліколю
ГА	–	гідроксіапатит
ВЛ	–	воластоніт
ММТ	–	монтморилоніт
МАК	–	метакрилова кислота
АК	–	акрилова кислота
ПБ	–	пероксид бензоїлу
ДАК	–	динітрил азо-біс-ізомасляної кислоти
ДМСО	–	диметилсульфоксид
ММ	–	молекулярна маса
ПВС	–	полівініловий спирт
НЧС	–	наночастинки срібла
УЗ	–	ультразвук
ПЕГ	–	поліетиленгліколь
ГОН	–	гемохоріальний органічний наповнювач
ТГ	–	термогравіметрія
ДТА	–	диференційний термічний аналіз
V_p	–	швидкість реакції полімеризації
П	–	пористість, %
f	–	ефективність прищеплення, %
P	–	ступінь прищеплення, %
d_n	–	середній розмір пор
$\sigma_{ст}$	–	границя міцності під час стиску, МПа

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ ТА ТЕРМІНІВ	2
ВСТУП	5
РОЗДІЛ 1. Полімерні матеріали та вироби для медицини.....	10
1.1. Матеріали для регенерації кісткової тканини	10
1.2. Вимоги до матеріалів біомедичного призначення	17
1.3. (Ко)полімери полівінілпіролідону. Закономірності одержання та застосування в медицині.....	19
1.3.1 Закономірності одержання кополімерів ПВП	19
1.3.2. Застосування (ко)полімерів ПВП.....	24
1.4. Модифікація наночастинками срібла полімерних композитів для надання їм антибактеріальних властивостей	30
1.5. Основні методи одержання наночастинок срібла.....	37
Висновки до розділу 1	40
РОЗДІЛ 2. Вихідні речовини та методики дослідження	42
2.1. Вихідні речовини, матеріали, їхня характеристика	42
2.2. Методики експериментів.....	44
2.2.1. Методика здійснення блокової (ко)полімеризації композицій	44
2.2.2. Методика дослідження кінетики полімеризації.....	44
2.2.3. Методика розрахунку швидкості полімеризації та приведеної швидкості полімеризації	45
2.2.4. Методика визначення середнього діаметра пор та загальної пористості композиту	46
2.2.5. Методика визначення фізико-механічних властивостей.....	46
2.2.6. Методика визначення ПВП, що не вступив у реакцію прищеплення, та розрахунок параметрів прищеплення	47
2.2.7. Методика ІЧ спектроскопічних досліджень.....	48
2.2.8. Методика обробки композицій ультразвуком	48
2.2.9. Методика УФ спектроскопічних досліджень.....	49
2.2.10. Методика рентгенографічних досліджень.....	49
2.2.11. Методика мікроскопічних досліджень.....	49
2.2.12. Методика одержання колоїду Fe_3O_4 та (бі)металевих частин	50
2.2.13. Методика синтезу наночастинок срібла.....	50
2.2.14. Методика визначення йонів аргентуму	51
2.2.15. Визначення коефіцієнта набрякання синтезованих композитів ..	51

2.2.16. Методика досліджень фунгібактерицидних властивостей.....	51
2.2.17 Методика дериватографічних досліджень	52
2.2.18. Методика статистичної обробки результатів досліджень.....	52
РОЗДІЛ 3 Дослідження закономірностей одержання композитів на основі кополімерів метакрилових естерів і ПВП з мінеральним наповнювачем.....	53
3.1. Дослідження кінетики полімеризації композицій метакрилових естерів з ПВП у присутності мінеральних наповнювачів.....	54
3.2. Дослідження впливу солей аргентуму на кінетику полімеризації наповнених композицій.....	56
3.3. Дослідження впливу природи мінерального наповнювача на кінетику полімеризації композицій	60
3.4. Вплив ультразвуку на полімеризацію композицій ГЕМА-ПВП з мінеральним наповнювачем	71
3.5. Одержання наночастинок срібла реакцією відновлення з використанням полівінілпіролідону	74
Висновки до розділу 3	82
РОЗДІЛ 4. Дослідження складу, структури та властивостей пористих композитів на основі кополімерів ПВП	84
4.1. Дослідження складу наповнених кополімерів ГЕМА-ПВП	84
4.2. Дослідження морфології та структури срібловмісних композитів	91
4.3 Дослідження властивостей синтезованих пористих композитів	101
4.4. Фунгібактерицидні властивості срібловмісних пористих мінерально наповнених композитів	118
Висновки до розділу 4.....	122
РОЗДІЛ 5. Розроблення основ технології одержання пористих композитів та їх експериментальне опробування.....	124
5.1. Розроблення принципової технологічної схеми одержання композитів	124
5.2. Медико-біологічні дослідження розроблених композитів	131
Висновки до розділу 5.....	133
ВИСНОВКИ	134
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ.....	136
ДОДАТКИ.....	159

ВСТУП

Актуальність теми. Однією з найважливіших проблем сучасної реконструктивної медицини є регенерація кісткової тканини після різних хірургічних операцій. У цьому зв'язку, останніми роками спостерігається тенденція до інтенсифікації досліджень, спрямованих на розроблення остеопластичних матеріалів, які сприяють швидкому відновленню кісткової структури, створюють умови кісткової пластики і повне заміщення кістковою тканиною, не мають негативної побічної дії і не викликають додаткових післяопераційних ускладнень. Переважна частина цих досліджень стосується кісткових імплантатів на основі різних неорганічних матеріалів, зокрема, гідроксіапатиту (ГА) та трикальційфосфату, які містять хімічні елементи в таких же йонних формах, в яких вони знаходяться у живому організмі. Недоліком матеріалів з ГА є їхня крихкість та низька міцність, яка значно поступається властивостям кістки. Можливим способом усунення недоліків неорганічних матеріалів є поєднання їх з полімерною матрицею, яка зможе зв'язати такі матеріали у єдину пористу структуру, що сприятиме ефективному проростанню кісткової тканини. Однак довготривале, а часом і пожиттєве перебування композиційних матеріалів в організмі людини часто супроводжується запальними і відторгувальними процесами, що вимагає постійного введення в організм ліків. Вирішення цієї проблеми частково пов'язане з можливістю використання як імплантатів композитів, які містять у своїй структурі мікро-, нано- чи колоїдне срібло.

Перспективними як полімерні матриці, які забезпечують достатню біоактивність та біосумісність, є кополімери метакрилових естерів гліколів, зокрема, 2-гідроксіетилметакрилату (ГЕМА) з полівінілпіролідом (ПВП). Поєднання їх з мінеральними наповнювачами та формування мікро- та макропористої структури, повинно забезпечити ефективне використання даних матеріалів у процесах остеогенезу. Тому розроблення фізико-хімічних засад технології одержання наповнених мінеральними наповнювачами пористих

композиційних матеріалів на основі кополімерів ПВП з метакриловими естерами є актуальною науково-технічною задачею.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є складовою частиною науково-дослідної роботи кафедри хімічної технології і переробки пластмас Національного університету “Львівська політехніка” за темою “Модифікаційні процеси створення адгезивних полімер-мінеральних композитів із використанням функційно активних полімерних матриць” (№ 0113U003179). Автор була виконавцем цієї теми.

Мета і завдання дослідження. Мета роботи – розробити основи технології одержання наповнених мінеральними наповнювачами пористих срібловмісних композиційних матеріалів медичного призначення на основі кополімерів полівінілпіролідону з метакриловими естерами.

Для досягнення поставленої мети в роботі вирішували такі завдання:

1. Дослідження кінетичних закономірностей полімеризації композицій ГЕМА:ПВП у присутності мінеральних дрібнодисперсних наповнювачів різної природи та солей аргентуму.

2. Встановлення взаємозв'язку складу вихідної композиції, умов синтезу із структурою та складом кополімерів.

3. Дослідження закономірностей формування пористої структури наповнених мінеральними наповнювачами композиційних матеріалів і встановлення оптимальних умов формування композитів.

4. Дослідження основних властивостей пористих композитів та обґрунтування чинників впливу на структуру і властивості композитів.

5. Розроблення принципової технологічної схеми одержання пористих срібловмісних композитів з мінеральним наповнювачем, одержання експериментальних зразків композитів та дослідження їх властивостей.

Об'єкт дослідження: розроблення кополімерів полівінілпіролідону з метакриловими естерами та пористих композиційних матеріалів з мінеральним наповнювачем на їхній основі.

Предмет дослідження: фізико-хімічні закономірності та технологічні особливості одержання пористих срібловмісних композиційних матеріалів на основі кополімерів полівінілпіролідону з метакриловими естерами з мінеральним наповнювачем, їхня структура та властивості.

Методи дослідження: хімічні, кінетичні, рентгенографічного та енергодисперсійного аналізу, оптичної та електронної мікроскопії, ІЧ та УФ спектроскопії, фотоколориметрії, фізико-механічні, органічний синтез, ДТА та ТГ. Опрацювання результатів досліджень здійснювали з використанням комп'ютерних програм Microsoft office Excel, Atlas та WAXSFIT Software.

Наукова новизна одержаних результатів. Розроблено нові пористі срібловмісні композиційні матеріали з мінеральними наповнювачами різної природи на основі кополімерів ПВП з метакриловими естерами.

Вперше встановлено вплив природи і кількості мінерального наповнювача, метакрилового мономера та солей аргентуму на закономірності одержання, структуру та властивості розроблених композитів. Композиції, які містять у своєму складі гліцидилметакрилат (ГМА), полімеризуються з більшою швидкістю, ніж композиції з ГЕМА, а одержані композити мають вищі показники фізико-механічних властивостей. Композиції, які як наповнювач містять монтморилоніт, відзначаються найвищою реакційною здатністю, що спричинено структурою його поверхні. Запропоновано хімізм реакції полімеризації, яка може відбуватися як за радикальним, так і за йонним механізмом. Солі аргентуму зменшують швидкість полімеризації, особливо на початкових стадіях реакції, проявляючи інгібувальну дію.

Використання ультразвуку під час одержання композиту суттєво пришвидшує реакцію полімеризації, що дало змогу здійснити стадію полімеризації за кімнатної температури та скоротити її тривалість до 3...5 хв.

Встановлені закономірності одержання наночастинок срібла з його солей у присутності ПВП, у т.ч. під час формування композиту, що дало змогу уникнути використання токсичних аміновмісних відновників. Використання замість ПВП еквімольної суміші полівінілового спирту з ПВП практично не

впливає на кількісний вихід наночастинок срібла, однак покращує їх стабілізацію, наночастинки утворюються меншого розміру і однорідніші. З використанням інструментальних методів (рентгенографічний та енергодисперсійний аналіз, ІЧ спектроскопія, сканувальна електронна мікроскопія) досліджено структуру та підтверджено утворення в композиті наночастинок срібла відновленням його з солей полівінілпіролідом.

Вперше розроблено основи технології формування пористої структури срібловмісних наповнених композитів на основі кополімерів ПВП з метакриловими естерами під час їх синтезу, у т.ч. з використанням ультразвуку. Розроблені остеопластичні композити проявляють фунгібактерицидну дію.

Практичне значення одержаних результатів. Розроблено основи технології одержання пористих срібловмісних композиційних матеріалів на основі кополімерів ПВП з метакриловими естерами з різними мінеральними наповнювачами. Обґрунтовано оптимальний склад та температурно-часові параметри одержання композитів.

Розроблено тимчасовий технологічний регламент одержання пористого матеріалу «СПМ», виготовлено експериментальну партію композитів і досліджено їхні властивості. Дослідженнями, виконаними у Львівському національному медичному університеті ім. Данила Галицького, виявлено високу фунгібактерицидну дію розроблених остеопластичних композитів і підтверджено перспективність їх використання у медичній практиці.

Результати досліджень впроваджено у навчальний процес підготовки магістрів у НУ «Львівська політехніка» за спеціальністю «Хімічні технології переробки полімерних та композиційних матеріалів».

Особистий внесок здобувача полягає в самостійному аналізі джерел літератури та патентної інформації, опрацюванні методик експерименту, виконанні досліджень, обробленні та аналізі одержаних результатів. Формулювання мети, основних висновків та положень дисертації, обговорення результатів досліджень здійснено спільно з науковим керівником. Розроблення

методик, аналіз та обговорення результатів досліджень здійснено спільно з к.т.н., ст.н.с. Семенюк Н.Б.

Апробація результатів дисертації. Основні результати роботи доповідались на:

- II Міжнародній конференції молодих вчених ССТ-2011 «Хімія та хімічні технології», м. Львів, 2011;
- VI, VII та VIII Міжнародній науково-технічній конференції «Поступ в нафтогазопереробній та нафтохімічній промисловості», м. Львів, 2012, 2014, 2016;
- VIII Ukrainian-Polish conference «Polymers of special applications», Bukovel, 2014;
- VI Всеукраїнській науковій конференції студентів та аспірантів «Хімічні Каразінські читання - 2014», м. Харків, 2014;
- II Міжнародній науковій конференції «Актуальні проблеми хімії та технології органічних речовин», м. Львів, 2015;
- XV Науковій конференції «Львівські хімічні читання - 2015», м. Львів, 2015;
- VII Міжнародній науково-технічній конференції студентів, аспірантів та молодих вчених «Хімія та сучасні технології», м. Дніпропетровськ, 2015;
- Int. Sci. Congress «Modern direction in chemistry, biology, pharmacy and biotechnology», Lviv, 2015;
- IX Українській науковій конференції студентів, аспірантів і молодих учених з міжнародною участю «Хімічні проблеми сьогодення», м. Вінниця, 2016;
- XVIII Науковій молодіжній конференції «Проблеми та досягнення сучасної хімії», м. Київ, 2016.

Публікації. За результатами виконаних досліджень опубліковано 5 статей у фахових журналах (з них 2 внесені до наукометричних баз даних), 1 розділ монографії, 1 патент України на корисну модель, 10 тез доповідей на міжнародних та вітчизняних конференціях.

РОЗДІЛ 1

ПОЛІМЕРНІ МАТЕРІАЛИ ТА ВИРОБИ ДЛЯ МЕДИЦИНИ

1.1. Матеріали для регенерації кісткової тканини

Ураження кісткових тканин займає одне з перших місць серед причин смертності, тимчасової непрацездатності та розвитку інвалідності. Для відновлення працездатності людини пошкоджені ділянки кісткової тканини заміщають імплантатами з біологічно інертних (метали, пластмаси) або активних матеріалів (фосфатно-кальцієва кераміка, біоскло, кісткові алло- і аутографти) [1]. Однак, такий підхід не завжди призводить до позитивних результатів через можливе відторгнення організмом інертних матеріалів, деградації здорової кісткової тканини в місці контакту, механічної несумісності тканини і імплантата.

На початку XX століття була доказана принципова можливість використання вільних кісткових трансплантатів у кістковопластичній хірургії [2-4]. Причому одним з основних питань, яке вирішувалось під час реконструктивно-відновних операцій, був вибір трансплантату, який, як було прийнято вважати, має бути мінімального розміру [5, 2]. У подальшому перелік вимог до трансплантату збільшився: вони мають бути міцними, подібної з кісткою структури та архітектоніки, доступними, не викликати імунного відторгнення, тощо [6-8]. Тепер у клінічній практиці є багатий вибір остеопластичного матеріалу: аутогенні (кісткові матеріали, взяті у пацієнта), аллогенні (кісткові матеріали, взяті у донора), ксеногенні (від тварин) трансплантати та різноманітні аллопластичні матеріали (штучні замінники кісткових тканин) та їх комбінації. У хірургічній практиці використовують як аллогенні, так і аутогенні трансплантати [3, 9, 10].

Кісткова тканина складається із клітинних елементів і міжклітинної речовини (кісткового матриксу). Кістковий матрикс представлений органічним матриксом (35 %) і неорганічними мінеральними речовинами (65 %).

Органічний матрикс на 95 % складається з колагенових волокон, а 5 % становлять неколагенові протеїни, вуглеводи, ліпіди [11]. Мінеральний компонент кісткового матриксу в основному представлений гідроксіапатитом кальцію, а також містить йони натрію, калію, магнію, стануму й феруму.

Внаслідок різноманітних травм чи хірургічних втручань часто виникають дефекти кісткової тканини, а значить і викликані цим проблеми її регенерації.

У минулому під час регенерації кісткової тканини широко використовувались ксеногенні трансплантати на основі тваринних матеріалів. Однак, через вираження важких запальних аутоімунних реакцій на даний час вони не використовуються [12, 13]. Популярнішими є аллопластичні матеріали - різноманітні за природою синтетичні замінники кісткових тканин. Для їх виробництва використовують титан, біосумісні мікропористі полімери (силікон, тефлон, поліетилен), гідроксіапатити, біокераміку, біологічно активне скло [14-17]. Найбільше застосовування знаходять аллопластичні матеріали на основі кальцію фосфату і гідроксіапатиту [18]. Ще одним фактором широкого поширення штучних матеріалів під час трансплантації є проблеми із забезпеченням донорським матеріалом, а також розповсюдження разом з ним вірусних інфекцій (аллотрансплантати) [19].

У зв'язку з цим, все поширенішими стають аллопластичні, зокрема і полімерні матеріали, як замінники кісткової тканини під час реконструктивно-відновних операцій [20-23].

Реконструкція дефектів і оптимізація процесу загоєння дефектів кісткової тканини за допомогою нових технологій і матеріалів є актуальною проблемою. Обумовлено це високим рівнем травм опорно-рухового апарату і поширеністю захворювань кісткової тканини [24, 25].

У травматології та ортопедії існує постійна потреба у використанні кісткових імплантатів для лікування захворювань чи пошкоджень кістково-суглобної системи. Досягнуті на даному етапі успіхи в розробленні біоматеріалів, що мають остеокондуктивні і остеоіндуктивні властивості,

дозволяють зменшити застосування методів ауто- і аллотрансплантації, які відзначаються вказаними вище недоліками. Синтетичні кальцій-фосфатні матеріали, що володіють біосумісністю, вираженими остеокондуктивними і остеоіндуктивними властивостями, особливо при використанні в іженірінгу кісткової тканини, є альтернативою застосування аутоотрансплантатів і кісткових аллоімплантатів у травматолого-ортопедичній практиці [26-29].

На даний час ортофосфати кальцію широко застосовуються в клінічній остеології у вигляді блоків, порошків, гранул, цементів, покриттів поверхні металевих імплантатів [30-35]. У роботі [36] розглянуто принципову можливість створення кісткових цементів з використанням фосфатів кальцію на основі аналізу діаграми розчинності системи $\text{CaO-P}_2\text{O}_5\text{-H}_2\text{O}$. Запропоновані основні пари фосфатів, в результаті взаємодії яких утворюється гідроксіапатит. Гідроксіапатит для кераміки біомедичного призначення може бути синтезований також з використанням хлориду кальцію і гідрофосфату калію [37, 38].

Розроблено методи синтезу біосумісного гідроксіапатиту кальцію, аналога мінеральної компоненти кісткової тканини [39], і створено імплантати на його основі, що включають в свій склад антибіотики. Патентується [40] матеріал, призначений для закриття кісткових дефектів під час реконструктивно-пластичних операцій, виготовлення кісткових імплантатів, заміщення дефектів при різних кісткових патологіях. Матеріал виготовлений на основі фосфатів кальцію і характеризується високою адгезією до клітин з остеокондуктивними і остеоіндуктивними властивостями, близькістю хімічного і фазового до складу тканини, що заміщується, можливістю регулювання швидкості розчинення при його заміщенні кістковою тканиною, можливістю рівномірного заповнення кісткового дефекту. Розроблено протезний наповнювач [41], що містить гранули фосфату кальцію і дрібні пористі органічні частинки, які призначені для зв'язування цих гранул.

Одним з основних недоліків біокераміки (зокрема на основі фосфатів кальцію) є її крихкість, яка суттєво обмежує можливість використання таких матеріалів в кісткових імплантатах, що працюють в умовах значних динамічних навантажень. Найоптимальнішим вирішенням даної проблеми є використання композиційних матеріалів «біокераміка – полімер», властивості яких можна змінювати в широких межах, одержуючи матеріали, що близькі до кістки за механічними властивостями і високою біоактивністю. Усе частіше повляються публікації про застосування композиційних матеріалів у медицині для заміщення кісткової тканини, зокрема матеріалів на основі гідроксіапатиту і полімерів [42].

У роботі [43] встановлені основні фізико-хімічні характеристики біокомпозитів, що одержані методом сумісного осадження гідроксіапатиту кальцію $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ і целюлози. Отримані органоінеральні композиційні матеріали можуть бути використані для кісткового протезування. Розроблений матеріал [44], що може бути використаний під час лікування пошкоджених ділянок кістки. З метою використання під час реконструктивних операцій на черепі, розроблено імплантати з індивідуальною геометрією [45]. Імплантати на основі полілактиду і фосфату кальцію (зовні) і карбонату кальцію (всередині) одержують методами гарячого пресування і газового спінювання.

Макропористі структури, що містять біополімер хітозан і частинки гідроксіапатиту, були досліджені в роботі [46.]. Макропористу структуру гідрогелю формували методом внутрішнього желатинування з використанням кристалічної сахарози. Після відмивання сахарози залишалися пори, розділені плівками з альгілату кальцію товщиною менше 100 нм. Досліджено характеристики біоактивного кісткового цементу [47] на основі поліметилметакрилату, який містить порошки натуральної кістки і хітозану.

У роботі [48] подано результати досліджень пористих полімер-інеральних біокомпозиційних матеріалів. Отримано ряд складів композитів на основі спіненої скломатриці і гідрогелів (полівінілового спирту і хітозану).

Встановлено, що пористі біокомпозити, що містять хітозан, мають підвищену міцність і водостійкість в порівнянні з біокомпозитами на основі полівінілхлориду. Як носій для тканинної інженерії під час репарації кісткової тканини досліджено перспективний нанокомпозитний біоматеріал [49], що складається з фосфату кальцію, покритого полілактидгліколідом. Ще одним цікавим матеріалом для кістково-тканинної інженерії є розроблений ксерогельний композит, що складається з фосфату кальцію і оксиду кремнію [50].

Розроблений новий біоматеріал, що складається з 30 % полі-D,L-лактиду і 70 % некальцинованого гідроксіапатиту і може бути використаний в кістково-тканинній інженерії. Матеріал характеризується хорошою міцністю на стиск (4,1 МПа), 70 %-ною пористістю із середнім розміром пор 170 мкм [51]. Запатентовано метод, що може бути використаний для виготовлення складних тривимірних геометричних кісткових імплантатів з порошків фосфату кальцію. Відповідно до методу, проводиться вибіркове розплавлення лазером шарів порошкоподібного кальцію, які були покриті або змішані з порошком полімерного зв'язного [52]. Розроблена нова комп'ютеризована технологія, що включає систему автоматизованого конструювання біотканин, зокрема і кісткових [53].

Авторами [54] розглянуті різні технології підвищення механічних властивостей біокерамічних матеріалів на основі гідроксіапатиту, порівняно склад, міцність, механізми зміцнення матеріалу при використанні різних технологій. У роботі [55] було підвищено механічні властивості гідроксіапатиту, продовження терміну служби імплантатів на його основі запропоновано введенням в гідроксіапатитну матрицю TiO_2 . Найкращі механічні властивості одержані для композитів з вмістом 15 % TiO_2 і 85 % гідроксіапатиту. Досліджена [56] можливість одержання біоматеріалу на основі поліпропілену, хлориду натрію і трикальцій фосфату, який характеризується

механічними властивостями на рівні міцності трабекулярної кістки. У роботі [57] досліджені механічні властивості кісткового цементу марки «Osteobond».

Проведена порівняльна оцінка фізико-механічних властивостей композитів на основі надвисокомолекулярного поліетилену і поліаміду-12, що можуть бути використані під час кісткової пластики [58]. Відмічено, що одержані матеріали можуть бути використані у щелепно-лицевій хірургії як прокладкові матеріали, скріплюючі деталі пластин, виробів складного профілю.

У роботі [59] методом механічного змішування з подальшим термопресуванням отримано пористі композиційні матеріали на основі полігідроксibuтирату (ПГБ), який може розкладатися під дією біологічного середовища, і гідроксіапатиту (ГА). Автори відзначають, що експериментальні зразки полімерних нанокомпозитів ПГБ/ГА з ступенем наповнення до 35 % мас. мають високу міцність при розтягуванні (більше 30 МПа).

Запропонований композиційний матеріал призначений для створення імплантатів на основі кополімеру тетрафторетилену з вініліденфторидом, наповненого гідроксіапатитом [60], а також спосіб формування з нього біологічно активних еластичних покриттів з розвиненою пористістю. Досліджено залежність хімічного складу, морфометричних і механічних характеристик покриттів від вмісту гідроксіапатиту в композиційному матеріалі. Встановлено, що розроблені покриття з композиційного матеріалу задовольняють вимогам до матеріалів медичних імплантатів.

Порівнюючи структуру і властивості біоматеріалу на основі поліаміду-66 і гідроксіапатиту, одержаного методами змішування в розплав і золь-гель методом, встановлено, що однорідність розподілу частинок гідроксіапатиту і міжфазна взаємодія є кращою для матеріалу, одержаного з використанням золь-гель технології [61].

Авторами [62] досліджено вплив на вивільнення лікарської форми (гентаміцину сульфату) з стандартного кісткового цементу СМ-1 добавок мономерного 2-гідроксіетилметакрилату (ГЕМА), який вводився у рідку

компоненту кісткового цементу як комономер. У роботі [63] досліджено характеристики вимивання антибіотиків з ряду акрилових кісткових цементів (CMW 1, Palacos R, Palacos LV). Показано, що найвищими показниками вимивання відносно антибіотиків гентаміцин і ванкоміцин характеризується кістковий цемент Palacos LV.

Ще однією особливістю використання полімерних кісткових цементів є можливість впливати на процес їх отвердження. Так, у роботі [64] показана можливість неінвазивно контролювати процес отвердження поліметилметакрилатного кісткового цементу «in vivo», використовуючи низькочастотний (1 ГГц) парамагнітний-резонансний спектрометр. Розроблена методика [65] на основі кінцево-елементного аналізу, яка може бути використана для кількісного прогнозування температурних змін в кістковому цементі, призначеному для ендопротезування суглобів. Використовуючи методику акустичної емісії [66] можна досліджувати зношення акрилового кісткового цементу в ендопротезах суглобів.

У роботі [67] проведено експериментальні дослідження вrostання кістки в імплантовані кальцій-фосфатні матеріали трьох видів. Встановлено, що за рівнем зменшення вrostання кістки імплантовані біоматеріали розташовуються в ряду: замітник кістки, що складається з двофазної суспензії гранул фосфату кальцію в водорозчинному полімері; керамічні блоки макропористого двофазного фосфату кальцію; кальцій-фосфатний цемент.

Останнім часом активно розвивається принципово інша концепція - так звана тканинна інженерія. Вона спрямована не на заміщення, а на регенерацію кісткової тканини [68, 69]. Організм сам може відновлювати пошкоджену кісткову тканину, якщо для цього створені відповідні умови: присутній матрикс відповідної архітектури, на якому може відбуватись ріст тканини, а також створені необхідні стимули для остеогенезу.

У роботі [70], як композиції носія остеогених клітин, було використано біопластичні матеріали «Біоматрикс» і «Алломатрикс-імплант». Показано, що

такі матеріали мають виражену остеоіндуктивність, є зручними носіями остеогених клітин і можуть бути використані для моделювання складних за формою дефектів кісткової тканини.

Аналіз стану проблеми використання матеріалів для імплантації в ортопедії і травматології дозволяє констатувати [71]:

1) остеоіндуктивні і остеокондуктивні властивості матеріалів для імплантації обумовлені переважно їх фізико-хімічними характеристиками і топографією поверхні;

2) сучасні технології дозволяють виготовляти біоматеріали з попередньо заданими характеристиками;

3) краще вивчення локальних і системних механізмів взаємодії організму пацієнта з імплантованими матеріалами дозволить виробити загальний підхід у використанні біоматеріалів і стимуляторів остеогенезу, що сприятиме вирішенню проблеми ефективного лікування при реконструктивно-відновних операціях.

1.2. Вимоги до матеріалів біомедичного призначення

Основними характеристиками, що відіграють вирішальну роль в оцінці можливості застосування полімерів для виробів медичного призначення, є:

- наявність необхідного комплексу фізичних, хімічних і механічних властивостей;
- висока чистота і однорідність матеріалу;
- можливість переробки у вироби без розкладання і виділення низькомолекулярних продуктів;
- відсутність подразнюючої та токсичної дії, канцерогенного впливу на живі організми;
- здатність витримувати стерилізацію різними методами і засобами [72, 73].

Визначальною і головною властивістю таких матеріалів є біологічна нешкідливість (відсутність токсичності, канцерогенності, подразнюючої дії).

Полімерні матеріали повинні бути біологічно сумісними з контактуючими тканинами і індіферентними по відношенню до організму загалом. Полімерний матеріал і лікувальні вироби з нього не повинні викликати небажаних реакцій (у тому числі алергічних). Неприпустимо, щоб імплантант містив у своєму складі токсичні розчинні компоненти, здатні до міграції (проникненню) в організм [74].

Полімерний матеріал повинен легко перероблятися в вироби простими і порівняно дешевими способами. Велике значення має доступність використаних полімерних матеріалів, їх вартість впливає на економічну ефективність використання полімерів у порівнянні з традиційними матеріалами [75].

Щоб полімерний носій міг з успіхом застосовуватися в тканинній інженерії, він повинен виконувати ряд ключових функцій. Для успішної мобілізації клітин, які будуть займатися відновленням матриксу, носій повинен мати такі характеристики:

- 1) Бути біосумісним і здатним до біорозкладання матриксу з контрольованою кінетикою руйнування.
- 2) Володіти хімією поверхні, яка придатна для прикріплення, проліферації і диференціювання клітин.
- 3) Володіти системою з'єднаних і проникних пор для забезпечення подачі і відведення поживних речовин і відходів.
- 4) Мати трьохвимірну високопористу структуру, яка сприяє закріпленню і проліферації клітин.
- 5) Характеризуватися певними механічними властивостями, що відповідають типу імплантанту.
- 6) Володіти архітектурою, що сприяє утворенню нативної анізотропної тканини [76].

Полімери можуть замінити функції хворого органа, виступаючи як затравка для регенерації тканини або як молекулярні сигнали, що контролюють ріст клітин і регенерацію тканини [77]. На утворення тканини, яку зумовлюють

імплантовані клітини, великий вплив має носій, з якими вони введені в організм [78]. Таким чином, вибір полімеру є життєво важливим фактором.

Полімерні імпланти для заміщення кісткової тканини [79] окрім загальних вимог повинні задовольняти ряд специфічних характеристик, серед яких біосумісність, здатність до легкої обробки для надання необхідної форми, відповідні призначенню механічні властивості, сприяння утворенню нової кісткової тканини.

1.3. (Ко)полімери полівінілпіролідону. Закономірності одержання та застосування в медицині

1.3.1. Закономірності одержання кополімерів ПВП

Кополімери ПВП отримують прищепленою полімеризацією, в якій він знаходиться в основному ланцюгу, та матричною з утворенням просторово зшитих полімерів, де ПВП відіграє роль матриці. Внаслідок кополімеризації отримують як бінарні, так і тер- та п'ятиблокові кополімери [80, 81].

Кополімери ПВП одержують відомими для хімії високомолекулярних сполук методами – блок- і графткополімеризацію в блоці, розчині, емульсії з використанням традиційних ініціювальних систем. Залежно від природи ініціатора використовують різні режими полімеризації. Полімеризують композиції як в одну стадію [82, 83], так і за ступеневими режимами [84, 85].

Найбільшого застосування знайшла кополімеризація ПВП-вмісних мономерних композицій у розчині [82, 86-89]. Ініціювання здійснюють відомими методами: з використанням ініціаторів [82, 89-91], ультрафіолетового та радіаційного опромінення [92, 93], окисно-відновних систем [94, 95].

Досліджено полімеризацію у присутності ПВП метакрилової кислоти (МАК) [82, 96], ГЕМА [97, 98], акрилової кислоти (АК) [82, 99], акрилонітрилу [93], акрилового ангідриду [100]. Описана радикальна полімеризація МАК у бензені в присутності ПВП під дією ПБ [82]. Умови полімеризації: [МАК] = 0,2;

[ПВП] = 0,3; пероксиду бензоїлу [ПБ] = $7,44 \cdot 10^{-4}$ моль/л, $T = 60$ °С. Відзначено, що швидкість полімеризації МАК зростає у присутності ПВП. Утворена поліметакрилова кислота характеризується більшою молекулярною масою та меншою ізотактичністю, ніж та, що отримана за ідентичних умов, але без ПВП.

Фергюсон із співробітниками [99] досліджував полімеризацію АК у водному середовищі в присутності ПВП. Під час полімеризації АК у водному розчині з персульфатом калію за 50 °С полімеризація відбувається дуже повільно. У присутності ПВП за інших однакових умов швидкість полімеризації суттєво зростає (в 163 рази), причому крива залежності її від кількості доданого ПВП проходить через максимум, що відповідає еквімольному співвідношенню поліакрилової кислоти і ПВП.

Склад і вихід комплексу залежить від концентрації і молекулярної маси ПВП. Експериментальні результати добре пояснюються механізмом, за яким АК локально концентрується в об'ємі клубка ПВП [101].

Повідомляється про кополімеризацію АК із пентаеритриттетраалільним естером [83], та акрилонітрилу з метакрилатом у присутності ПВП [83]. ПВП впливає на швидкість кополімеризації та на вихід полімерів. У роботах [84, 85] досліджена блокова кополімеризація гідроксіалкілен(мет)акрилатів з ПВП у присутності ПБ та ДАК. Однак даний метод, внаслідок практично нерегульованих побічних процесів, зумовлених гель-ефектом [97], не завжди дає можливість отримати кополімер потрібної будови та з необхідними властивостями. Тому полімеризацію композицій ГЕМА–ПВП здійснювали у розчині [98].

Зменшення швидкості полімеризації композиції в ряду розчинників вода – циклогексанол – диметилсульфоксид (ДМСО) пояснюють, виходячи з уявлень про роль Н-комплексів між метакрилатом і протонодонорним розчинником у напрямку поляризації подвійного зв'язку. Відхилення порядків реакції від 0,5 до 0,7 за ініціатором і від 1 до 1,5 за мономером пояснюється

комплексоутворенням і передачею ланцюга в умовах наявності асоціату ГЕМА–ПВП.

На комплексоутворення ГЕМА–ПВП суттєво впливає природа і полярність розчинника [98, 100, 102]. Так, константа стійкості комплексу у водних розчинах ГЕМА–ПВП складає $0,28 \text{ дм}^3/\text{моль}$, а з введенням ДМСО вона різко зменшується, в чистому ДМСО утворення комплексу не спостерігається. Звертається увага на те, що сприятливими розчинниками є протонодонорні (вода, спирти та інші) [98].

Дослідження, описані в роботі [103], доводять можливість полімеризації композицій ГЕМА з ПВП без ініціаторів. Було підтверджено утворення комплексу між ГЕМА і ПВП. На підставі виконаних досліджень запропонована перспективна технологія отримання кополімерів ПВП, придатних для виготовлення м'яких контактних лінз [104].

Під час фотоініційованої полімеризації композицій на основі ГЕМА і ПВП виявлена екстремальна залежність швидкості полімеризації від вмісту ПВП, причому із збільшенням вмісту ПВП зменшується ступінь конверсії мономера, за якої настає самоінгібування [93, 105]. Для фотоініційованої полімеризації запропонована [106] фотоініціювальна система, що складається з N-фенілгліцину і ксантенового або тіоксантенового барвників. Ця система використана для отримання чутливих до лазерного випромінювання ($\lambda = 488 \text{ нм}$) кополімерів на основі ПВП.

У роботі [104] описується фотополімеризація МАК у присутності ПВП. Фотополімеризацію здійснювали у водному середовищі за еквімольних концентрацій МАК і ПВП під час опромінення УФ світлом ксенонової лампи. Показано, що ПВП підвищує швидкість фотополімеризації метакрилової кислоти, причому ефект тим більший, чим вища молекулярна маса ПВП. Реакція має перший порядок за мономером.

У роботах [107, 108] досліджено полімеризацію акрилової кислоти у присутності ПВП, яка ініційована окисно-відновною системою $\text{H}_2\text{O}_2 - \text{FeSO}_4 - \text{H}_2\text{SO}_4$ (реактив Фентона). Енергія активації полімеризації АК у присутності ПВП 9,6 кДж/моль.

З метою встановлення загальних закономірностей синтезу (ко)полімерів ГЕМА з ПВП і виявлення визначальних чинників впливу на полімероутворення під час полімеризації ГЕМА в композиції із преполімерами, були виконані порівняльні дослідження кінетики полімеризації таких композицій у блоці як у присутності ініціаторів різної природи, так і без них [109].

У практиці найпоширеніший блоковий метод синтезу полімерів такого типу з подальшою гідратацією виробів до рівноважного набухання. Дослідження блокової ініційованої полімеризації дали можливість оптимізувати і теоретично обґрунтувати режими синтезу, що було втілено в практику розробленням технології одержання полімерних заготовок «Акрилан-ЛП» для м'яких контактних лінз [110].

Разом з тим, було показано, що під час блокової полімеризації ГЕМА в композиції з ПВП та ініціатором поряд із закономірними залежностями швидкості полімеризації від температури, концентрації ініціатора, а також закономірним скороченням часу гелеутворення, мають місце нетрадиційні закономірності. Зокрема, спостерігається промотуючий ефект від введення ПВП не залежно від природи ініціатора (коефіцієнт прискорення за вмісту ПВП 30 % для ДАК і ПБ відповідно 1,4 і 2,8, енергія активації 80 і 92 кДж/моль) і реакція перебігає з задовільною швидкістю вже за температури 40...50 °С ($V_p = 0,9 \dots 1,25 \cdot 10^{-4}$ моль·дм⁻³·с⁻¹ за концентрації $C_{\text{ін}} = 0,1$ %) [110].

Значно більшою мірою виражена активувальна роль ПВП під час блокової полімеризації ГЕМА без ініціаторів, тобто під час т.зв. “безініціаторної” полімеризації, коли реакція ефективно відбувається вже за температури, яка менша за 60 °С, тоді як гомополімеризація із співрозмірною швидкістю можлива лише за температури 90 °С [111]. Разом з цим, спостерігається різке

прискорення реакції після попереднього охолодження композиції без замерзання до $-15...-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ і досягається високий кінцевий “граничний” ступінь конверсії (до 95 %) за порівняно короткий час (5 год) (під час ініційованої полімеризації – до 72 %). В обидвох випадках утворюється нерозчинний (структурований) полімер з певним вмістом хімічно зв’язаного ПВП, що не вимивається. Ці закономірності, без сумніву, є наслідком матричного ефекту, коли на макромолекулах ПВП сольватовані молекули мономера і ініціатора, що закономірно підвищує швидкість полімеризації внаслідок збільшення локальної концентрації реагентів. Закономірності “безініціаторної” полімеризації дали підстави стверджувати, що асоціювання молекул на ПВП супроводжується утворенням комплексу з перенесенням заряду (КПЗ), що разом із очевидним вигідним розміщенням мономера уздовж ланцюга зумовлює ініціувальну і активувальну здатність ПВП.

Матричний ефект помітно посилюється зі збільшенням молекулярної маси ПВП, хоча в’язкість розчину змінюється незначно, що також пояснюється збільшенням кількості молекул мономера і порядку їх розміщення в полі макромолекули і зменшенням рухливості утвореного асоціата, що разом призводять до підвищення стійкості КПЗ. На підставі виконаних досліджень для таких систем зроблено висновок, що найімовірнішою є координаційно-радикальна полімеризація [112].

Дослідженнями була розкрита ще одна особливість полімеризації на матриці ПВП, що полягає в тому, що матричний ефект посилюється зі збільшенням кількості гідроксильних груп у розчиннику і з підвищенням його ММ до певного значення, що обмежене в’язкістю системи. Цей факт обґрунтував використання як протонодонорного агента-коматриці високомолекулярної речовини, зокрема полівінілового спирту (ПВС) [113], що є цікавим і з технологічного погляду для одержання гідрогелів з підвищеними механічними властивостями.

Полімеризація ГЕМА в композиції з такою матрицею, на відміну від аналогічних “безініціаторних” полімеризацій на окремо взятих ПВП або ПВС, відбувається з відчутною швидкістю незалежно від природи розчинника. У цьому випадку швидкість полімеризації співрозмірна із швидкістю реакцій, що ініційовані органічними ініціаторами. Цим було доведено ініціювальну здатність комбінованої матриці. Загальна швидкість полімеризації ГЕМА у присутності комбінованої матриці описується такими залежностями [114]:

$$- \text{ у воді: } V = K \cdot [\text{ГЕМА}]^{1,5} \cdot [\text{ПВС}]^{0,3} \cdot [\text{ПВП}]^{2,7};$$

$$- \text{ у диметилсульфоксиді: } V = K \cdot [\text{ГЕМА}]^{2,7} \cdot [\text{ПВС}]^{2,2} \cdot [\text{ПВП}]^{0,5}.$$

Загальна енергія активації полімеризації за оптимального співвідношення преполімерів значно нижча, ніж під час ініційованої полімеризації ГЕМА в композиції з ПВП, і складає 28 кДж/моль, тоді як для співвідношення ПВП:ПВС = 1 осн.моль/осн.моль у воді вона складає 51 кДж/моль. Отримані результати підтверджують активну участь комбінованої матриці ПВП-ПВС в ініціюванні та в створенні сприятливих умов полімеризації через КПЗ між мономером і макрокомплексом.

Результати кінетичних досліджень були використані під час розроблення температурних режимів синтезу полімерів. Для розроблення ж методу науково обґрунтованого керування синтезом, були виконані дослідження взаємозв'язку властивостей синтезованих кополімерів, умов їхнього синтезу і структури [115-117], яка забезпечує необхідний комплекс фізико-хімічних властивостей кополімерів.

1.3.2. Застосування (ко)полімерів ПВП

Полімери і кополімери полівінілпіролідону (ПВП) широко застосовуються у медичній практиці завдяки добрій розчинності у воді, відсутності токсичності та високій схильності до комплексоутворення [118, 119].

Залежно від молекулярної маси ПВП використовують переважно у таких напрямках:

- як основа кровозамінних розчинів;
- для дезінтоксикації організму;
- для продовження дії ліків;
- як складову кополімерів медико-біологічного призначення.

ПВП використовується під час виготовлення таблеток і для деяких медичних препаратів. На його основі готують препарати пролонгованої дії з антибіотиками, гормонами й анальгетиками, препарати для офтальмології (контактні лінзи) [120]. Трансфузія препарату дозволяє усунути розлади гемодинаміки, діяльності шлунково-кишкового тракту, нирок у результаті операційної, опікової та інших видів травм. У разі термічних травм внутрішньовенне вливання препарату призводить до значного збільшення ниркового потоку крові і її фільтрації, до припинення блювоти, стимулювання активності лімфатичної системи і т.д.

Здатність ПВП зв'язувати різні речовини використовується в медичній практиці і в іншому дуже важливому напрямку, а саме для виведення отрути і токсичних речовин із організму [121]. Для цієї мети застосовуються ПВП з низькою молекулярною масою (10 000...15 000). Такі полімери міцно зв'язують різні токсини і швидко виводяться разом з ними з організму.

ПВП утворює також комплекси з токсинами, що утворюються в організмі під час опікової хвороби, пневмонії тощо, що дозволяє успішно використовувати його у терапії цих захворювань [122].

Переліченим вище не вичерпуються корисні властивості ПВП, які дозволяють застосовувати його в медичній практиці. Полімери N-вінілпіролідону з середньою і низькою молекулярною масою мають виражену протизапальну і протиспайкову дію після введення їх у черевну порожнину. Профілактичне введення цих полімерів після оперативних втручань значно знижує кількість і інтенсивність спайок [123].

Великий інтерес викликає комплексна сполука ПВП з йодом, яка характеризується високим бактерицидним і фунгіцидним ефектами. Із відомих

йодофорів вона має найсильнішу дію. На відміну від вільного йоду комплекс його з ПВП стабільний, не проявляє токсичності, не обпікає і не подразнює тканини. Це дало змогу широко застосувати комплекс ПВП з йодом для дезінфекції в найрізноманітніших формах – в аерозолях, у дерматологічних мазях, розчинних таблетках і т. д.

Окрім гомополімерів N-вінілпіролідону для синтезу бактерицидних препаратів, що містять йод, використовують і його кополімери [124]. У цьому випадку можуть бути виготовлені бактерицидні тканини, плівки, тиксотропні гелі та ін.

ПВП може виконувати різні функції у різних лікарських формах та має цілу низку дуже корисних властивостей, таких як:

- розчинність у багатьох розчинниках;
- клеюча і зв'язуюча здатність;
- здатність утворювати плівки;
- спорідненість з гідрофільними і гідрофобними поверхнями;
- здатність утворювати комплекси;
- наявність марок із різними молекулярними масами;
- загущувальна здатність.

Чудова розчинність у воді та в інших розчинниках, що застосовуються у фармацевтичній промисловості, корисна для виготовлення майже всіх лікарських форм. Наприклад, для вологої грануляції під час виготовлення таблеток, для розчинів, призначених для перорального введення, сиропів і крапель, для розчинів призначених для ін'єкцій, для місцевого застосування й для нанесення плівкових покриттів на таблетки [125].

Здатність утворювати плівки використовується для нанесення плівок на таблетки, в трансдермальних терапевтичних системах і в аерозольних лікарських препаратах [126]. Спорідненість з гідрофільними і гідрофобними поверхнями особливо корисна для гідрофілізації різноманітних поверхонь.

Здатність утворювати комплекси з великою кількістю речовин є характерною особливістю ПВП. Утворені комплекси майже завжди розчинні і стабільні тільки в кислому середовищі. Цю властивість використовують для збільшення розчинності лікарських речовин у рідких лікарських формах, наприклад ПВП – йоду. Особливим випадком використання здатності ПВП до комплексоутворення є його застосування для стабілізації білків і ферментів, які використовуються в діагностиці.

Загущувальна здатність використовується в рідких лікарських формах, призначених для перорального введення та місцевого застосування, наприклад, у сиропях і в суспензіях.

Основною областю застосування ПВП є його використання як зв'язного для таблеток, гранул і капсул. Застосування не залежить від того, чи використовується волога або суха грануляція або пряме пресування, оскільки ПВП діє як зв'язне у всіх цих процесах.

Оскільки більшість лікарських речовин є гідрофобними, ПВП застосовують як додаток для запобігання відшаровування покриття таблетки від її ядра під час виготовлення.

Високомолекулярний ПВП К-90 рідко використовується для плівкових покриттів. У цьому випадку найважливішими характеристиками є плівкоутворення, стимулювання адгезії, диспергування пігменту і поліпшення розчинності у воді інших плівкоутворюючих реагентів і покриття [127].

Недоліком ПВП під час нанесення плівкових покриттів є їх гігроскопічність. Саме з цієї причини вони зазвичай ніколи не використовуються як єдине плівкоутворювальне покриття для таблеток.

Оскільки більшість лікарських речовин відносно погано розчиняються у воді, а органічні розчинники дуже рідко використовуються в рідких лікарських формах, усе важливішу роль відіграють допоміжні речовини, призначені для солубілізації. Чудова розчинність ПВП у воді, а також здатність утворювати з лікарськими речовинами водорозчинні комплекси може збільшити абсолютну

розчинність лікарської речовини. Здатність лікарської речовини утворювати комплекс з ПВП залежить від його хімічної структури.

Ця властивість може з успіхом використовуватися майже у всіх рідких лікарських формах, хоча для конкретних випадків одні марки ПВП є придатнішими, ніж інші.

Є безпосередній взаємозв'язок між солубілізаційною здатністю ПВП і його здатністю уповільнювати кристалізацію. Це особливо важливо для суспензій, оскільки повторна кристалізація розчинених лікарських речовин значно змінює фізичні характеристики суспензії.

У системах кризьшкірного введення і введення через слизові оболонки ПВП можна використовувати як біoadгезивний засіб, призначений для поліпшення або регулювання кризьшкірного всмоктування, для стабілізації активних компонентів і гальмування кристалізації лікарської речовини [128].

Окрім гомополімерів вінілпіролідону у медичній практиці широко і ефективно використовуються його прищеплені та блокові кополімери. Зокрема, розроблено технологію одержання гідрофільних полімерів для контактних лінз та акомодаційних кришталіків на основі кополімерів ПВП з ГЕМА та гідрофобним гліцидилметакрилатом (ГМА), який був використаний для надання матеріалу підвищених пружних властивостей в гідратованому стані, що, своєю чергою, допомогло зменшити товщину і масу лінзи зі збереженням її геометричних та оптичних характеристик.

Для визначення оптимальних режимів синтезу матеріалу заготовок для лінз досліджено вплив температури, умов синтезу, співвідношення вихідних компонентів на ступінь завершеності реакції та на екзотермію, яка істотно впливає на однорідність матеріалу. Введення до складу композиції ПВП та заміна частини ГЕМА на ГМА зменшують максимальну температуру екзотермії. Виконані дослідження обґрунтували ступеневе підвищення температури під час синтезу заготовок з 323 до 363 К з подальшим повільним охолодженням до кімнатної температури.

Аналіз впливу умов синтезу і складу вихідної реакційної суміші на властивості (ко)полімерів дав змогу обґрунтувати оптимальний склад композиції для одержання заготовок ультратонких контактних лінз «Гліпокс» – ГЕМА:ПВП:ГМА=40:20:40 мас.ч.

Випробування, виконані на Ізюмському оптико-механічному заводі та ВТО “Оптика” (м. С.-Петербург), підтвердили можливість формування з розробленого матеріалу контактних лінз завтовшки 0,04 мм. Лінзи пройшли успішні токсикологічні випробування, вони стійкі до дії мийних і дезинфікувальних засобів, витримують стерилізацію у воді без зміни оптичних і фізико-механічних властивостей, оптична їхня сила від –25 до +18 дптр, товщина у центрі – від 0,04 до 0,1 мм залежно від оптичної сили. За експлуатаційними показниками лінзи «Гліпокс» значно перевищують відомі контактні лінзи на основі поліГЕМА [129, 130].

Результати досліджень покладено в основу розробленої технології виготовлення заготовок і ультратонких контактних лінз «Гліпокс» та матеріалу «Інтрапласт» для інтраокулярних лінз (акомодаційних кришталіків) для ВТО «Оптика» та ТзОВ «Конлінз».

Теоретичні основи одержання кополімерів ПВП в ультразвуковому полі були використані для розроблення режимів і технологічної схеми формування плівкових покриттів на їхній основі на дрібнодисперсні частинки [131]. Розроблені матеріали на основі кополімерів метилметакрилату з ПВП і режими їхнього нанесення використовуються для капсулювання насіння овочевих культур.

На підставі досліджень закономірностей полімеризації метакрилових естерів у присутності ПВП, ініційованої солями металів змінного ступеню окиснення, розроблено основи технології одержання еластогелевого матеріалу, придатного для застосування, зокрема, в стоматології як дублювального матеріалу для бюгельного протезування [131]. Розроблена технологія отримання контрформ значно зменшує час маніпуляцій (з 10 до 0,5...1 год), не

потребує додаткового апаратурного оформлення, є набагато простішою у використанні та економічнішою порівняно з відомими, її легко можна здійснити в амбулаторних умовах. Запропонована композиція перевищує відомі матеріали аналогічного призначення за експлуатаційними властивостями та технологічною простотою одержання.

Розроблено наукові засади створення полімерних систем контрольованого вивільнення ліків, зокрема за допомогою покриття твердих частинок полімерною гідрогелевою оболонкою (капсулювання) [131]. У такому разі полімерне покриття у сухому стані виконує захисну функцію, а після набрякання набуває властивостей мембрани і здатне транспортувати через простір сітки воду і розчинені компоненти.

Розроблено фізико-хімічні основи технології суспензійної полімеризації водорозчинних композицій ПВП з (мет)акриловими естерами в органічному середовищі з використанням мінеральних колоїдних стабілізаторів. Обґрунтовано технологічні умови одержання гранульних полімерів правильної сферичної форми з мінімальною полідисперсністю і визначено технологічні фактори впливу на гранулометричний склад та структуру кополімерів.

Встановлено взаємозв'язок природи функціональних груп та дисперсних характеристик (ко)полімерів з їхньою сорбційною здатністю. Кополімери ПВП проявляють підвищену іммобілізаційну здатність щодо аніоноактивних речовин, які в подальшому контрольовано вивільняються у лужному середовищі, що було використано у технології виготовлення лікарських форм пролонгованої дії для прогнозованого вибору складу (ко)полімерів для іммобілізації ними конкретного препарату [131].

1.4. Модифікація наночастинками срібла полімерних композитів для надання їм антибактеріальних властивостей

Нині антисептичні і антитромбогенні властивості імплантаційних матеріалів, у т.ч. полімерних, розглядаються як найефективніші біомедичні

"інструменти" багатьох видів імплантатів, які використовуються в травматології, ортопедії, стоматології і в інших областях хірургії. Антисептичні або бактерицидні властивості матеріалів дозволяють істотно уповільнити розвиток і розмноження шкідливих мікроорганізмів імплантаційної зони в найнебезпечніший початковий постопераційний період і скоротити до мінімуму небезпеку появи запальних процесів на пізніших стадіях імплантації. Бактерицидна і протизапальна дія імплантаційних матеріалів пов'язані, в основному, з наявністю в їх складі певних хімічних елементів, що мають природну властивість антисептика і що містяться в невеликих кількостях. До таких мікроелементів належать Ag, Cu, La, що знаходяться в матеріалі у вигляді вільних металевих йонів або в зв'язаному хімічному стані.

Антитромбогенні або тромборезистентні властивості імплантаційних матеріалів забезпечують уповільнення коагуляційних процесів крові і мінімізацію тромбоутворення в прилеглих до імплантата кровоносних мікросудинах. При цьому обмежується активність утворення фіброзної тканини в приімплантаційній зоні, прискорюється репаративний остеогенез з можливістю стимулювання реваскуляризації, тобто формування нової кровоносної мікромережі. У цих умовах відбувається інтенсифікація зростання кісткових клітинних структур, їх нормальне проростання в поверхнево-пористу структуру матеріалу імплантата, відновлюється порушена система мікроциркуляції крові і значно підвищується ефективність імплантації.

Останнім часом все більшу увагу привертають до себе нанотехнології та матеріали, отримані за їх допомогою. Серед цих матеріалів вагоме місце займають наночастки металів і, зокрема, срібло, антимікробні властивості якого були відомі ще з XIX ст. Не дивлячись на те, що на фармацевтичному ринку досить велика кількість препаратів колоїдного срібла, створення нових високостабільних засобів на основі цього металу є актуальним завданням сьогодення.

Авторами [132] проведено огляд методів синтезу наночастинок срібла з контрольованими розмірами і формою. Наведено методи одержання срібловмісних полімерних композитів з одночасним формуванням наночастинок і полімерної матриці. Ними ж запропоновано метод [133] одержання срібловмісних полімерних композитів на основі акрилатних мономерів, який включає стадії відновлення органічних солей аргентуму (ацетат або метакрилат аргентуму) аліфатичними третинними амінами і полімеризацію наповнених сріблом акрилатних мономерів під дією УФ-опромінення. У роботі [134] під час дослідження срібловмісних композитів (олігоуретанакрилат, ціаноетилметакрилат, N-вінілпіролідон) на основі акрилатних кополімерів показано, що залежно від полярності мономерів і часу реакції відновлення органічної солі аргентуму третинним аміном можна одержати колоїдне срібло, наносрібло сферичної форми або мікрОВОлокна срібла.

У роботі [135] проведено порівняльні дослідження ефективності використання йоногенних розгалужених полімерів і лінійного гідролізованого поліакриламідy як матриці для синтезу наночастинок срібла. Показано, що в розгалужених полімерних матрицях утворюються менші за розміром частинки срібла, ніж у лінійних. При використанні неіоногенних полімерів ефективність матриці зростає зі зменшенням її компактності (відношення радіуса інерції макромолекули до середньовагової молекулярної маси).

Одержані [136] антибактеріальні полімерні композиційні матеріали на основі полівінілового спирту, які містять дисперсні біосумісні неорганічні наповнювачі з наночастинками срібла. Стабілізовані наночастинки срібла одержували методом термічного відновлення йонів аргентуму в 10 %-му водному розчині поліакриламідy за температури 80 °C, співвідношення поліакриламід:AgNO₃ складало 90:10 %мас.

У роботі [137] біоактивний полімерний концентрат, що містить наносрібло, був використаний для отримання волокнистих і литтєвих

матеріалів, які характеризуються пролонгованим бактеріостатичним ефектом за концентрації в матеріалі 5 ppm. Ефективність використання біоактивних добавок підтверджена під час виготовлення волокнистих матеріалів (поліефірних і поліпропіленових волокон, бікомпонентних волокон і готових текстильних виробів на їх основі), а також литтєвих виробів, одержаних методом лиття під тиском термопластів.

Запропоновано метод одержання водорозчинної срібловмісної бактерицидної композиції, що містить високодисперсне металеве срібло і полі-N-вінілпіролідон [138]. Дана композиція одержується взаємодією 2-5 %-ного водного розчину етилового спирту з водним розчином нітрату аргентуму в присутності полівінілпіролідону при 65-75 °C в темряві в інертній атмосфері. В результаті одержується високодисперсне металеве срібло, стабілізоване полімером.

Особливий інтерес представляє введення в імплантат частинок наносрібла. Їх здатність вивільняти йони аргентуму в контрольованій кількості призводить до потужної антибактеріальної активності щодо великого числа бактерій [139]. Проведені дослідження [140] антибактеріальної активності щодо грам-негативних мікроорганізмів наночастинок срібла в діапазоні від 1 до 100 нм, показали, що бактерицидні властивості залежать від розміру частинок срібла. Встановлено, що в безпосередню взаємодію з бактеріями вступають наночастинки з діаметром від 1 до 10 нм. Методом катодного відновлення з водно-етанольних розчинів одержано нанорозмірні частинки срібла середнім розміром 60 нм [141]. Відзначено суттєві відмінності антимікробної активності металічного і нанорозмірного срібла. Використання срібла в нанорозмірній формі дозволяє в сотні разів знизити його концентрацію із збереженням бактерицидних властивостей.

Отримано новий низькоконцентрований тиксотропний гідрогель на основі водних розчинів цистеїну і нітрату аргентуму, властивості і структуру якого можна контролювати введенням різних типів електролітів [142]. Встановлено

антибактеріальні властивості самого гідрогелю та досліджено його сумісність з рядом антибіотиків.

Можливість змінювати і регулювати в широких межах залежно від хімічного складу і консистенції розмір пор є характерною ознакою просторово зшитих полімерних гідрогелей. Така особливість структурних елементів порового простору гідрогелів дозволяє використовувати їх як нанореактори під час синтезу нанорозмірних частинок металів. У роботі [143] формування наночастинок металів в порах гідрогелевих нанореакторів проводили внаслідок набухання полімерної матриці у водних розчинах відповідних неорганічних солей з подальшим їх відновленням, у випадку срібла відновлення проводили в розчині глюкози, наночастинки магнетиту відновлювали 20 % розчином NaOH.

На основі кополімерів акрилового ряду [144] було одержано гідрогелеві нанореактори для формування і стабілізації нанорозмірних частинок гідроксіапатиту. Використовуючи попередньо описані методики було одержано гідрогелеві нанореактори [145] для синтезу благородних металів, магнетиту і гідроксіапатиту, які можуть бути використані для створення протиопікових покриттів з антибактеріальною активністю, магнітокерованих носіїв ліків з пролонгованим вивільненням, а також матеріалів, призначених для заповнення дефектів кісткової тканини.

Наноккомпозити з антибактеріальною активністю відносно грам-негативних бактерій *Escherichia coli* були одержані змішуванням полі[окси((3-хлор-4,4-диметил-імідазолелідин-2,5-дионіл)метил]етилену) з перхлоратом аргентуму, з наступним відновленням срібла за допомогою ультрафіолетового випромінювання [146].

Авторами [147] методом механічного змішування і термопресування отримано пористі композиційні матеріали на основі полігідроксибутирату (ПГБ), який біорозкладається, і гідроксіапатиту, наповнених антимікробним агентом – колоїдним сріблом. Проведено аналіз виробів з отриманого композиту після імплантації в організм лабораторних мишей протягом 30 діб,

встановлено зміну структури ПГБ матриці, викликаной біодеструкцією. Розроблений авторами метод отримання композиту дозволяє одержувати пористі об'ємні зразки з високою об'ємною часткою пор (більше 30 %), широким розподілом за розміром пор (від 10 мкм до 500 мкм) і розподіленням по стінках і поверхні біоактивним наповнювачем. Крім того, одержані композити характеризуються рівномірним розподілом наповнювача.

У роботі розроблена методика синтезу водорозчинного срібловмісного полімерного нанокompозиту на основі полі-1-вініл-1,2,4-триазолу. Одержаний нанокompозит містить наночастинки срібла розміром 2-10 нм, стабілізованих полімерною матрицею. Досліджено, що нанокompозит викликає незначні зміни в структурі тканини внутрішніх органів [148].

Патентується композиційний полімерний матеріал медичного призначення [149], що містять біосумісний полімер-структуроутворювач (2-12 мас. %), наповнювачі у вигляді стабілізованих амфіфільних кополімерів малеїновий кислоти (0,02-0,6 мас. %), нанорозмірного срібла (0,007-0,3 мас. %), а також лікарські речовини (0,01-0,6 мас. %) та воду. Дані композиції можуть бути використані для отримання методом кріоструктурування макропористих полімерних гідрогелів і плівок, наповнених нанорозмірним сріблом і лікарськими речовинами, з регульованими характеристиками міцності та дифузійними (по відношенню до срібла) характеристиками.

У роботі [150] вивчали антибактеріальний і протигрибковий ефект перев'язувального матеріалу на основі медичного марлевого бинта, що містить наночастинки срібла, отримані методом метало-парового синтезу. Проведено кореляційний аналіз антибактеріальної дії бинта з наночастинками срібла і чутливості мікроорганізмів до антибіотиків. Встановлено, що бинт медичний марлевий, що містить наночастинки срібла, має антибактеріальні і антигрибкові властивості.

Авторами [151] досліджено вплив токсико-гігієнічних властивостей стоматологічних матеріалів. Для збільшення ефективності лікування з

використанням протезів у вихідну композицію було введено наночастинки кремнію та срібла. Дослідженнями підтверджено, що введення даних модифікаторів збільшують біосумісність з організмом. Скорочення термінів загоєння гнійних ран після використання препаратів на основі колоїдного срібла показали результати, одержані в роботі [152]. Відзначено, що препарати на основі срібла ефективно лікують гнійні рани різного генезу навіть у випадках інфекцій, стійких до основних антибіотиків.

Авторами [153] були одержані срібловмісні плівки з водних розчинів Na-карбоксиметилцелюлози. Відновлення катіонів аргентуму проводили в 2 % розчині Na-карбоксиметилцелюлози в результаті його обробки УФ-променями. Встановлено, що розмір і форму наночастинок срібла, а значить і їх біологічну активність, можна змінювати концентрацією нітрату аргентуму в розчинах Na-карбоксиметилцелюлози. Одержані срібловмісні плівки відзначаються активністю по відношенню до штамів *Staphylococcus epidermidis* та грибів *Candida albicans* і можуть бути використані як мікробоцидні і мікробостатичні покриття під час лікування опіків.

Для одержання срібловмісних плівок полівінілпіролідону в роботі [154] як реакційне середовище запропоновано використовувати надкритичний флюїд. Для введення срібла в одержані плівки використовували органічний комплекс 1,5-(циклооктадієн)-1,1,1,5,5,5-гекса-фторацетилацетонату аргентуму з наступним відновленням металу воднем. Внаслідок такого введення і відновлення органічного комплексу утворюються наночастинки срібла в нуль валентному стані з розмірами порядку 1 нм [154].

Створені та вивчені нанокомпозити на основі полімерів природного походження, в тому числі похідних хітину (хітозан, карбоксиметилхітон, сульфат хітозану) і наночастинок срібла (НЧС). Встановлено, що плівки з вмістом НЧС 0,06 % мають бактерицидну дію (тобто знижують концентрацію живих мікроорганізмів до 0) на обидва штами при інкубуванні вже протягом 1 год, а плівки з вмістом НЧС 0,03% проявляють таку ж дію

при інкубуванні протягом 24 год. Цікаво відзначити, що плівки з чистого карбоксиметилхітону також пригнічують життєздатність частини популяції обох штамів більшою мірою при їх концентрації 10^4 КОЕ/мл [155].

Композиційні матеріали на основі срібла досить інтенсивно вивчаються. Проте існує проблема в розробленні раціональних методів створення срібловмісних полімерних композитів з мономерів і відповідних прекурсорів. Розширення області дослідження таких об'єктів пов'язане із можливістю використання композитів на основі мікро-, нано- та колоїдного срібла в медицині як антибактеріальних, антисептичних матеріалів. Особливий інтерес в цьому напрямку представляють методи хімічного відновлення металів.

1.5. Основні методи одержання наночастинок срібла

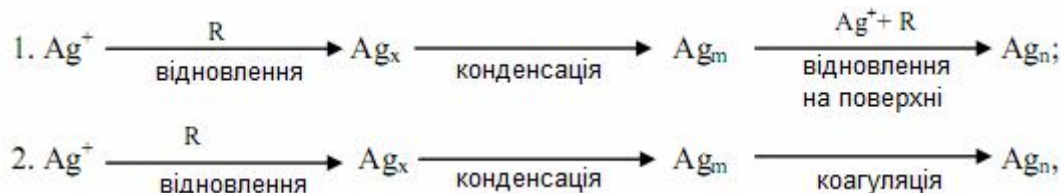
Одержання наночастинок металів з заданими розмірами і фізико-хімічними властивостями на даному етапі є однією з областей сучасної науки, які найдинамічніше розвиваються [156, 157]. Головною проблемою є можливість отримання дрібнодисперсних наночастинок заданого розміру з необхідною стійкістю в розчинах і до впливу зовнішніх факторів. Запропоновано багато фізичних, хімічних, біохімічних і змішаних (рис. 1.1) методів отримання колоїдних нанорозмірних частинок срібла, проте основним залишається метод хімічного відновлення.



Рис. 1.1. Методи одержання наночастинок срібла

Цитратний метод є одним з найстаріших методів одержання наночастинок срібла, в якому як відновник і стабілізатор використовують цитрат-аніон, який

одержують під час розчинення у воді трьохзаміщеної натрієвої солі лимонної кислоти. При нагріванні розчину і окисненні цитрат-аніону утворюється ацетондикарбонова і ітаконова кислоти. Ці кислоти адсорбуються на поверхні частинок і контролюють їх ріст. На даний час існують два механізми, що пояснюють утворення і ріст наночастинок срібла.



де Ag_x - кластери срібла (<1 нм), Ag_m - первинні частинки, стабілізовані цитратом (~ 1 нм), Ag_n - кінцеві частки, R - відновник.

Як за першим, так і за другим механізмом, спочатку утворюються кластери срібла, які потім взаємодіють з стабілізатором (цитратом) і конденсуються, утворюючи більші частки. Значний вплив на розміри наночастинок має співвідношення концентрацій йонів аргентуму і цитрат-аніону, а також час кип'ятіння розчину.

Авторами [158,159] досліджено вплив солі аргентуму і розчинника на формування наночастинок срібла. Як відновники були використані етанол, диметилсульфоксид (ДМСО) та диметилформамід (ДМФА), як стабілізатори наночастинок – поліетиленгліколь та полівінілпіролідон. Коли використовували ДМСО та ДМФА, то наночастинки срібла одержували за кімнатної температури, у випадку етанолу відновлення здійснювали за температури кипіння розчинника. Аргентуму ацетат виявився реакційно здатнішим у реакції відновлення, ніж аргентуму нітрат. Запропоновано чотиристадійний хімізм реакції відновлення срібла, яке відбувається через стадію комплексоутворення ДМСО з йонами аргентуму.

Авторами [160] представлені результати досліджень покращення функціональних характеристик наночастинок срібла двома методами: перша модифікація технології полягає в синтезі нанорозмірних порошкових

прекурсорів на основі срібла за допомогою хімічних реакцій в розчинах, що містять нітрат аргентуму AgNO_3 і цитрат натрію $\text{Na}_3\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7$, і їх подальшим розкладанням у водному розчині за підвищеної температури (160°C) і тиску (близько 0,6 МПа) з виділення порошку чистого срібла; друга модифікація дозволяє синтезувати високодисперсні порошки срібла композиційного складу (що мають фракції нанопорошків з різними за розмірами частинками срібла) без використання токсичних реагентів.

Наночастки Ag також можуть бути отримані хімічним відновленням азотнокислого аргентуму боргідридом натрію в присутності четвертинних солей дисульфиду амонію. Стійкі колоїдні розчини срібла можуть бути отримані відновленням солей аргентуму воднем, гідразином і боргідридом у присутності поверхнево-активних речовин [161]. Також боргідрид натрію був використаний під час синтезу наночастинок срібла в роботі [162]. Досліджено стабілізуючу здатність кислого желатину та одержана діаграма стану в координатах: вихідна концентрація нітрату срібла – концентрація желатину.

Метод хімічного відновлення найбільше використовується під час отримання і стабілізації монодисперсних наночастинок срібла в рідкій фазі у водних і неводних середовищах. Як органічні відновники для отримання монодисперсних наночастинок срібла в однофазних системах використовують етанол [163], етиленгліколь [164] три-*n*-октилфосфін [165], *N,N*-диметилформамід [166], формальдегід [167], фруктозу, глюкозу [168].

Дрібнодисперсні наночастинки срібла з середнім розміром $\sim 3\text{-}4$ нм можуть бути отримані з використанням біохімічних і біотехнологічних підходів [169] в стабілізованих водних розчинах AgNO_3 з використанням як стабілізаторів і відновників органічних сполук (желатину, глюкози, декстрину).

Авторами [170] отримано наночастинки Ag у водних розчинах, що містять карбонат-йони. Встановлено, що CO_3^{2-} є ефективною стабілізуючою добавкою. Отриманий середній розмір наночастинок склав $7,0 \pm 2,5$ нм. Найстабільніші наночастинки отримані за концентрації CO_3^{2-} 1×10^{-3} моль·л⁻¹.

Синтез наночастинок срібла з використанням мінімальної кількості реагентів, а іноді і в чистих розчинниках може бути здійснений за допомогою методу лазерної абляції масивних зразків металевого срібла в рідких середовищах [171-177] або мікрочастинок в аерозолях [178-180].

Також досить перспективними для препаративного одержання наночастинок срібла є радіолітичні методи [180-182]. Їх основною перевагою є можливістю плавної зміни інтенсивності випромінювання, його дози і часу експозиції і, як наслідок, ефективне керування процесами відновлення в реакційних системах.

Фізико-хімічні властивості колоїдних наночастинок срібла визначаються їх агрегативною і седиментаційною стійкістю, а також можливістю їх окиснення киснем повітря. Розміри дрібнодисперсних наночастинок срібла, отриманих різними методами, лежать в межах 3-100 нм. Фізичні властивості срібла в нанодіапазоні відрізняються від властивостей срібла, зокрема, зменшення розмірів частинок призводить до зниження температури плавлення. Крім того, наночастки срібла мають надзвичайно велику питому площу поверхні, що збільшує область контакту срібла з бактеріями або вірусами, значно покращуючи бактерицидну дію срібла.

Висновки до розділу 1

1. Однією з актуальних проблем медицини є регенерація кісткової тканини після різноманітних хірургічних операцій за допомогою остеопластичних матеріалів на основі різноманітних за природою синтетичних замінників кісткових тканин, найчастіше гідроксіапатиту. Недоліком матеріалів з гідроксіапатиту є їхня крихкість та низька міцність, яка значно поступається властивостям кістки. Можливим способом усунення недоліків неорганічних матеріалів є поєднання їх з полімерною матрицею, яка зможе зв'язати такі матеріали у єдину пористу структуру, яка сприятиме ефективному

проростанню кісткової тканини. Однак довготривале, а часом і позитивне перебування композиційних матеріалів в організмі людини часто супроводжується запальними і відторгувальними процесами, що вимагає постійного введення в організм ліків. Вирішення цієї проблеми частково пов'язане із можливістю використання як імплантатів композитів, які містять у своїй структурі мікро-, нано- чи колоїдне срібло.

2. Рідкоструктуровані кополімери ПВП з гідроксіалкіл(мет)акрилатами з успіхом застосовуються в біомедичній практиці для виготовлення різноманітних за призначенням виробів (коригувальних і лікувальних контактних лінз, (гемо)діалізних мембран, імплантатів, замінників шкіри, систем контролюваного вивільнення ліків тощо), що дає змогу прогнозувати їхнє ефективне використання як полімерного зв'язного мінеральних наповнювачів для одержання остеопластичних матеріалів.

3. Дослідження закономірностей гомогенної та гетерогенної полімеризації композицій метакрилових естерів з ПВП дали змогу встановити хімізм цього процесу через стадію комплексоутворення між реагентами, теоретично обґрунтувати можливість направленої регулювання складу, структури та властивостей кополімерів і розробити режими їх синтезу. У той же час, не досліджені закономірності полімеризації композицій метакрилових естерів з ПВП у присутності мінеральних наповнювачів, технології одержання пористих композитів на їх основі, придатних для використання у медицині, зокрема, для одержання остеопластичних матеріалів, не розроблені, що значно зменшує можливості оперативного лікування кісткових захворювань.

4. На підставі виконаного аналізу літературних джерел обґрунтовані мета та завдання дисертаційної роботи - дослідити фізико-хімічні закономірності і розробити основи технології одержання пористих срібловмісних композиційних матеріалів медичного призначення на основі наповнених мінеральними наповнювачами кополімерів полівінілпіролідону.

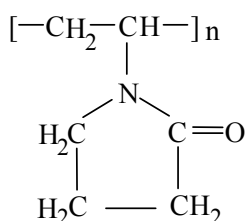
РОЗДІЛ 2

ВИХІДНІ РЕЧОВИНИ ТА МЕТОДИКИ ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1. Вихідні речовини, матеріали, їхня характеристика

У роботі були використані такі речовини:

1. Полівінілпіролідон (ПВП)



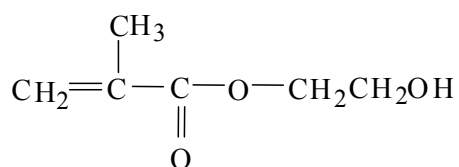
Аморфний полімер білого кольору лінійної будови; молекулярна маса - від декількох сотень до декількох сотень тисяч (залежно від умов одержання); $T_{\text{розм'як.}}=140\ldots160^\circ\text{C}$; $\rho_{20}=1190 \text{ кг/м}^3$, $n_D^{20}=1,52$ (для плівки).

ПВП ММ $28\ldots360 \cdot 10^3$ використовували високої очистки (ТУ 64-9-03-86, прим. 2).

ПВП легко розчинний у воді і більшості органічних розчинників (аліфатичних дикарбонових кислотах, кетонах, спиртах, поліетиленгліколях, нітропарафінах, ароматичних вуглеводнях); нерозчинний в ефірах, аліфатичних і аліциклічних вуглеводнях. Гігроскопічний: при 50 %-ній відносній вологості містить $\approx 15\%$ води. ПВП, що містить воду, не розчиняється в розчинниках, що не змішуються з водою. Перед використанням ПВП висушували у вакуумній шафі за температури 60°C протягом 2 годин.

Водні розчини ПВП мають слабкокислу реакцію ($\text{pH}=5$); під час тривалого зберігання забарвлюються в світло-жовтий колір.

2. 2-Гідроксіетилметакрилат (монометакрилат етиленгліколю) (ГЕМА)



ММ = 130 г/моль , $\rho_{20} = 1080 \text{ кг/м}^3$, $n_D^{20} = 1,4519$. Очищають перегонкою у вакуумі ($T_{\text{кип}}=78^\circ\text{C}$ за залишкового тиску 130 Н/м^2 (ТУ 6-01-2-217)); прозора рідина.

3. Гліцидилметакрилат (ГМА)

Перегонка у вакуумі (залишковий тиск 520 Н·м⁻², T_{кип}=342 К); (ТУ 38.103645-88),
 $\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)\text{COOCH}_2\text{CH}-\text{CH}_2$
 O
 ММ = 142, ρ = 1076 кг/м³; n_d²⁰ = 1,4505;
 прозора рідина.

4. Диметакрилат етиленгліколь (ДМЕГ)

Перегонка у вакуумі (залишковий тиск 400 Н·м⁻², T_{кип} = 343 К); ρ=1078 кг/м³; ММ =
 $\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$
 $\text{O}=\text{C}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}=\text{O}$
 = 198, n_d²⁰ = 1,4558; прозора або жовтувата
 рідина.

5. Наповнювачі.

Воластоніт CaSiO₃ – силікатний матеріал, природний силікат кальцію, з розміром частинок 0,1...0,5 мм.

Монтморилоніт (Na,K,Ca)(Al,Fe,Mg,Cr)₂[(Si₄O₁₀](OH)₂·H₂O фірми Fluka, глинистий мінерал силікатного класу з середнім розміром частинок 0,065 мм.

Гідроксіапатит Ca_{10-x}(PO₄)₆(OH)₂ з розміром частинок 0,05-1,18 мм, синтезовано на кафедрі технології силікатів НУ „Львівська політехніка”. Гідроксіапатит відповідав вимогам ІСО 13175-3-2015.

6. *Бензоїлу пероксид (ПБ)* (C₆H₅COO)₂, температура плавлення 106...107°C.

7. *Поліетиленгліколь(ПЕГ)*, ММ = 4...8·10³; ТУ 2483-167-05757587-2000.

8. *Аргентуму нітрат* (ГОСТ 1277-75) та *аргентуму ацетат* марки „ЧДА”.

9. *Циклопентан (ЦП)* ТУ 0272-028-00151638-99.

10. *Дистильована вода* ГОСТ 6709-72.

2.2. Методики експериментів

2.2.1. Методика здійснення блокової (ко)полімеризації композицій

Блокову (ко)полімеризацію здійснювали у термошафі з точністю регулювання температури $\pm 0,5^{\circ}\text{C}$. На початку досліджень готували розчин органічної фази у реакційній колбі за інтенсивного перемішування мономера (або під час кополімеризації – мономера з низькомолекулярним ПВП ($\text{MM}=10\ldots 30\cdot 10^3$), ініціатора, ПЕГ. Після одержання гомогенного розчину до композиції додавали неограничний наповнювач – гідроксіапатит, монтморилоніт або воластоніт. До одержаної композиції додавали пороутворювач (циклопентан) у кількості 2-20 мас. % і окремо приготований розчин солі аргентуму у водно-етанольному розчиннику. Полімеризацію здійснювали за температур 328 - 348 К протягом 4...5 год.

Після закінчення синтезу полімерні зразки охолоджували у термошафі до кімнатної температури.

2.2.2. Методика дослідження кінетики полімеризації

Дослідження кінетики полімеризації проводили бромід-броматним методом за зміною кількості непрореагованого мономера в системі [183].

Для визначення залишкового вмісту мономера, що не вступив у реакцію полімеризації, подрібнений полімерний зразок екстрагували в дистильованій воді протягом 180 хв за інтенсивного перемішування. Водорозчинний мономер (ГЕМА), що не вступив в реакцію полімеризації, повністю переходить у водну фазу. Кількість екстрагованого мономера в розчині визначали бромід-броматним методом. Для цього в колбу наливали 10 мл екстракту, 25 мл бромід-бромату (0,1 н розчин $\text{KBr} - \text{KBrO}_3$), 5 мл концентрованої HCl , закривали колбу корком, перемішували і витримували 25 хв. у темряві. Потім додавали 5 мл розчину KI і титрували йод, що виділився, розчином 0,1 н $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$. Паралельно проводили контрольний дослід, вводючи в колбу замість екстрагованого розчину 10 мл дистильованої води.

Вміст мономера X (в %) обчислювали за формулою:

$$X = \frac{(V_1 - V_2)FK \cdot 100}{g}$$

де: V_1 – об'єм 0,1н розчину $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, що витрачений на титрування контрольної проби, мл;

V_2 – об'єм 0,1н розчину $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, що витрачений на титрування робочої проби, мл;

F – поправковий коефіцієнт 0,1н розчину $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$;

K – кількість мономера, що відповідає 1 мл точно 0,1н розчину $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, г;

g – наважка мономера, г.

Будували графік залежності виходу полімеру ($A=100-x$) від тривалості реакції.

2.2.3. Методика розрахунку швидкості полімеризації та приведеної швидкості полімеризації

Швидкість реакції полімеризації (V_n) розраховували для конверсії мономера 5...10 % із такої залежності:

$$V_n = \frac{C_M \cdot A}{\tau}$$

де: A – конверсія мономера;

τ – час полімеризації, с.

C_M – концентрація мономера, моль/л.

Достовірність одержаних даних підтверджували статистичною обробкою результатів вимірювань за трьох різних ступенів конверсії. Константу швидкості реакції K при даній температурі розраховували за рівнянням:

$$\lg K = \lg V_n - (n \lg [I] + m \lg [M]),$$

де n , m – порядок реакції відповідно за ініціатором і мономером;

$[I]$, $[M]$ – концентрація ініціатора і мономера, моль/л.

Для розрахунку енергії активації (E) визначали константи швидкості при 3-4-х температурах. Енергію активації розраховували за формулою:

$$E = \frac{4,57 \cdot T_1 \cdot T_2 \cdot (\lg K_1 - \lg K_2)}{T_1 - T_2}$$

Приведену швидкість полімеризації розраховували за формулою:

$$V_{\text{пр.}} = V_{\text{п}}/C_{\text{м}}$$

де, $V_{\text{п}}$ – швидкість полімеризації;

$C_{\text{м}}$ – концентрація мономера, моль/л.

2.2.4. Методика визначення середнього діаметра пор та загальної пористості композиту

Середній діаметр пор ($d_{\text{п}}$) композитів та показник полідисперсності (PDI) визначали вимірюванням 150...200 пор на мікроскопі МБС-9, використовуючи програму для обробки значень розмірів пор Atlas та переносячи дані розрахунків у програму Excel. Загальну пористість (Π) та умовну густину композитів ($\rho_{\text{ум}}$) визначали за методом Манеголда. Згідно цього методу полімерний зразок зважувався у двох не змішуваних рідинах (гептан і вода).

Загальну пористість (Π , %) обчислювали за формулою:

$$\Pi = \frac{V - V_{\text{д}}}{V} \cdot 100 = \frac{V - \frac{P_{\text{а}} - P_{\text{H}_2\text{O}}}{d_{\text{H}_2\text{O}}}}{V} \cdot 100$$

$$V = \frac{P_{\text{H}_2\text{O}} - P_{\text{hept}}}{d_{\text{hept}} - d_{\text{H}_2\text{O}}}$$

де, $V_{\text{д}}$, V – об'єм сухої субстанції у зразку, заповнений водою, в повітрі відповідно; $P_{\text{а}}$, $P_{\text{H}_2\text{O}}$ і P_{hept} – вага зразків у повітрі, воді та гептані відповідно; $d_{\text{H}_2\text{O}}$ і d_{hept} – густина води і гептану відповідно.

Структура композитів досліджувалась за допомогою трансмісійного електронного мікроскопу (ТЕМ) JEOL JEM 200 CX.

2.2.5. Методика визначення фізико-механічних властивостей

Однією з основних фізико-механічних властивостей матеріалів для кісткової пластики є міцність під час стискання. Міцність матеріалів під час стискання визначали згідно ГОСТ 23206 за допомогою універсальної

випробувальної машини «Kimura» типу RT-601U із зусиллям до 10 кН. Для випробувань використовували зразки композитів діаметром 15 мм і висотою 10 мм. Визначали зусилля стискання під час досягнення 10 % деформації (P_{10} , Н).

Міцність під час стискання розраховували за формулою

$$\sigma_{\text{ст}} = P_{10}/S,$$

у якій S – площа перетину зразка, м^2 .

2.2.6. Методика визначення ПВП, що не вступив у реакцію прищеплення, та розрахунок параметрів прищеплення

Метод визначення ПВП ґрунтується на утворенні з кількісним виходом забарвленого комплексу його з йодом. Виміри проводили на фотоколориметрі ЛФМ-72, використовуючи світлофільтр з $\lambda=590$ нм. Для побудови калібрувального графіка залежності оптичної густини від концентрації ПВП використовували розчини ПВП у дистильованій воді відомої концентрації. З цією метою використовували кювети з базовим числом $2 \cdot 10^{-2}$ м. Одну кювету заповнювали розчином, що складається із $4 \cdot 10^{-3}$ л розчину ПВП, $4 \cdot 10^{-3}$ л 0,4 М лимонної кислоти і $5 \cdot 10^{-3}$ л розчину реагенту, який одержують розчиненням $1,5 \cdot 10^{-3}$ кг I_2 і $4,5 \cdot 10^{-3}$ кг KI в 1л дистильованої води. Лимонну кислоту додавали для підтримання постійного рН. Другу кювету заповнювали контрольним розчином із усіма реагентами без ПВП. За цією кюветою налаштовували кінець шкали фотометра, що автоматично виключало із результатів вимірювань величину коефіцієнта пропускання кювети і середовища. Після налаштування вимірювали оптичну густину робочого розчину. Час вимірювань - до 10 хвилин, оскільки при тривалішому використанні розчин дещо змінює свою оптичну густину. Закон Бугера-Ламберта-Бера зберігається в інтервалі вмісту ПВП до 0,1 %. Для визначення ПВП, котрий вступив в реакцію прищеплення з мономером, знаходили кількість незв'язаного ПВП в кополімері. Для цього наважку кополімеру в кількості $0,1 \dots 0,5 \cdot 10^{-3}$ кг екстрагували в 50 мл хлороформу протягом 48 год. 20 мл екстракту поміщали в ділильну лійку, додавали 20 мл дистильованої води,

струшували 10 хвилин та після розділення шарів зливали нижній хлороформний шар. ПВП, котрий не вступив в реакцію прищеплення, повністю переходить у водну фазу. Вимірювали оптичну густину цієї фази згідно вище описаної методики та за градувальним графіком визначали кількість екстрагованого ПВП. Знаючи кількість ПВП у вихідній композиції та екстракті, розраховували вміст його у кополімері.

Ефективність прищеплення (f) розраховували як співвідношення кількості прищепленого ПВП (m_1) до загальної кількості ПВП у вихідній композиції (m):

$$f = \frac{m_1}{m} \cdot 100\%$$

Ступінь прищеплення P визначали як відношення кількості прищепленого ПВП до загальної маси кополімеру m_n :

$$P = \frac{m_1}{m_n} \cdot 100\%.$$

2.2.7. Методика ІЧ спектроскопічних досліджень

Дослідження здійснювали на спектрографі «Specord - 75IR» за кімнатної температури, використовуючи рідкі пресовані таблетки з порошку кополімеру та порошку КВг. Спектри реєстрували за однакової інтенсивності та сталій швидкості сканування в межах $500 - 4000 \text{ см}^{-1}$.

2.2.8. Методика обробки композицій ультразвуком

Ультразвукову обробку проводили, використовуючи ультразвуковий технологічний апарат «Волна», модель УЗТА-0,4/22-ОМ, частота механічних коливань – $22 \pm 1,65 \text{ кГц}$, максимальна потужність 400 ВА, діапазон регулювання потужності 30...100 %. Співвідношення діаметра магнітостриктора до діаметра реактора – не менше 0,5. У реактор об'ємом 100 мл, який оснащений сорочкою для термостатування, завантажували досліджувану композицію ($V = 40 \text{ мл}$). Опускали магнітостриктор у реактор з композицією і включали прилад. Необхідну інтенсивність ультразвуку задавали на пульті керування УЗ дезінтегратором.

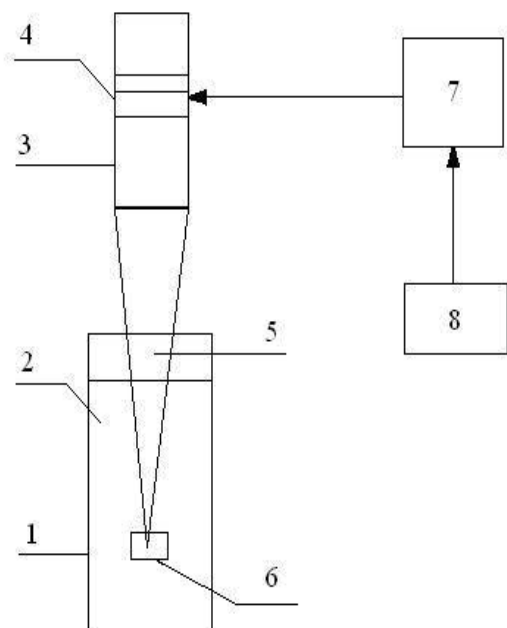


Рис. 2.1 Схема ультразвукового технологічного апарату «Волна»
 1 – реактор; 2 – досліджувана композиція; 3 – ультразвукова коливальна система; 4 – перетворювач електричних коливань; 5 – хвилепровідна система; 6 – інструмент для введення УЗ хвиль в середовище; 7 – електричний генератор; 8 – система контролю і автоматизації.

2.2.9. Методика УФ спектроскопічних досліджень

УФ спектроскопію здійснювали на Perkin-Elmer Lambda 20 UV-VIS спектрометрі (джерело світла: дейтерій і галогенові лампи; монохроматор: голографічна вигнута решітка; детектор: фотодіоди; спектральна ширина хвилі: 2 нм; програмне забезпечення: UV WinLab v. 2.70.01).

2.2.10. Методика рентгенографічних досліджень

Рентгенографічні дослідження проводили на дифрактометрі ДРОН-4-07. Використовували опромінювальні лампи з мідним анодом і Ni-фільтром. Дослідження проводилися в області кутів 2θ від 40 до 380; тривалість вимірювального кроку становила 0, 10; час вимірювання імпульсів 8 с.

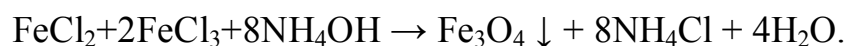
2.2.11. Методика мікроскопічних досліджень

Мікроскопічні дослідження проводились з використанням скануючого електронного мікроскопу РЕММА-102-02. Сканування поверхні зразка здійснювалось з допомогою електронного пучка діаметром кілька нанометрів і з енергією електронів 0,2 – 40 кВ. Діапазон зміни кратності збільшення 10 – 30000, роздільна здатність складає близько 5 нм.

Мікроскопічні дослідження морфології розподілу компонентів сумішей проводили методом оптичної мікроскопії з використанням мікроскопу USB 500x Fujitsu.

2.2.12. Методика одержання колоїду Fe_3O_4 та (бі)металевих частин

Синтез магнітного колоїду Fe_3O_4 здійснювали двома способами: хімічним осадженням солей Fe(III) та Fe(II) та оксидацією-осадженням солей Fe(II) [184]. У першому випадку реакція перебігала за схемою:



Синтез проводили у тригорлому реакторі з мішалкою та зворотним холодильником за температури 90°C протягом 5 годин. На початку в реактор до водних розчинів феруму хлоридів за інтенсивного перемішування повільно додавали 25 % водний розчин амонію гідроксиду та стабілізатор. Отриманий колоїд промивали дистильованою водою до повного видалення солей амонію, відділяли магнітною сепарацією та сушили за температури 80°C .

(Бі)металеві частинки одержували осадженням металів з водних розчинів їх солей з концентрацією 0,05 – 1 мас. % на частинках іншого металу діаметром 0,1 – 0,8 мм; тривалість осадження $\tau_{\text{осад}} = 5\text{--}10$ хв. Частинки промивали дистильованою водою 3-4 рази.

2.2.13. Методика синтезу наночастинок срібла

Синтезували наночастинок срібла таким методом: гомогенний розчин 10 г ПВП в 40 мл H_2O і розчин 1 г аргентуму нітрату в 10 мл води переносили в круглодонну колбу місткістю 250 мл. Суміш нагрівали до 70°C в темному місці при інтенсивному перемішуванні за допомогою магнітної мішалки протягом 2 год. Реакційну суміш охолоджували, за допомогою центрифуги відділяли наночастинок срібла від розчину, та тричі промивали деіонізованою Q-водою. Q – воду, очищену за допомогою Milli-Q Gradient A10 system (Millipore, Molsheim, Франція), використовували протягом виконання роботи.

2.2.14. Методика визначення йонів аргентуму

Визначення йонів аргентуму проводили за методикою Фольгарда [185]. Для цього наважку кополімеру в кількості $0,1 \dots 0,5 \cdot 10^{-3}$ кг екстрагували в 50 мл води протягом 48 год. Не відновлені йони аргентуму переходять у воду і відтитровуються розчином NH_4NCS :



До 20 мл екстрагованого розчину додавали 10 мл розведеної нітратної кислоти (1:1), 1 мл насиченого розчину солі Мора і відтитровували 0,1 н розчином роданіду амонію. Кінцеву точку титрування визначали за появою рожевого забарвлення розчину. Концентрацію іонів срібла визначали за допомогою калібрувального графіка. Для побудови калібрувального графіка залежності кінцевої точки титрування від концентрації іонів срібла використовували розчини AgNO_3 у дистильованій воді відомої концентрації.

2.2.15. Визначення коефіцієнта набрякання синтезованих композитів

Коефіцієнт набрякання визначали з використанням зразків у вигляді дисків $\varnothing 1,5 \times 10^{-2}$ м та товщиною $0,4 \times 10^{-2}$ м. Зразки гідратували в дистильованій воді до рівноважного водовмісту протягом 48 год. Діаметр зразка в сухому і гідратованому стані вимірювали з допомогою катетометра КМ-8. Коефіцієнт набрякання розраховували за формулою:

$$K_{\text{наб.}} = \frac{d_{\text{наб.}}}{d_{\text{сух.}}}$$

де $d_{\text{наб.}}$ та $d_{\text{сух.}}$ – відповідно діаметр зразка в гідратованому і сухому стані, точність вимірювань - $\pm 0,01$ мм.

2.2.16. Методика досліджень фунгібактерицидних властивостей

Фунгібактерицидні властивості композитних зразків досліджували на тест-культурах бактерій *Escherichia coli* HB 101 (*E. coli*) (кишкова паличка), *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) і цвільового гриба *Aspergillus niger* (*A. niger*) за стандартною методикою дифузії діючої речовини в агар на твердому поживному середовищі (м'ясо-пептонний агар – для бактерій, сусло-агар – для

грибів). Діаметр зразків композиту 15 мм. Мікробне навантаження становило 109 КУО (колоніє утворюючих одиниць) в 1 мл. Тривалість інкубації бактерій 24 год за температури 35°C, грибів – 48...72 год за 28 °C. Ступінь активності оцінювали за величиною діаметрів зон пригнічення росту тест-культур мікроорганізмів, вважаючи, що якщо діаметр 11...15 мм, то мікроорганізм малочутливий до препарату, якщо 16...25 мм – чутливий, а якщо більший за 25 мм – високочутливий.

2.2.17. Методика дериватографічних досліджень

Дослідження здійснювали на дериватографі типу «Paulik, Paulik, Erdey», використовуючи зразки полімерів у вигляді тонкоподрібненого порошку. Дослідження проводили на повітрі з однаковою швидкістю нагріву, рівною 5 град./хв. Температурний інтервал досліджень 293...723 К.

2.2.18. Методика статистичної обробки результатів досліджень

З метою одержання точного значення вимірювань визначали величину стандартного відхилення результатів вимірювань за 5-10 дослідями за формулою:

$$S = \sqrt{\frac{\sum x_i^2 - \sum x^2}{N - 1}} = \sqrt{\frac{\sum (x_i - x)^2}{N - 1}},$$

де x – середньо арифметичне значення величини; x_i – окреме значення величини; N – кількість окремих показників, що входять у розрахунок.

Достовірність одержаних результатів визначали, використовуючи коефіцієнт варіації:

$$V = \frac{S}{x} \cdot 100 \%$$

Результати вимірювань вважали достовірними, якщо значення коефіцієнта варіації було меншим за 10 %. Розрахунки проводили, використовуючи програму Microsoft Excel версії XP з графічним відображенням результатів досліджень.

РОЗДІЛ 3

ДОСЛІДЖЕННЯ ЗАКОНОМІРНОСТЕЙ ОДЕРЖАННЯ КОМПОЗИТІВ НА ОСНОВІ КОПОЛІМЕРІВ МЕТАКРИЛОВИХ ЕСТЕРІВ І ПВП З МІНЕРАЛЬНИМ НАПОВНЮВАЧЕМ

На підставі аналізу огляду літературних джерел за проблематикою дисертації можна зробити висновок, що однією з найважливіших проблем сучасної відновлювальної реконструктивної медицини є проблема відновлення кісткової тканини внаслідок різних хірургічних втручань під час обширних пошкоджень травматичного характеру, запально-деструктивних чи пухлинних процесів, котрі потребують, нерідко, довготривалого багатоетапного імплантологічного лікування із застосуванням ефективних остеопластичних матеріалів.

Вибір матеріалів для остеогенезу зумовлюється їхньою біосумісністю. Дуже часто композиційні матеріали наповнюють природнім гідроксіапатитом (ГА), який є основним мінеральним компонентом натуральної кісткової тканини. Окрім цього, ГА безпосередньо бере участь в біохімічному циклі регенерації кісткової тканини, утворюючи пористу тривимірну матрицю, продукуючи таким чином нову мінералізовану основу для проростання колагенових ниток. Проте, зазвичай, матеріали на основі гідроксіапатиту досить крихкі і їхні міцнісні характеристики значно поступаються властивостям кістки.

Можливим способом усунення недоліків кальцій-фосфатних 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. Бажано щоб полімерна матриця, окрім властивостей зв'язного, повинна мати властивість іммобілізації і вивільнення з прогнозованою швидкістю лікарських препаратів.

Для таких цілей перспективними є полімерні гідрогелі, зокрема, на основі кополімерів (мет)акрилових естерів гліколів з ПВП, які є біоінертними і ефективно використовуються «*in vivo*» та «*in vitro*». Однак закономірності формування пористих композиційних матеріалів на основі зазначених кополімерів та мінеральних наповнювачів, зокрема, ГА, на даний час не вивчені. Тому дослідження у цьому напрямку є новими і мають перспективу ефективного практичного застосування.

3.1. Дослідження кінетики полімеризації композицій метакрилових естерів з ПВП у присутності мінеральних наповнювачів [186]

Склад вихідних композицій, температурно-часові та інші технологічні умови одержання полімерних композиційних матеріалів значною мірою визначають їхні структуру та властивості. Із метою визначення технологічних режимів синтезу пористих кополімерів ПВП, вивчення впливу на них неорганічного наповнювача та інших додатків, здійснювали кінетичні дослідження полімеризації наповнених композицій ПВП з метакриловими естерами (2-гідроксіетилметакрилатом (ГЕМА) та гліцидилметакрилатом (ГМА)).

Кінетику полімеризації досліджували хімічним методом за зміною кількості непрореагованого мономера під час полімеризації. Розраховані залежності приведеної швидкості полімеризації для композицій різного складу подані на рис. 3.1, 3.2.

Як показали виконані дослідження, вплив ПВП на характер кінетичних кривих подібний до блокової, дисперсійної та розчинної полімеризації – із збільшенням його кількості швидкість полімеризації зростає, при цьому слід відзначити практично відсутність індукційного періоду при додаванні в композицію ПВП. Причиною цього є матричний ефект з утворенням комплексу з перенесенням заряду між мономером та ПВП [187].

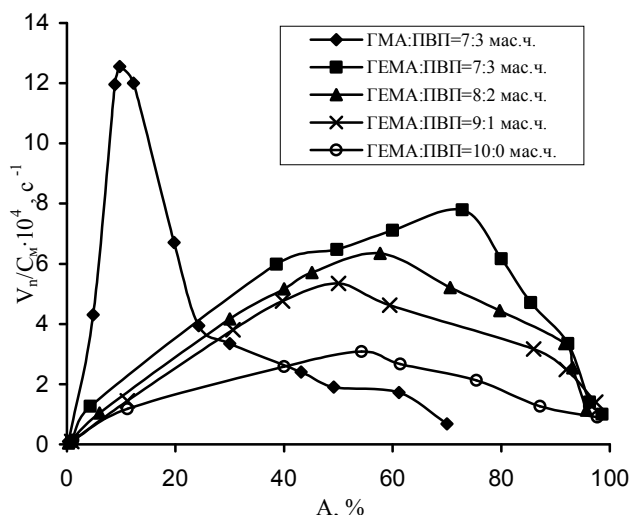


Рис. 3.1 Залежність приведеної швидкості полімеризації від співвідношення мономер:ПВП. $T = 348 \text{ K}$; $[\text{ПБ}] = 1 \text{ мас. \%}$.

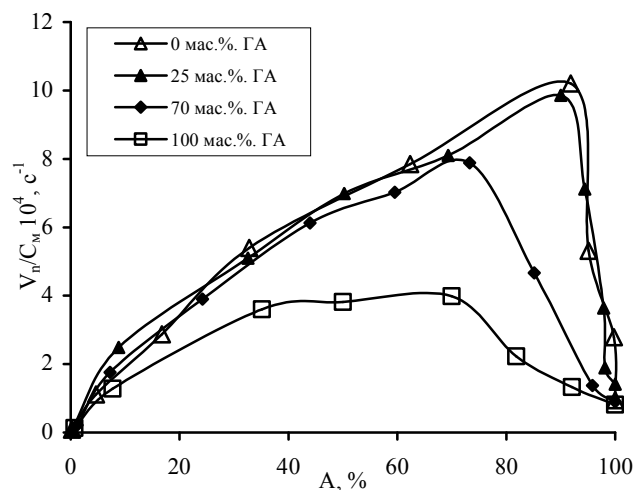


Рис. 3.2 Залежність приведеної швидкості полімеризації від вмісту ГА (у % від маси полімер-мономерної композиції). $T = 348 \text{ K}$; $[\text{ПБ}] = 1 \text{ мас. \%}$.

З метою порівняння реакційної здатності метакрилових естерів різної природи досліджували кінетику полімеризації композицій ПВП з ГЕМА та ГМА у присутності ГА. Виявлено, що швидкість полімеризації композицій гідрофобного ГМА на початкових стадіях суттєво вища (рис. 3.1), ніж у разі ГЕМА, що добре корелює з кінетичними дослідженнями дисперсійної полімеризації цих же мономер-полімерних композицій [188] без наповнювача. Однак суттєвим недоліком таких композицій є різке сповільнення швидкості полімеризації на глибоких ступенях перетворення.

На перебіг полімеризації впливає і кількість ГА (рис. 3.2). До вмісту ГА в композиції 70 % швидкість полімеризації на початкових і середніх стадіях змінюється незначно. Композиції, які містять ГА у кількості понад 70 мас. %, відзначаються меншою реакційною здатністю порівняно з композиціями без наповнювача.

3.2. Дослідження впливу солей аргентуму на кінетику полімеризації наповнених композицій

Для того, щоб розроблені композити можна було використовувати як матеріали біомедичного призначення, у цілому ряді випадків потрібно надавати їм фунгібактерицидних властивостей. Тому наступним етапом даної роботи було надати дослідженим композитам з мінеральними наповнювачами антимікробних властивостей за допомогою введення в дані композити наночастинок срібла. Частинок срібла вводили в розроблені композиції відновлення срібла з його солей під час полімеризації.

Оскільки утворення частинок срібла відбувається одночасно з полімеризацією, що може впливати на кінетику полімеризації, необхідно було дослідити вплив солей аргентуму на кінетику полімеризації. Як солі аргентуму в дослідженнях використовували аргентуму нітрат та аргентуму ацетат. Результати досліджень впливу кількості аргентуму нітрату на кінетику полімеризації композиції з гідроксіапатитом зображений на рисунку 3.3.

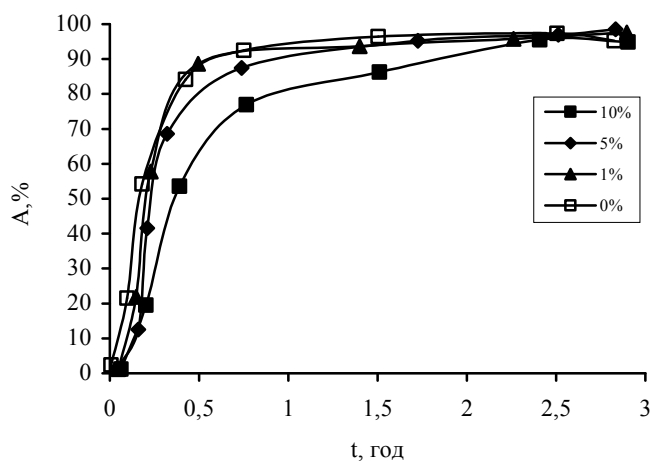


Рис. 3.3. Вплив кількості AgNO_3 на кінетику матричної полімеризації композицій ГЕМА з ПВП у присутності гідроксіапатиту [ГЕМА:ПВП:ГА], мас.ч.: 7:3:7. $T = 348 \text{ K}$. [ПБ]=1 мас. %.

Як бачимо з одержаних результатів, при додаванні до вихідної композиції AgNO_3 у кількості 1 % змінюються кінетичні закономірності на початкових стадіях полімеризації, з'являється індукційний період, який зростає з

подальшим збільшенням вмісту AgNO_3 у композиції. За конверсії мономера більше за 70 % швидкість полімеризації композиції з 1 % срібла практично така ж, як і швидкість полімеризації вихідної композиції. Збільшення вмісту AgNO_3 у вихідній композиції призводить до зниження швидкості полімеризації, особливо на середніх стадіях. Таку особливість впливу аргентуму нітрату на швидкість полімеризації можна пояснити інгібуючим впливом йонів аргентуму на полімеризацію ГЕМА в присутності ПВП. Отримані результати добре узгоджуються з кінетичними дослідженнями гомогенної полімеризації в блоці і в розчині композицій ГЕМА-ПВП у присутності аргентуму нітрату [189], що може бути наслідком резонансної стабілізації радикалів на нітрат-йонах.

Крім того необхідно відмітити, що якщо композиція не містить мінерального наповнювача, то інгібувальний вплив йонів аргентуму проявляється лише для композицій з вмістом ПВП, меншим за 20 % (рис. 3.4).

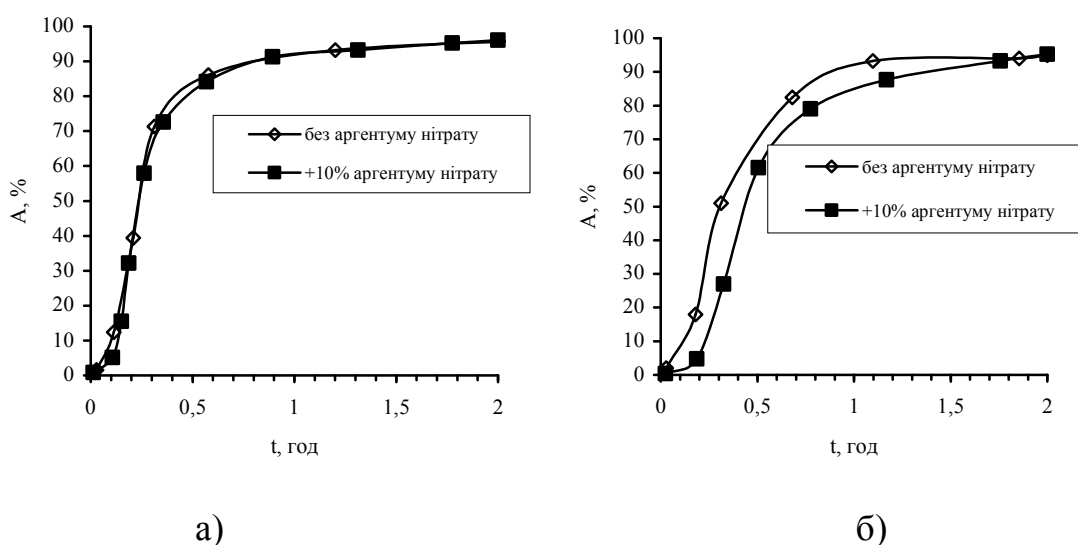


Рис. 3.4. Вплив аргентуму нітрату на кінетику полімеризації

$T = 348 \text{ K}$. $[\text{ПБ}] = 1 \text{ мас. \%}$. а) ГЕМА:ПВП=70:30, б) ГЕМА:ПВП = 80:20.

Таку особливість впливу кількості ПВП на інгібувальну дію аргентуму нітрату, очевидно, можна пояснити значною комплексоутворюючою здатністю ПВП [190], який, зв'язуючи йони аргентуму в комплекси, зменшує їхню інгібуючу дію. Крім того, як виявили подальші дослідження, ПВП є відновником для йонів аргентуму, що також зменшує їхню концентрацію,

збільшуючи таким чином швидкість реакції (для композиції ГЕМА:ПВП = 70:30 швидкість реакції є вищою порівняно з композицією ГЕМА:ПВП = 80:20).

Підтвердженням зроблених вище допущень може бути найвища швидкість полімеризації для композиції з вмістом ПВП 40 мас.ч. (рис. 3.5).

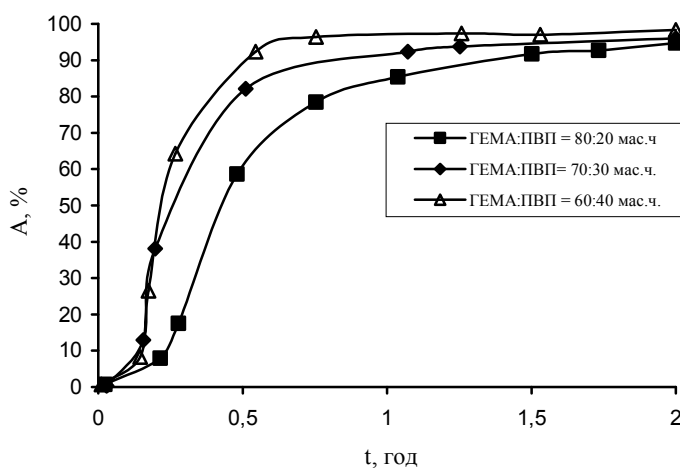


Рис. 3.5 Вплив кількості ПВП на кінетичні закономірності полімеризації

$T = 348 \text{ K}$, $[\text{ПБ}] = 1 \text{ мас. \%}$, вміст AgNO_3 10 мас. %.

На швидкість полімеризації композицій та граничну конверсію мономера впливає молекулярна маса ПВП (рис. 3.6).

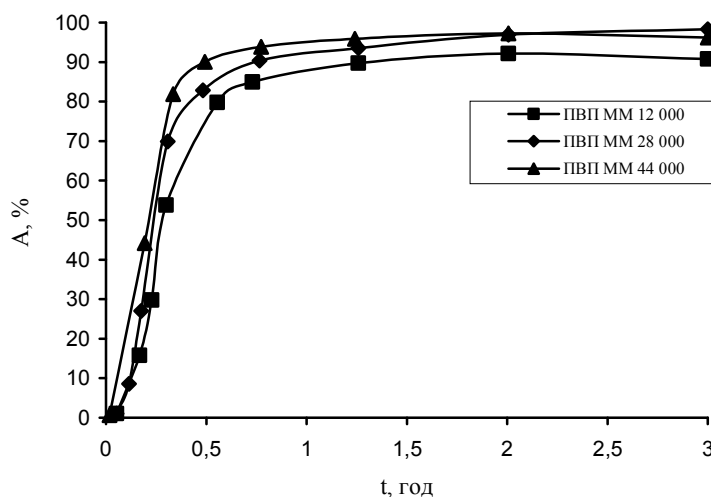


Рис. 3.6. Вплив молекулярної маси ПВП на кінетичні закономірності полімеризації. $[\text{ГЕМА:ПВП:ГА}]$, мас.ч.: 7:3:3. $T = 348 \text{ K}$, $[\text{ПБ}] = 1 \text{ мас. \%}$,

вміст AgNO_3 10 мас. %.

Зі збільшенням молекулярної маси ПВП швидкість полімеризації і «гранична конверсія» мономера зростають, що добре узгоджується з результатами досліджень гомогенної полімеризації ненаповнених композицій у блоці і в розчині. Такий вплив спричинений впливом молекулярної маси ПВП на в'язкість композицій та їхню комплексотвірну здатність.

З метою встановлення впливу природи солі аргентуму на швидкість полімеризації та вихід полімеру були досліджені кінетичні закономірності полімеризації ГЕМА з ПВП в присутності аргентуму ацетату та аргентуму нітрату (рис. 3.7).

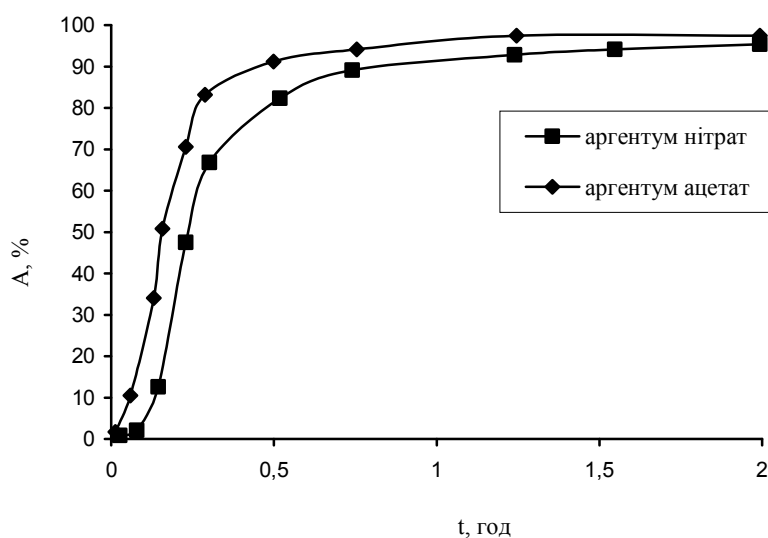


Рис. 3.7. Вплив природи солі аргентуму на конверсію мономера [ГЕМА:ПВП:ГА], мас.ч.: 7:3:3. $T = 348\text{ K}$, вміст солей срібла 10 мас. %, [ПБ]=1 мас. %

Одержані результати дозволяють стверджувати, що аргентуму нітрат проявляє більшу інгібуючу здатність в порівнянні з аргентуму ацетатом. Таку особливість в різній інгібуючій здатності йонів аргентуму можна пояснити різною розчинністю даних солей, а також впливом природи аніона на інгібувальну здатність. Розчинність у воді нітрату аргентуму при $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ складає 222,5 г/100 мл в цих же умовах розчинність аргентуму ацетату складає лише 1,04 г/100 мл (2,52 г/100 мл при 80°C) [159]. Така велика різниця у розчинності

даних солей призводить до значно меншої концентрації йонів аргентуму, які можуть інгібувати полімеризацію у випадку використання ацетату.

Таким чином, аргентуму ацетат під час полімеризації даних композицій практично утворює окрему фазу, яка мало взаємодіє з компонентами полімеризаційної системи. Для створення умов, за яких полімеризація в присутності ацетату аргентуму проходила б у гомогенних умовах, необхідне використання великої кількості розчинника, що є неприйнятним з практичного погляду (низька швидкість полімеризації внаслідок зниження концентрації реагуючих речовин).

3.3. Дослідження впливу природи мінерального наповнювача на кінетику полімеризації композицій

Цікавим як з наукового погляду, так і з погляду практичного використання, є дослідження природи мінерального наповнювача на закономірності одержання, структуру та властивості композитів. Використання інших наповнювачів дасть змогу значно розширити можливості зміни властивостей композитів. Як наповнювачі окрім гідроксіапатиту були вибрані воластоніт (ВЛ) та монтморилоніт (ММТ), які у своєму складі мають елементи, що сприятимуть остеогенетичним процесам, активно впливатимуть на швидкість полімеризації і, що дуже важливо, природні родовища яких є в Україні. Окрім них для досліджень були використані тонкодисперсний колоїд Fe_3O_4 та біметалеві наповнювачі на основі Fe-Cu, які виявились додатковими ефективними ініціювальними реагентами досліджуваних композицій [191].

Воластоніт CaSiO_3 є єдиним, що виробляється в промисловому масштабі, білим мінералом з досконалою голчастою формою кристалів, яка дозволяє використовувати воластоніт як підсилюючий наповнювач полімерів. Щодо міцності при вигині й розтягуванні, то полімерні композиції, наповнені воластонітом, перевершують більшість інших наповнених систем. Воластоніт є природною сполукою силікату кальцію (CaSiO_3), родовища якого рідко зустрічаються в чистому вигляді.

Монтморилоніт $(\text{Na,K,Ca})(\text{Al,Fe,Mg,Cr})_2[(\text{Si}_4\text{O}_{10})(\text{OH})_2\cdot\text{H}_2\text{O}]$ – це гідратований діоктаедр – тришаровий силікат, має товщину близько 1 нм і складається з лусочок шириною приблизно 100 нм. Загальна розгорнута поверхня 1 г монтморилоніту має площу 700-800 м². Його кристали мають зерна розміром менше 1-2 μм, а також через складну структуру мають на своїй поверхні негативні і позитивні заряди, внаслідок чого монтморилоніт може зв'язувати на себе як катіонні, так і аніонні речовини. Крім того, така структура передбачає його ефективність в процесах ініціювання йонної полімеризації.

Структура та властивості композитів, у т.ч. наповнених мінеральними наповнювачами, значною мірою залежить від технологічних параметрів їх одержання, до яких можна віднести склад вихідних композицій, тривалість синтезу, температуру та деякі інші. З метою визначення впливу природи мінерального наповнювача на швидкість полімеризації досліджували полімеризацію композицій у присутності таких наповнювачів як ГА, ММТ та ВЛ (рис. 3.8, табл. 3.1).

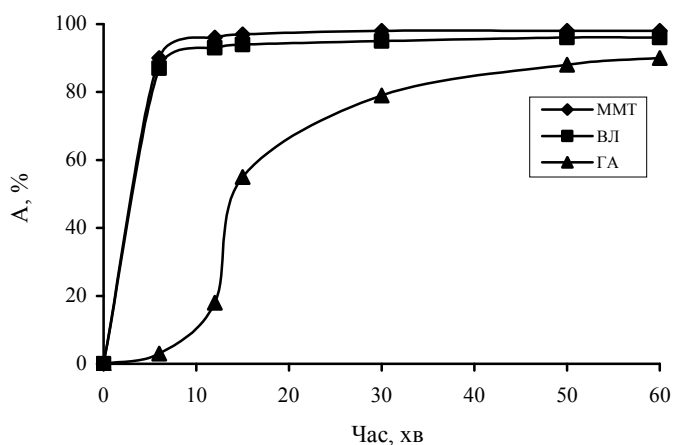


Рис. 3.8. Залежність конверсії мономера від тривалості полімеризації для композицій з різними мінеральними наповнювачами:

$T = 328 \text{ K}$; $[\text{ПБ}] = 1 \text{ мас. \%}$; $[\text{ГЕМА}:\text{ПВП}:\text{наповнювач}] = 7:3:7 \text{ мас.ч.}$

Порівняння кінетичних кривих полімеризації композицій з наповнювачами різної природи свідчить, що композиції з монтморилонітом та воластонітом мають вищу реакційну здатність порівняно з композиціями, які як мінеральний

наповнювач містять гідроксіапатит. І якщо у випадку з воластонітом і монтморилонітом висока «гранична» конверсія мономера для однакового співвідношення ГЕМА:ПВП = 7:3 мас.ч. у вихідній композиції за температури 328 К досягається вже через 20 хв., то для композицій із ГА за час, який перевищує 80 хв. (рис. 3.8, табл. 3.1). ПВП у композиції прискорює полімеризацію і дає змогу досягнути більшого “граничного” ступеня перетворення мономера (табл. 3.1).

Таблиця 3.1

Вплив природи наповнювача на швидкість полімеризації
та “граничну” конверсію мономера (T = 338 K)

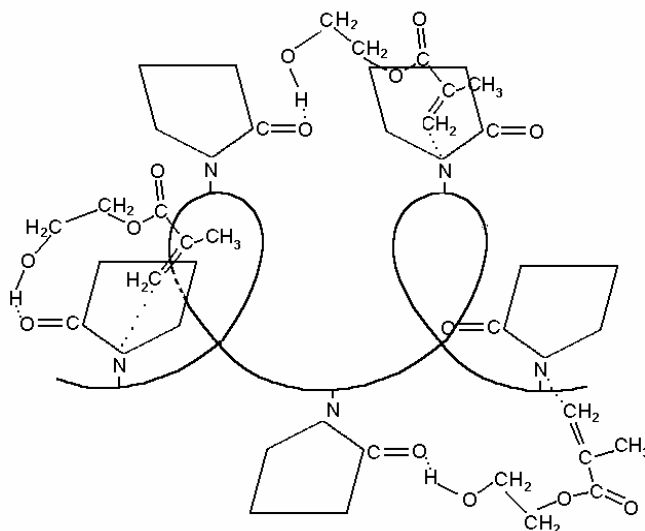
Склад полімер-мономерної композиції, мас. ч.			$V_p \cdot 10^4$, моль/л·с	“Гранична” конверсія мономера через 80 хв.
ГЕМА	ПВП	Наповнювач		
10	0	7 ГА	0,7	75
9	1	7 ГА	3,4	86
8	2	7 ГА	3,7	94
7	3	7 ГА	4,2	88
7	3	7 ВЛ	12,5	95
7	3	7 ММТ	13,6	96

Висока реакційна здатність композицій із монтморилонітом, на нашу думку, спричинена складною структурою його поверхні, в якій наявні негативні і позитивні заряди, йони алюмінію, феруму, хрому, внаслідок чого монтморилоніт, очевидно, може бути каталізатором йонної полімеризації. Тобто, окрім ініціювання полімеризації бензоїлу пероксидом за радикальним механізмом, може відбуватися і йонна полімеризація. Ймовірні хімізми реакції такі:

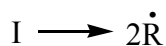
а) за радикальним механізмом [131]:

Схематично хімізм прищепленої полімеризації до ПВП можна передати такою схемою:

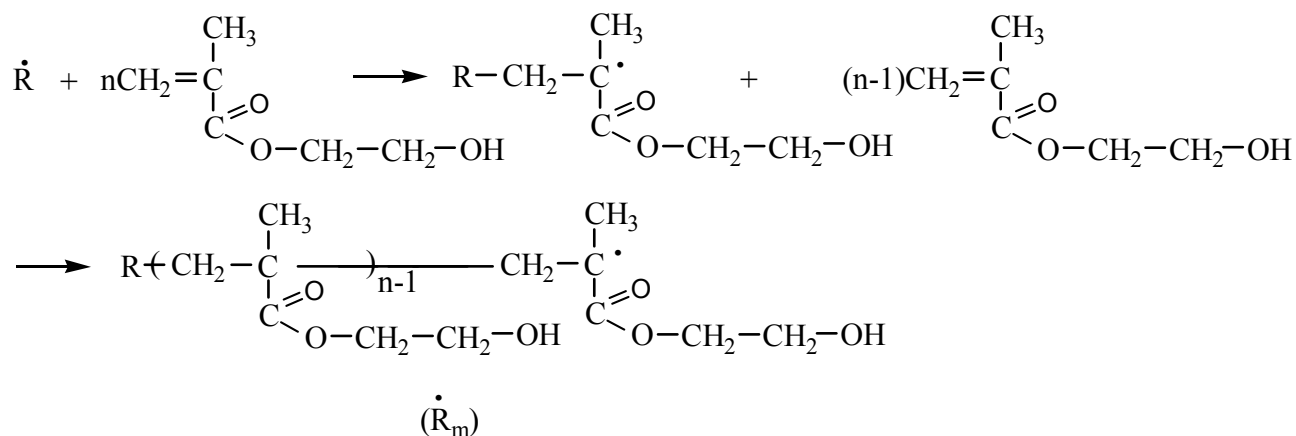
1. Адсорбція ініціатора і сольватація мономера на макромолекулах ПВП з утворенням комплексу з перенесенням заряду між ними:



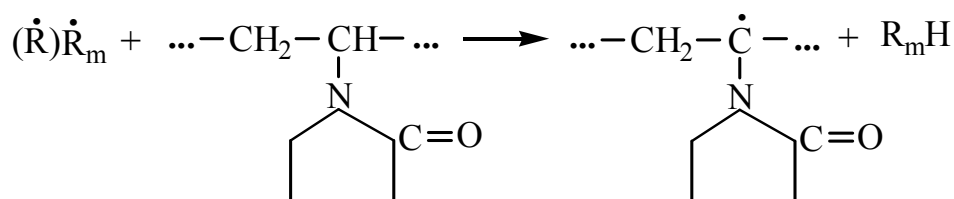
2. Ініціювання:



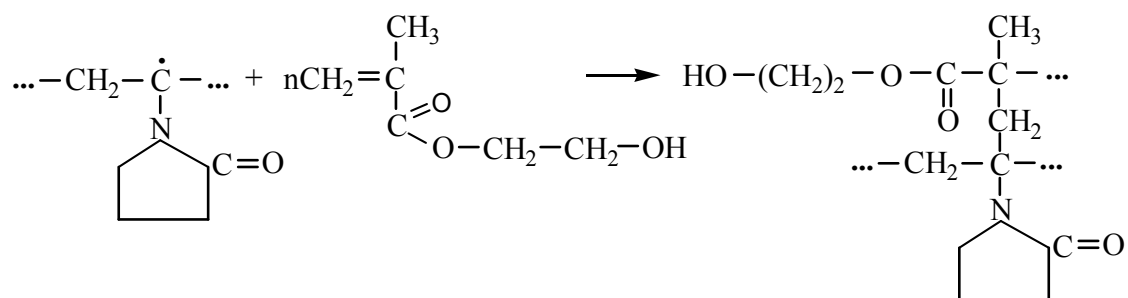
3. Ріст ланцюга:



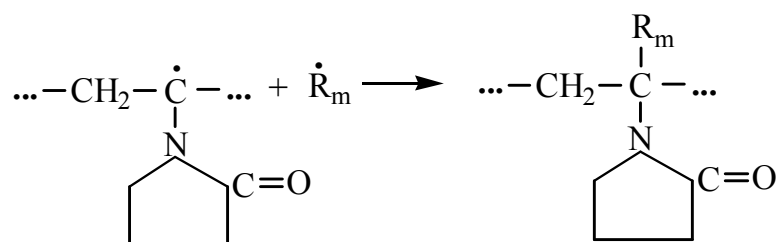
4. Передача ланцюга на ПВП як з первинного радикала $R\cdot$, так і з макрорадикала $R_m\cdot$:



5. Прищеплена полімеризація до ПВП:

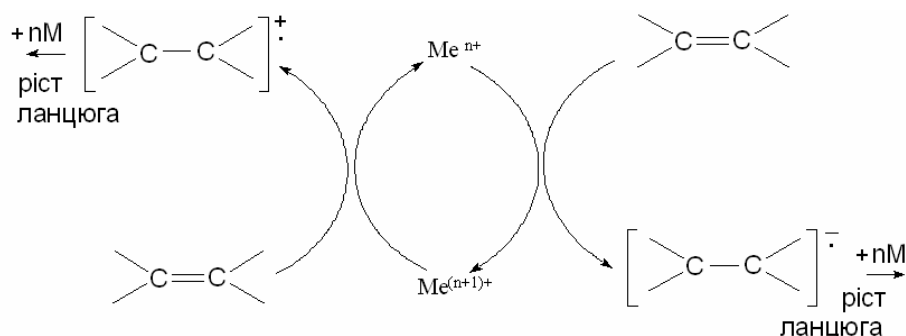


або рекомбінація радикалів з утворенням прищепленого кополімеру



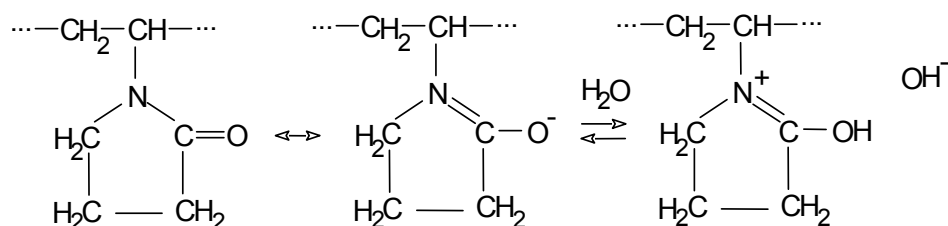
б) за йонним механізмом [192]:

1) Ініціювання і ріст ланцюга, за якого відбувається постійне відновлення ініціювальної здатності каталізатора:

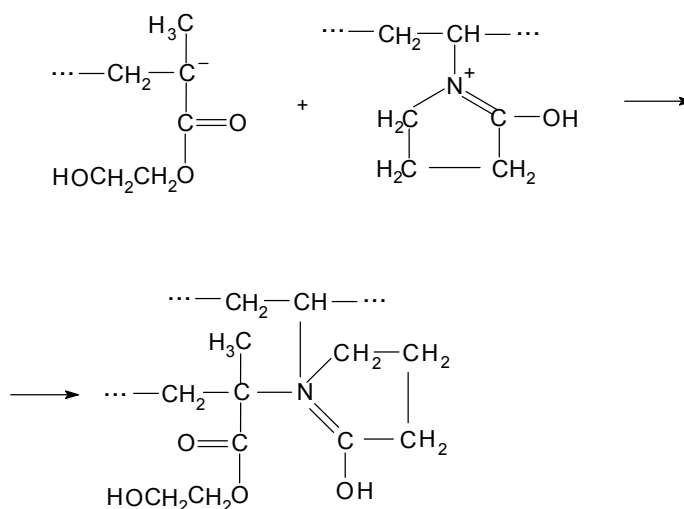


Далі реакція може відбуватися як за радикальним, так і за йонним механізмом.

У випадку йонної полімеризації теж можливе утворення прищепленого кополімеру, якщо врахувати, що ланка ПВП може існувати або у вигляді кетоформи, або у формі, що містить катіонний атом нітрогену [193]:



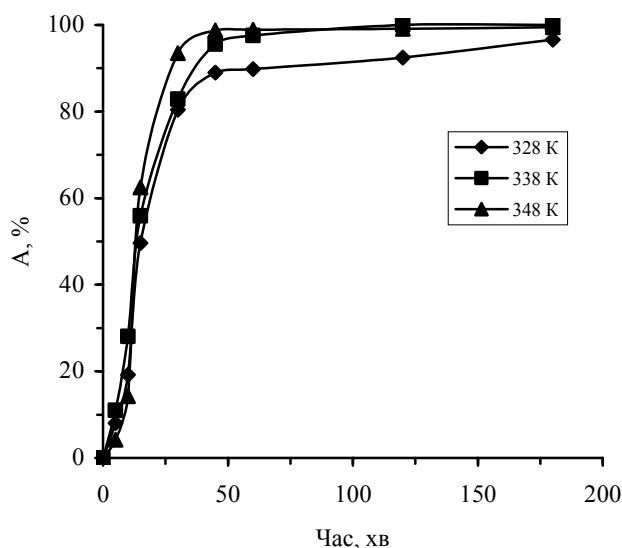
І хоча, за літературними даними [193], частка катіонної форми незначна, ці ланки можуть припиняти ріст макроїона з утворенням прищепленого кополімера:



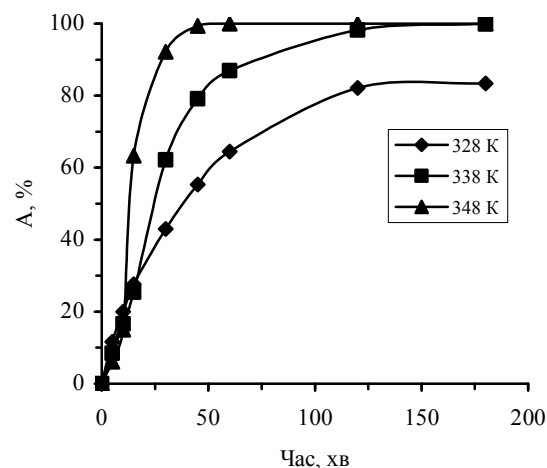
На користь йонного механізму полімеризації композицій з монтморилонітом свідчать результати досліджень впливу температури на вихід полімеру і швидкість полімеризації (рис. 3.9 а). Швидкість полімеризації практично не залежить від температури, що є характерним для йонної полімеризації. Енергія активації полімеризації композиції складу $[\text{ГЕМА}:\text{ПВП}:\text{ММ}]=7:3:7$ мас.ч. складає 28 ± 1 кДж/моль.

У випадку використання як мінерального наповнювача монтморилоніту і воластоніту характер кінетичних кривих є подібним. Під час полімеризації композиції з гідроксіапатитом простежується значний індукційний період, суттєвим є вплив гідроксіапатиту також і на ступінь конверсії мономеру, який є нижчим, ніж у випадку монтморилоніту і воластоніту.

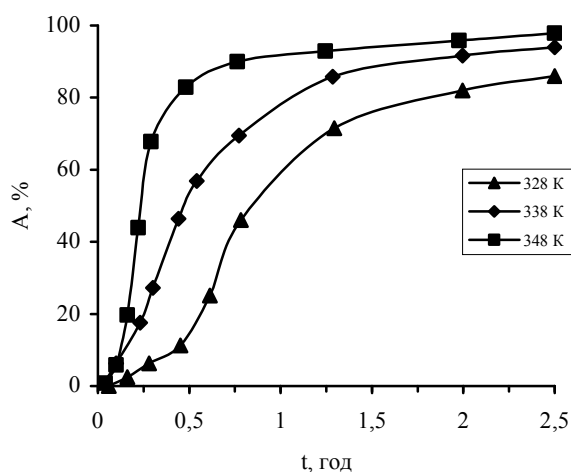
Порівняно з монтморилонітом, воластоніт характеризується значно простішою структурою (CaSiO_3), що проявляється у меншому впливі йонного механізму на швидкість полімеризації. Підтвердженням цього є зростання швидкості полімеризації під час зростання температури (рис. 3.9 б), що є характерним для радикального механізму полімеризації. Подібна залежність швидкості полімеризації від температури спостерігається у випадку використання як наповнювача гідроксіапатиту (рис. 3.9 в) ($E_a = 67\pm 2$ кДж/моль).



а)



б)



в)

Рис. 3.9. Вплив температури на вихід полімеру під час полімеризації композицій з наповнювачем монтморилоніт (а), воластоніт (б) і гідроксіапатит (в). [ГЕМА:ПВП:наповнювач], мас.ч.: 7:3:7. [ПБ]=0,5 мас. %.

Дослідження полімеризації композицій з монтморилонітом у присутності гідрохінону (рис. 3.10) дозволяють стверджувати також про перебіг полімеризації за радикальним механізмом.

Про вплив вільних радикалів на загальний механізм полімеризації свідчить суттєве зниження швидкості полімеризації при введенні гідрохінону. Радикали, які ініціюють процес полімеризації за відсутності пероксиду бензоїлу можуть утворитись лише в результаті взаємодії компонентів системи. Однак повного припинення полімеризації не спостерігається, що є підтвердженням того, що реакція полімеризації відбувається також і за йонним механізмом.

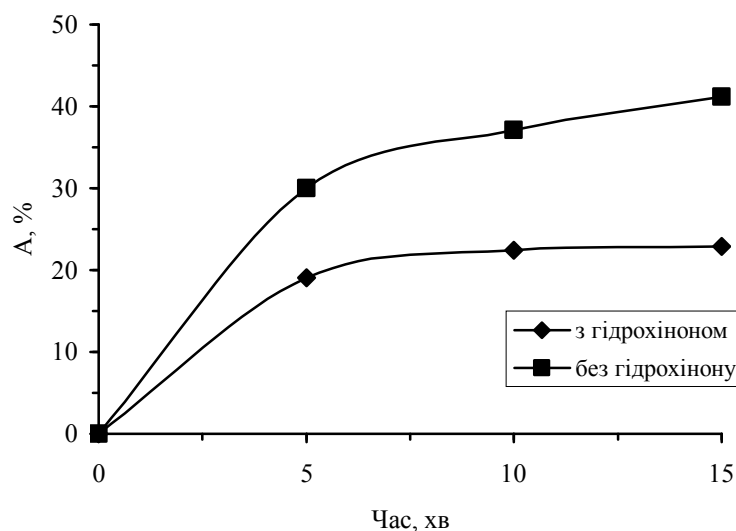


Рис. 3.10. Вплив гідрокінону на кінетику полімеризації

[ГЕМА:ПВП:ММТ], мас.ч.: 7:3:7. Вміст гідрокінону 0,5 мас. %. $T = 348\text{ K}$.

Унаслідок перебігу запропонованих вище реакцій можливе утворення поряд з гомополімером поліГЕМА прищеплених кополімерів ПВП-пр-поліГЕМА. Про участь ПВП у реакції прищеплення свідчать результати ІЧ спектроскопічних досліджень. Для цього були отримані і проаналізовані ІЧ спектри ПВП, кополімеру ГЕМА з ПВП та кополімеру ГЕМА з ПВП, екстрагованого водою до повного видалення непрореагованого ПВП.

Аналіз отриманих спектрів показує, що характеристичні смуги ПВП в областях 650 см^{-1} , 1275 см^{-1} , 1415 см^{-1} , 1480 см^{-1} є також і в спектрі кополімера, екстрагованого водою і етанолом до повного видалення непрореагованого ПВП. Цей факт вказує на наявність у кополімері ланок ПВП. Крім того, інтенсивність смуги в області 1320 см^{-1} суттєво зменшується при переході від ПВП до екстрагованого кополімеру, що дає змогу передбачити прищеплення ГЕМА до ПВП переважно по третинному карбону останнього.

У випадку використання як мінерального наповнювача біметалевих частинок, одержаних за методикою 2.2.12, та Fe_3O_4 , то вони виявились досить ефективними ініціювальними агентами полімеризації. Композиції з такими наповнювачами полімеризуються з достатньо високою швидкістю навіть без

використання традиційних ініціаторів, наприклад, пероксиду бензоїлу (рис. 3.11).

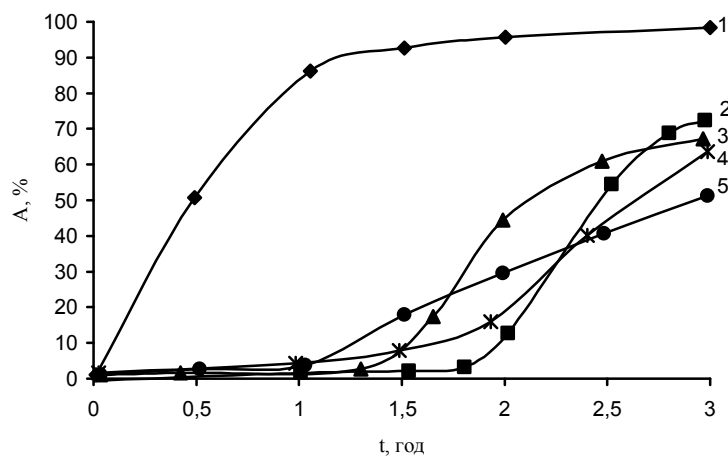


Рис. 3.11. Кінетичні криві матричної полімеризації у присутності феромагнітного наповнювача.

ГЕМА:ПВП, мас.ч.: 1,3,4,5,6 – 80:20; 2 – 100:0. $T=348$ К.

Вміст наповнювача – 5 мас. %. Наповнювач: 1,5 – Fe_3O_4 ; 2,3,4 – Fe-Cu;

6 – Fe-Cu ($[\text{CuSO}_4] = 1$ мас. %, $\tau_{\text{осад}} = 24$ год);

[ПБ], мас.ч.: 1– 0,3; 2,3,4,5,6 – 0.

З одержаних результатів видно (рис. 3.11), що на швидкість полімеризації суттєво впливає природа феромагнітного наповнювача. У випадку полімеризації досліджуваних композицій, ініційованої пероксидом бензоїлу (ПБ), у присутності тонкодисперсного колоїду Fe_3O_4 за температури 348 К можна досягнути граничних перетворень мономера у межах 85...90 % уже через 1 год.

Полімеризація цих же композицій без ПБ відзначається яскраво вираженим індукційним періодом, після якого полімеризація відбувається зі співрозмірною для першого випадку швидкістю.

Дослідженнями впливу природи наповнювача виявлено, що композиції, наповнені тонкодисперсним Fe_3O_4 , полімеризуються з меншою швидкістю, однак зі значно меншим індукційним періодом (рис. 3.11, кр. 5), порівняно з біметалом Fe – Cu [194].

Нерівномірності поверхні біметалевих частинок (рис. 3.12) є причиною того, що між поверхнями з різних металів виникають мікропотенціали, які можуть ініціювати електрохімічну полімеризацію.

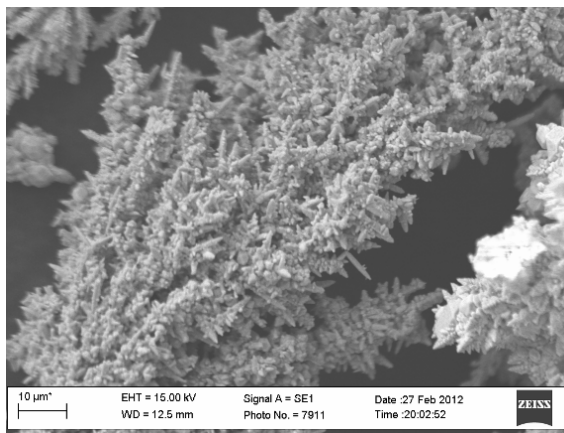


Рис.3.12. Знімок з трансмісійного електронного мікроскопа біметалевих частинок Fe – Cu

Таким чином, біметалеві частинки можуть бути використані не лише як наповнювачі, але й ефективні ініціювальні системи для полімеризації композицій на основі ГЕМА-ПВП.

Оскільки розроблені композиційні матеріали передбачається використовувати у виробках медичного призначення, до яких ставляться підвищені вимоги відносно їх чистоти і токсикологічних властивостей, необхідно звести до мінімуму їхній шкідливий вплив на організм людини. ПВП з низькими молекулярними масами, які використовуються в композитах, не має шкідливого впливу на організм людини, мінеральні наповнювачі також є фізіологічно нешкідливими, з компонентів системи найбільший вплив на токсикологічні властивості має мономер, залишковий вміст якого в композитах необхідно звести до мінімуму.

Як показали результати досліджень вміст залишкового мономера в композитах залежить від співвідношення ГЕМА:ПВП у вихідній композиції (табл. 3.2), вмісту ініціатора та присутності солей аргентуму (табл. 3.3).

Таблиця 3.2

Вміст залишкового мономера у композиційному матеріалі
 ([ГА] = 70 мас. %, [ПБ] = 1 мас. %, T = 348 К, тривалість синтезу 4 год)

ГЕМА, мас.ч.	ПВП, мас.ч.	ПЕГ-1500	[ГЕМА] _{зал.} , %
90	10	20	6,6
80	20	20	5,4
70	30	20	<1

Композити, у яких вміст ПВП є меншим за 30 мас.ч., відзначаються досить високим залишковим вмістом мономера, який суттєво знижується при збільшенні ПВП у вихідній композиції до 30 мас.ч. Такий високий залишковий вміст мономера для композитів з низьким вмістом ПВП, очевидно, можна пояснити меншою швидкістю полімеризації і невисокою „граничною” конверсією мономера.

Зростання вмісту пероксиду бензоїлу закономірно знижує вміст залишкового мономера в композиції внаслідок досягнення повнішого завершення реакції за мономером.

Таблиця 3.3

Вміст залишкового мономера у композиційному матеріалі
 ([ГА]=70 мас. %, [AgNO₃] =10 мас. %, [ПЕГ-1500] = 20 мас. %, T= 348 К, тривалість синтезу 4 год)

ГЕМА, мас.ч.	ПВП, мас.ч.	ПБ, мас. %	[ГЕМА] _{зал.} , %
70	30	0,5	12/9
		0,75	9/7
		1	2/<1
		1,25	<1/<1

У знаменнику для композицій без аргентуму нітрату.

З практичного погляду підвищення вмісту пероксиду бензоїлу понад 1 % є недоцільним, оскільки подальше збільшення його вмісту не позначається на зменшенні вмісту залишкового мономера.

Додавання до вихідної композиції AgNO_3 позначається на деякому зниженні вмісту залишкового мономера і для концентрації пероксиду бензоїлу 1 % досягається значення, менші за 1 %.

3.4. Вплив ультразвуку на полімеризацію композицій ГЕМА-ПВП з мінеральним наповнювачем

Останнім часом в промисловості для інтенсифікації багатьох технологічних процесів використовують енергію ультразвуку (УЗ) [195] – акустичних коливань з частотою понад $2 \cdot 10^4$ Гц. Такі коливання, поширюючись у рідкій фазі, викликають ряд специфічних ефектів, до яких відносять УЗ кавітацію, збудження люмінесценції, ініціювання хімічних реакцій тощо. Однак складність механізму дії УЗ робить проблематичним створення єдиної загальноприйнятої теорії, яка дозволила б однозначно трактувати явища, що спостерігаються в УЗ полі. Тому для кожного конкретного випадку потрібні дослідження впливу УЗ як на перебіг реакції, так і на структуру і властивості синтезованих продуктів.

Під час здійснення хімічних реакцій під дією УЗ суттєво відрізняється від традиційного вплив таких чинників як температура та кисень, реакції перебігають з високими швидкостями навіть за невисоких температур. Тому зрозуміле зацікавлення до вивчення і розроблення процесів полімеризації в УЗ полі. Крім того, можна очікувати надання полімерам додаткових, не завжди притаманних їм властивостей. Попередніми дослідженнями, виконаними науковцями кафедри хімічної технології і переробки пластмас НУ «Львівська політехніка» встановлено, що композиції метакрилових естерів гліколів з ПВП під дією ультразвуку полімеризуються з високою швидкістю в гетерогенних умовах навіть без використання традиційних ініціаторів полімеризації за невисоких температур [196, 197]. Гомогенні композиції полімеризуються значно повільніше і за умови наявності в реакційній суміші ініціаторів радикальної полімеризації.

З метою дослідження можливості здійснення полімеризації за помірних температур, а також для інтенсифікації процесу було досліджено полімеризацію розроблених композиції під впливом ультразвуку (частота механічних коливань – $22 \pm 1,65$ кГц, потужність – 120 ВА). Результати досліджень подані в табл. 3.4.

Таблиця 3.4

Вплив ультразвуку на швидкість полімеризації композицій

($[\text{AgNO}_3] = 1$ мас. %, $[\text{ПБ}] = 1$ мас. %, $T = 298$ К,

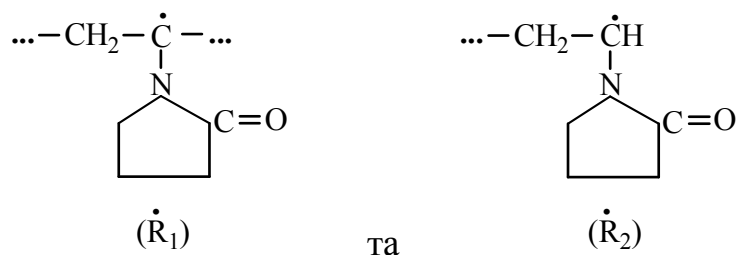
частота коливань – $22 \pm 1,65$ кГц, потужність – 120 ВА)

Склад полімер-мономерної композиції, мас. ч.			$V_p \cdot 10^3$, моль/л·с	«Гранична» конверсія мономера	Час досягнення «граничної конверсії», с
ГЕМА	ПВП	Наповнювач			
10	0	0	0	–	–
7	3	0	22	90	190
7	3	7 ГА	104	94	40
7	3	7 ВЛ	118	96	35
7	3	7 ММТ	166	95	25

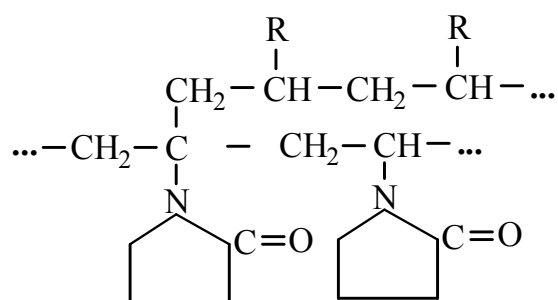
Дослідженнями встановлено, що гомополімеризація ГЕМА в гомогенних умовах не відбувається. У присутності ПВП без ГА композиції полімеризуються з помірною швидкістю. Мінеральні наповнювачі створюють в композиціях гетерогенне середовище, в результаті чого у присутності наповнювача під дією ультразвуку полімеризація відбувається дуже швидко з одночасним спінюванням композиції, що надає додаткові технологічні переваги під час створення технології одержання пористих композитів. Використання ультразвуку дозволяє здійснювати полімеризацію за кімнатних температур, при цьому швидкість полімеризації значно вища, якщо її порівнювати з полімеризацією без УЗ навіть за температури 328 К (рис. 3.9).

Разом з ініціюванням гомополімеризації під дією УЗ, внаслідок процесів, котрі виникають під дією енергії кавітації, що вивільнюється в

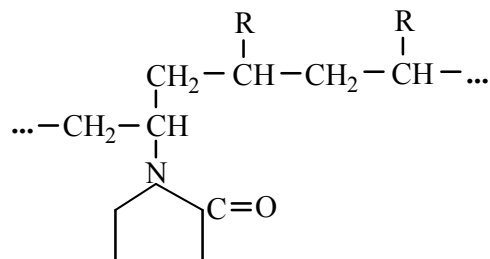
ультразвуковому полі, та комплексоутворення, в полімеризаційній системі можливе утворення макрорадикалів двох типів [196],



які можуть бути причиною утворення прищеплених



та блок-кополімерів такої будови:

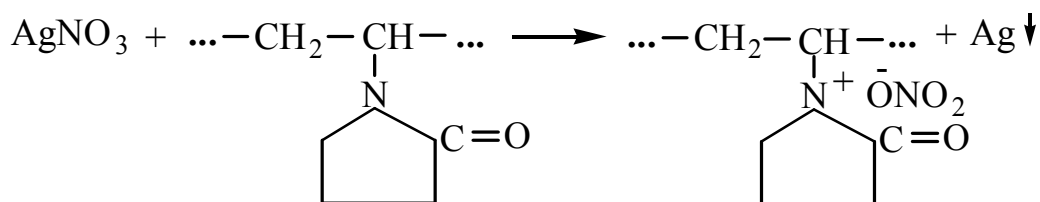


Таким чином, аналіз одержаних результатів дозволяє стверджувати, що полімеризація вінільних мономерів в ультразвуковому полі відбувається за радикальним механізмом. У результаті такої полімеризації вдається досягти значного ступеня перетворення за відносно невеликий час, що дасть змогу суттєво інтенсифікувати процес одержання пористих композитів і збільшити його продуктивність.

3.5. Одержання наночастинок срібла реакцією відновлення з використанням полівінілпіролідону [198, 199]

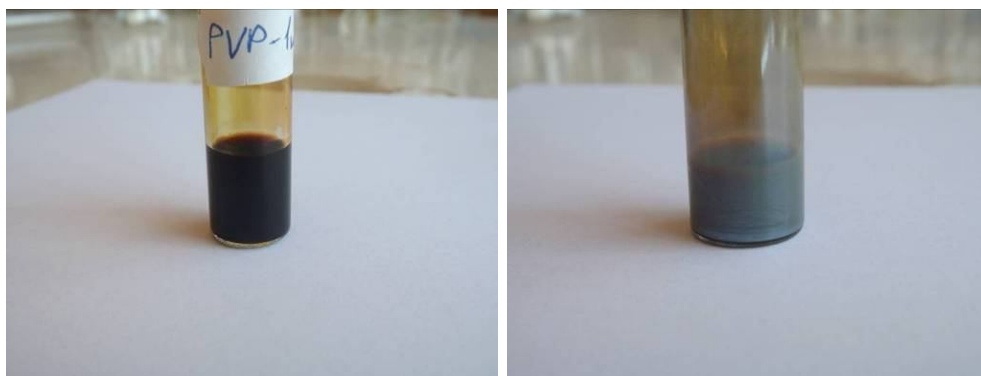
На основі виконаного літературного огляду можна зробити висновок, що полімерні композиційні матеріали ефективно використовуються у медицині. Однак у випадку тривалого перебування композиційних матеріалів в організмі людини чи тварини дуже часто виникають запальні та відторгуючі процеси, що вимагають постійного введення в організм антибіотиків. Одним з ефективних способів вирішення цієї проблеми є розроблення композитів, які містять наночастинок срібла, які, як відомо, мають антибактеріальні та антисептичні властивості [200]. На даний час відомі методи, за якими наночастинок та гідрогелі готують окремо, або коли гідрогель насичують солями аргентуму і витримують у розчині відновника, чи коли наночастинок срібла отримують відновленням аміновмісним метакриловим мономером з подальшою кополімеризацією його з іншими мономерами. Усі ці способи пов'язані або з технологічними проблемами або з проблемою використання токсичних аміновмісних відновників. Передбачається, що використання для здійснення реакції відновлення ПВП, який є одночасно компонентом гідрогелевих композитів, дає змогу усунути ці недоліки. Однак закономірності одержання наночастинок срібла під час такої реакції не досліджені. У зв'язку з цим на першому етапі роботи були досліджені закономірності відновлення срібла з його солей в розчинах ПВП за різної температури, тривалості процесу та природи реагентів-відновників.

Для дослідження закономірностей відновлення срібла третинним нітрогеном полівінілпіролідону реакційну суміш, що складається з водного або водно-спиртового розчину ПВП та солей аргентуму (ацетат, нітрат), перемішували на магнітній мішалці протягом 5 хв і далі витримували без перемішування в темряві. При цьому в реакційній суміші відбувається взаємодія аргентуму нітрату з третинним нітрогеном ПВП за такою схемою [200]:



Розчинений ПВП, у даному випадку, виступає відновником йонів аргентуму, а третинний атом нітрогену – донором електронів.

Якісним підтвердженням одержання наночастинок срібла в розчинах є забарвлення розчинів у кольори від сірого до темно-коричневого залежно від кількості утворених наночастинок, їх розмірів та форми, що свідчить про утворення стабільних колоїдів срібла (рис. 3.13).



а)

б)

Рис.3.13. Фото зразків розчинів з наночастинками срібла.

ПВП:AgNO₃=10:1 мас.ч., ММ_{ПВП}: а) 30 000; б) 10 000.

Такі розчини за звичайних умов не розшаровуються, наночастинки не агрегують, що свідчить про утворення стабільних колоїдів срібла. Для інструментального підтвердження утворення наночастинок срібла у водних дисперсіях була використана ультрафіолетова спектроскопія і трансмісійна електрона мікроскопія

Спектр поглинання водної дисперсії в ультрафіолетовій області має характерний пік в області 430-440 нм (рис. 3.14).

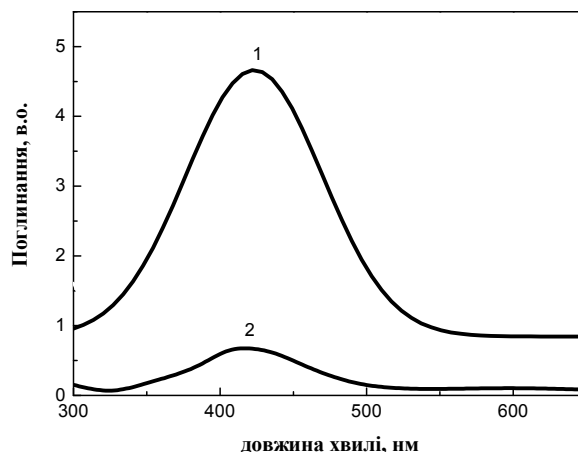


Рис. 3.14. Фрагмент УФ спектрів продуктів взаємодії AgNO_3 з ПВП.

ММ_{ПВП}: 1 – $3 \cdot 10^4$; 2 – $1 \cdot 10^4$.

Даний пік, відповідно до результатів роботи [201], в якій порівнювали спектри поглинання водної дисперсій срібла з ультрафіолетовими спектрами, які були розраховані для кластерної моделі Ag_{12-30} , можна віднести саме до металічного срібла. При цьому максимум поглинання при 440 нм відповідає спектру поглинання металічних частинок срібла діаметром 20-30 нм [202]. Виходячи з інтенсивності одержаних піків УФ-спектрів поглинання можна зробити висновок про те, що ПВП з вищою молекулярною масою є ефективнішим відновником срібла. Крім того, внаслідок кращої стабілізуючої здатності у випадку ПВП з вищою ММ переважна кількість утворених частинок срібла має розміри 20-30 нм, на відміну від ПВП з ММ 10 000, для якого частка таких частинок срібла є незначною.

Підтверджують висновки, зроблені на підставі результатів УФ спектроскопії, мікрофотографії, одержані з використанням просвічувальної електронної мікроскопії (рис. 3.15). Як бачимо, розміри частинок срібла є близькими до очікуваних, крім того, результати електронно-мікроскопічних досліджень показують, що у випадку використання аргентуму нітрату утворені наночастинки срібла мають псевдосферичну форму і переважно одержуються у вигляді трикутних призм і багатогранників різного розміру (рис. 3.15 а). Під час

відновлення срібла з аргентуму ацетату утворені наночастинки мають переважно сферичну форму (рис. 3.15 б).

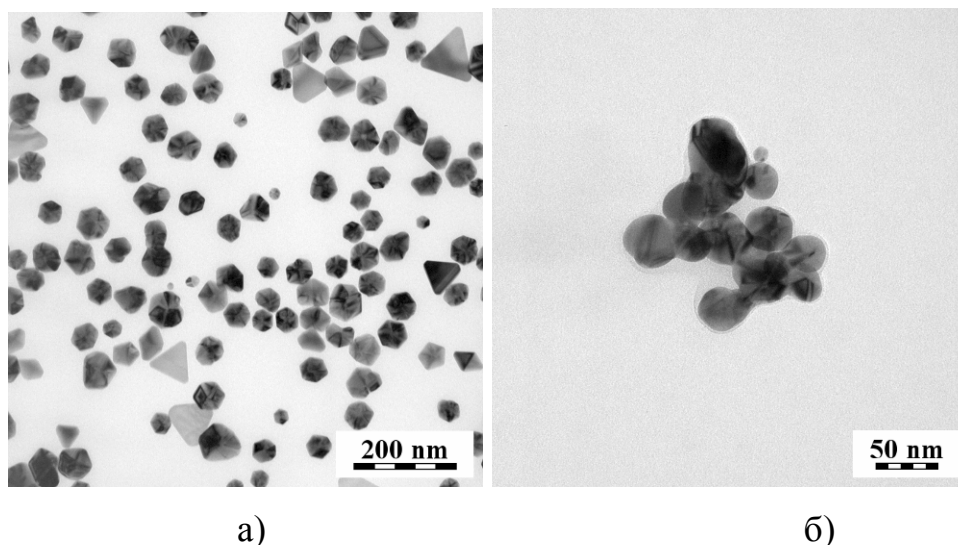


Рис. 3.15. ТЕМ фотографії колоїду з наночастинками срібла, отриманих з аргентуму нітрату (а) і аргентуму ацетату (б) у водно-спиротовому розчині ПВП.

$[AgNO_3]:[ПВП]:[H_2O] = 1:10:10$ мас.ч., $M_{ПВП} = 1 \cdot 10^4$, $T = 348$ К,
тривалість реакції 1 год

Відомо, що біологічні, хімічні, термодинамічні та електричні властивості наносистем срібла залежать від їх розмірних характеристик. Для повної характеристики нанорозмірної системи, крім безпосередньо розміру частинок, необхідно володіти інформацією і про їх розподілення за величиною (полідисперсністю). Таким чином, контроль морфології, розмірів і полідисперсності частинок є важливим технічним завданням.

Як було показано вище, безпосередній вплив на розмір та форму наночастинок срібла має хімічна природа реагентів та умови їх синтезу. Очевидно, що дані чинники також матимуть значний вплив і на полідисперсність одержаних наночастинок срібла.

Результати досліджень впливу молекулярної маси ПВП на гранулометричний склад одержаних частинок срібла, графічно подані у вигляді кривих розподілу, які показують частку окремих фракцій в матеріалі (рис. 3.16).

На графічних залежностях певна фракція частинок срібла представлена значенням, що відповідає середньому діаметру частинок у ній.

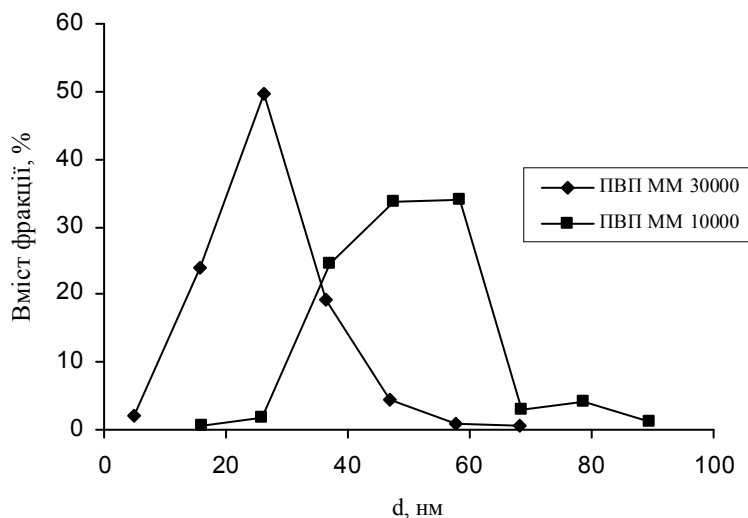


Рис. 3.16. Гранулометричні криві наночастинок срібла залежно від молекулярної маси ПВП

Як бачимо, частинки більшого діаметра формуються у випадку використання ПВП з молекулярною масою 10 000, також для даних частинок срібла характерним є широкий розподіл за розмірами. Використання ПВП з молекулярною масою 30 000 позначається на зміщенні кривої розподілу в область менших розмірів, крім того спостерігається вужчий розподіл за розмірами. Такий вплив молекулярної маси ПВП на гранулометричний склад частинок срібла можна пояснити тим, що у випадку використання ПВП з більшою молекулярною масою він, крім відновника наночастинок срібла, відіграє і роль стабілізатора, який створює структурно-механічний бар'єр, що запобігає агрегації частинок та сприяє їхній кращій стабілізації.

Досліджуючи вплив співвідношення полімер: AgNO_3 на полідисперсність одержаних частинок, можна стверджувати, що частинки малих розмірів, проте з широким розподіленням за розмірами, утворюються за співвідношень $\text{ПВП}:\text{AgNO}_3 > 20:1$ мас.ч. Зі зменшенням цього співвідношення стабілізація утворених наночастинок послаблюється, що призводить до зміни форми частинок срібла внаслідок їхнього подальшого росту на незахищених

полімером ділянках поверхні. Крім того, може відбуватись агрегація декількох частинок і утворення нанокристалів з розміром декілька сотень нанометрів (рис. 3.17).

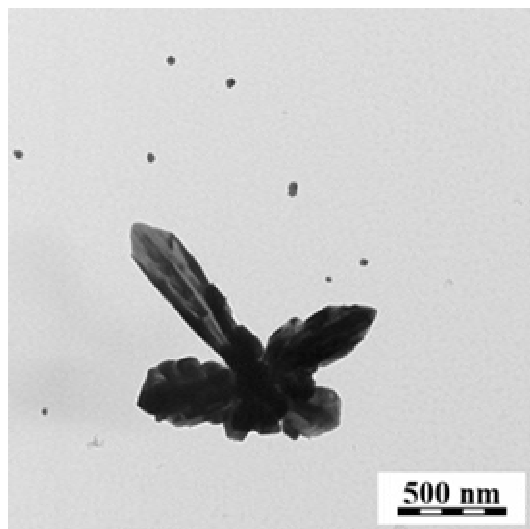


Рис 3.17. ТЕМ фотографії наночастинок і нанокристалу срібла.

$$[\text{AgNO}_3]:[\text{ПВП}] = 5:10 \text{ мас.ч.};$$

$$M_{\text{ПВП}} = 3 \cdot 10^4$$

Ще одним фактором, який впливає на процес формування наночастинок срібла, є використання різних за природою розчинників. Зокрема, використовуючи водні і водно-етанольні розчини ПВП вдалося одержати наночастинок, що характеризуються різними розмірними характеристиками (рис. 3.18).

Використання водно-етанольних розчинів ПВП дозволяє одержати наночастинок срібла зі значно меншими розмірами, порівняно з частинками, що одержані з водних розчинів.

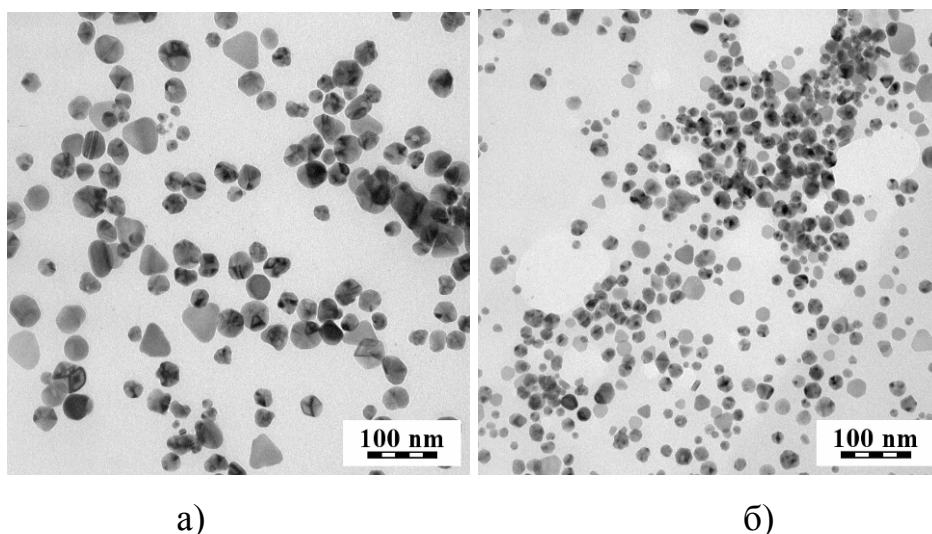


Рис. 3.18. ТЕМ фотографії наночастинок срібла, отриманих:

а – у воді; б – у водно-етанольній суміші. $T=333 \text{ K}$

Вплив температури, природи середовища, полімерної матриці і солей аргентуму, а також співвідношення реагентів на процес одержання наночастинок срібла показують результати наведені в табл. 3.5. Температуру і співвідношення реагентів вибирали, виходячи з умов полімеризації та очікуваного складу композиції. Процес характеризували середнім, мінімальним і максимальним розміром одержаних частинок та ступенем завершеності реакції через 1 год.

Таблиця 3.5

Вплив умов одержання на ступінь завершеності реакції відновлення (X) та розмір наночастинок срібла

(тривалість реакції 1 год., $Z = [\text{ПМ}]:[\text{AgNO}_3]$, мас.ч.)

№ з/п	Умови одержання наночастинок				X, %	Середній діаметр, нм	Розмір, нм	
	розчинник	T, К	полімерна матриця (ПМ)	Z, мас.ч.			мін.	макс.
1	H ₂ O	313	ПВП	40	76	7,9	4,1	16,9
2	етанол	313	ПВП	40	78	6,5	4,2	15,8
3	етанол +H ₂ O	313	ПВП	40	82/87	7,1/4,2*	4,5/3,9	18,4/4,5
4	етанол +H ₂ O	323	ПВП	40	93	10,3	4,0	25,0
5	етанол +H ₂ O	333	ПВП	40	95	13,8	4,0	50,0
6	етанол +H ₂ O	313	ПВП	30	79	9,4	6,7	14,4
7	етанол +H ₂ O	313	ПВП	20	78	10,8	7,9	18,1
8	етанол +H ₂ O	313	ПВП	5	69	31,7	8,7	300
9	етанол +H ₂ O	313	ПВС+ПВП(1:1)	40	80	6,6	3,8	9,9
10	H ₂ O	313	ПВС	40	0	–	–	–
11	H ₂ O	343	ПВС	40	17	6,6	3,8	9,9

*у знаменнику – для аргентуму ацетату.

Порівнюючи вплив природи солі аргентуму на ступінь завершеності реакції і розмір одержаних частинок срібла за температури 313 К можна

стверджувати, що аргентуму ацетат є реакційно здатнішим порівняно з аргентуму нітратом (п.3, табл. 3.5), що добре узгоджується з результатами досліджень [203], в яких як відновники авторами були використані розчини ДМСО та ДМФА.

Зростання температури у випадку водно-етанольних розчинів найбільше позначається на розмірі одержаних частинок і ступені завершеності реакції. Збільшення як середнього, так і особливо максимального розміру частинок зі збільшенням температури, очевидно, можна пояснити більшим виходом продукту, що при однаковому співвідношенні полімер:сіль призводить до того, що адсорбована оболонка полімеру на утворених частинках срібла є недостатньою для їх стеричної стабілізації. Збільшення розміру частинок зі зменшенням співвідношення полімер:сіль з 40 до 5 підтверджує, що оболонка, сформована макромолекулами полівінілпіролідону, є нещільною і не здатна обмежити ріст, коагуляцію і агрегацію частинок.

У випадку використання як полімерної матриці полівінілового спирту за температури 313 К формування частинок срібла не відбувається, що є додатковим підтвердженням участі третинного атому нітрогену ПВП в реакції відновлення срібла. За температури 343 К у водному розчині ПВС внаслідок термолізу відновлюється лише незначна кількість срібла. Використання як полімерної матриці еквімольної суміші ПВС з ПВП (1:1) практично не впливає на кількісний вихід наночастинок срібла, однак покращує їх стабілізацію (утворюються частинки меншого розміру і з меншим відхилення між максимальним і мінімальним розмірами частинок).

Наночастинки срібла, одержані з ацетату, в порівнянні з частинками, які одержані з аргентуму нітрату, характеризуються значно меншою полідисперсністю та розмірами. Таку особливість можна пояснити тим, що в процесі відновлення срібла в розчині накопичуються продукти реакції, які адсорбуючись на поверхні утворених наночастинок срібла виступають додатковими стабілізаторами внаслідок електростатичних сил відштовхування

між частинками, що поряд з стеричним ефектом, який створює ПВП, дає змогу одержати частинки значно меншого розміру і полідисперсністю.

Таким чином, зміною температури, підбором природи реагентів і середовища можна направлено змінювати розміри наночастинок срібла.

На основі виконаних досліджень як базову полімер-мономерну композицію для матеріалів біомедичного призначення можна рекомендувати композицію складу ГЕМА:ПВП:ПБ = 7:3:1 мас. ч. Дана композиція відзначається високою реакційною здатністю, найменшим вмістом залишкового мономеру і дозволяє вводити в свій склад значні кількості мінерального наповнювача. Для надання антибактеріальних та антисептичних властивостей даній композиції доцільно використовувати AgNO_3 .

Висновки до розділу 3

1. Вперше досліджено закономірності полімеризації композицій (мет)акрилових естерів гліколів з полівінілпіролідом у присутності мінеральних дрібнодисперсних наповнювачів. Встановлено, що композиції, які містять як метакриловий естер гліцидилметакрилат полімеризуються зі значно більшою швидкістю порівняно з композиціями, що містять гідроксилвмісний ГЕМА.

2. Мінеральний наповнювач гідроксіапатит (ГА) у кількостях до 70 мас. % від мономер-полімерної композиції мало впливає на швидкість полімеризації на початкових та середніх стадіях процесу. Композиції, які містять понад 70 мас. % ГА, полімеризуються з меншою швидкістю ніж композиції без наповнювача. У ряду досліджених наповнювачів гідроксіапатит-воластоніт-монтморилоніт найвища реакційна здатність у композицій з монтморилонітом.

3. Солі аргентуму понижують швидкість полімеризації, для якої характерна поява індукційного періоду, що пов'язано з інгібуючою дією солей аргентуму під час полімеризації. Запропонований хімізм реакції полімеризації ГЕМА у

присутності ПВП та монтморилоніту, яка, залежно від умов, може перебігати як за радикальним, так і за йонним механізми.

4. Вперше досліджено полімеризацію наповнених композицій на основі ГЕМА-ПВП під дією ультразвуку. Встановлено, що використання ультразвуку за кімнатної температури дає змогу досягнути значного ступеня перетворення мономера в полімер (більше 94 %) за відносно невеликий проміжок часу, що дає змогу суттєво інтенсифікувати процес одержання пористих композитів і збільшити його продуктивність.

5. Досліджено закономірності та запропоновано хімізм реакції одержання наночастинок срібла відновленням срібла з його солей третинним нітрогеном полівінілпіролідону.

6. Методами УФ спектроскопії, трансмісійної електронної мікроскопії та рентгеноструктурного аналізу підтверджено утворення наночастинок срібла в розчинах ПВП та композитах на його основі. Встановлено вплив температури та природи середовища на розмір наночастинок та їх полідисперсність. З підвищенням температури та зменшенням вмісту ПВП розмір частинок збільшується. Останнє свідчить, що ПВП, окрім як відновник, є і стабілізатором наночастинок срібла.

РОЗДІЛ 4

ДОСЛІДЖЕННЯ СКЛАДУ, СТРУКТУРИ ТА ВЛАСТИВОСТЕЙ ПОРИСТИХ КОМПОЗИТІВ НА ОСНОВІ КОПОЛІМЕРІВ ПВП

4.1. Дослідження складу наповнених кополімерів ГЕМА-ПВП

Технологічні та експлуатаційні властивості кополімерів значною мірою залежать від їхньої будови. Під будовою перш за все розуміють структуру кополімеру, яка характеризується хімічним складом, довжиною і природою блоків або прищеплених ланцюгів, а також числом таких блоків або прищеплень у макромолекулі.

На підставі виконаних кінетичних досліджень полімеризації композицій ГЕМА з ПВП (розділ 3) запропонований хімізм реакції полімеризації з утворенням прищеплених кополімерів ПВП, що було підтверджено результатами ІЧ спектроскопії (див. п. 3.3).

Для додаткового підтвердження прищеплення ГЕМА до ПВП під час тверднення композиту були виконані термогравіметричний (ТГ) та диференціальний термічний (ДТА) аналізи кополімеру на основі композиції ГЕМА:ПВП:ГА = 70:30:70 мас.ч. та суміші поліГЕМА+ПВП+ГА такого ж співвідношення. Дослідження здійснювали згідно методики 2.2.17. Результати досліджень подані графічно на рис. 4.1, 4.2.

На підставі аналізу результатів термогравіметричного аналізу суміші (рис. 4.1), можна зробити висновок, що втрата маси зразка починається за температури близько 150...160 °С, тоді як кополімер починає втрачати масу лише після 185...190 °С. За температури 450 °С композит та суміш полімерів з ГА втрачають більше половини своєї маси, що корелює зі складом досліджуваних зразків, у яких вміст неорганічної складової (ГА), яка за цієї температури не зазнає змін, складає більше 40 мас. %.

На кривій ДТА суміші (рис. 4.2) спостерігається пік екзотермічного ефекту, який починається при 160 °С і досягає максимуму на ділянці близько 205...210 °С. Після екзотермічного ефекту спостерігаємо ендоефект за

температури 250...290 °C, а в інтервалі температур 320...410 °C знову спостерігаємо екзотермічний ефект.

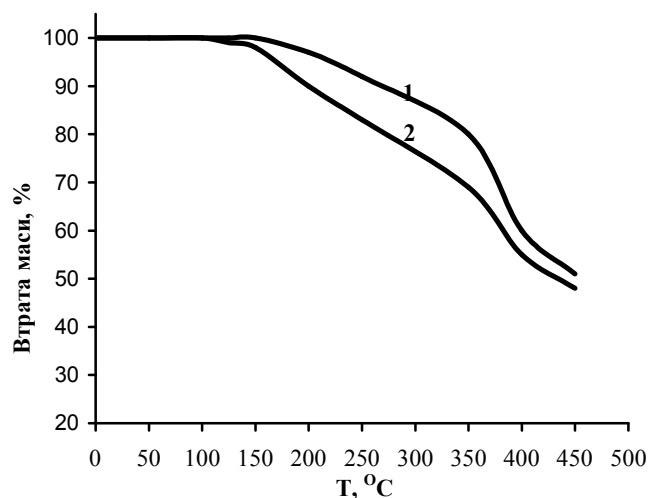


Рис. 4.1. Криві термогравіметричного аналізу композитів на основі:

1 – ПВП-пр-поліГЕМА+ГА; 2 – суміш поліГЕМА+ПВП+ГА

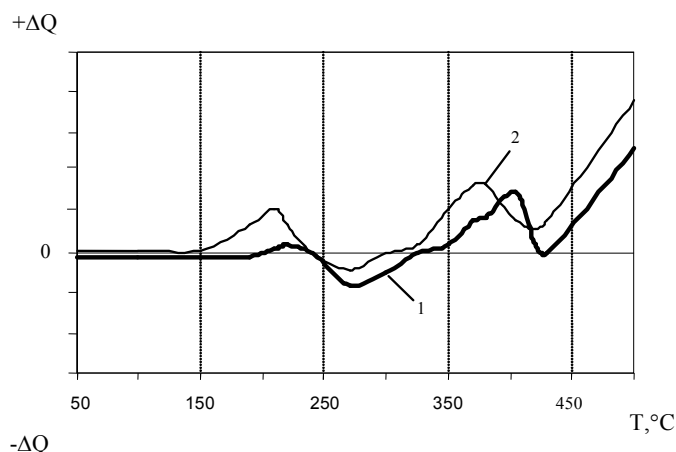


Рис.4.2. Криві диференційно-термічного аналізу композитів на основі:

1 – ПВП-пр-поліГЕМА+ГА; 2 – суміш поліГЕМА+ПВП+ГА

Виділення тепла за температури 170°C, очевидно, спричинено початком термоокиснення слабо зв'язаних з макромолекулою груп, що супроводжується подальшою деструкцією з виділенням летких [204]. Ендотермічний ефект пов'язаний з теплотою, яка витрачається на часткове розм'якшення полімеру. Термоокиснення полімеру за температури 170...240 °C відбувається за третинним гідрогеном ПВП, який найслабше зв'язаний з макромолекулярними

ланцюгами внаслідок відтягування електронної густини на атом нітрогену [205].

На кривій ДТА композиту, на основі кополімеру, екзоефект в температурному інтервалі 170...240 °С виражений значно слабше, що вказує на те, що композит окиснюється повільніше, ніж суміш. Зміщення інтервалу екзотермічного ефекту на кривій ДТА в область високих температур може бути викликане його більшою термічною стійкістю, що, в свою чергу, можна пояснити меншою кількістю атомів третинного гідрогену в макромолекулах ПВП, який входить до складу прищепленого кополімеру, порівняно з їх кількістю в суміші.

Таким чином, результати ТГ та ДТА разом з даними ІЧ спектроскопічних досліджень підтверджують раніше запропонований хімізм реакції (розділ 3) з утворенням прищепленого кополімеру.

Склад кополімеру, який визначається співвідношенням ланок метакрилового мономера і макроланцюгів ПВП та природа мономера значно впливатимуть на властивості кополімерів. Тому в роботі необхідно було дослідити вплив природи і кількості наповнювача, солей аргентуму, складу вихідної мономер-полімерної композиції та температури на параметри прищеплення (ефективність прищеплення f та ступінь прищеплення P) та склад кополімерів. Дослідження здійснювали за методикою 2.2.6. Одержані результати подані в табл. 4.1...4.3.

Таблиця 4.1

Залежність параметрів прищеплення та складу кополімерів від складу вихідної мономер-полімерної композиції
($T = 348 \text{ K}$, вміст воластоніту 70 мас.ч.)

Співвідношення ГЕМА : ПВП, мас.ч.	f , %	P , %	Склад кополімеру, %	
			поліГЕМА	ПВП
90 : 10	88,3	5,2	94,8	5,2
80 : 20	74,7	8,9	91,1	8,9
70 : 30	75,1	10,2	89,8	10,2

У випадку використання як наповнювача монтморилоніту, ефективність прищеплення значно менше залежить від початкового вмісту в композиції ПВП (табл. 4.2). У цей же час ступінь прищеплення, який характеризує відношення маси прищепленого ПВП до маси утвореного кополімеру, суттєво залежить від початкового вмісту ПВП в композиції, а значить і склад кополімеру в даному випадку визначається вмістом початкової кількості ПВП.

Таблиця 4.2

Залежність параметрів прищеплення та складу кополімерів від складу вихідної мономер-полімерної композиції
($T = 348 \text{ K}$, вміст монтморилоніту 70 мас.ч.)

Співвідношення ГЕМА : ПВП, мас.ч.	$f, \%$	$P, \%$	Склад кополімеру, %	
			поліГЕМА	ПВП
90 : 10	98,7	5,7	94,3	5,7
80 : 20	97,9	11,6	88,4	11,6
70 : 30	89,7	15,8	84,2	15,8

Подібна залежність, як і у випадку монтморилоніту, спостерігається і при використанні гідроксіапатиту – ефективність прищеплення зі збільшенням кількості ПВП зменшується, а ступінь прищеплення зростає (табл. 4.3). Однак, необхідно відмітити значно нижчу ефективність прищеплення порівняно з іншими наповнювачами і меншу залежність ступеня прищеплення від початкового вмісту ПВП порівняно з монтморилонітом.

Таблиця 4.3

Залежність параметрів прищеплення від складу композиції і температури
($T = 348 \text{ K}$, вміст гідроксіапатиту 70 мас.ч.)

Співвідношення ГЕМА : ПВП, мас.ч.	$f, \%$	$P, \%$	Склад кополімеру, %	
			поліГЕМА	ПВП
90 : 10	66,6	3,9	96,1	3,9
80 : 20	58,7	6,9	93,1	6,9
70 : 30	42,5	7,5	92,5	7,5

Значно більшу різницю у впливі початкового вмісту ПВП в композиції на ефективність прищеплення, у випадку використання як наповнювача монтморилоніту порівняно з воластонітом та гідроксіапатитом, можна пояснити різними механізмами полімеризації – у випадку використання монтморилоніту полімеризація відбувається як за радикальним, так і за йонним механізмом.

Підвищення температури одержання наповнених гідроксіапатитом композитів (табл. 4.4) позначається на збільшенні як ступеня, так і ефективності прищеплення ПВП, що зумовлено, на нашу думку, збільшенням частки реакції прищеплення порівняно з гомополімеризацією ГЕМА під час полімеризації зі збільшенням температури.

Таблиця 4.4

Вплив температури і складу композиції на параметри прищеплення
(вміст гідроксіапатиту 70 мас.ч.)

Співвідношення ГЕМА : ПВП, мас.ч.	f,%	Р,%	Склад кополімеру, %		f,%	Р,%	Склад кополімеру, %	
			поліГЕМА	ПВП			поліГЕМА	ПВП
	328 К					338 К		
90 : 10	52,6	3,1	96,9	3,1	61,4	3,6	96,4	3,6
80 : 20	—	—	—	—	40,1	4,8	95,2	4,8
70 : 30	29,7	5,1	94,9	5,1	29,0	5,1	94,8	5,2

Структура утворених кополімерів, окрім як від співвідношення ГЕМА:ПВП, також залежить від кількості мінерального наповнювача у вихідній композиції (табл. 4.5).

Як бачимо, зі збільшенням вмісту наповнювача у композиції зменшується як ефективність, так і ступінь прищеплення. Кількість ПВП, що увійшов до складу кополімеру, зменшується більш ніж удвічі при зростанні кількості наповнювача з 25 мас.ч. до 100 мас.ч.

Таблиця 4.5

Залежність параметрів прищеплення від складу композиції
(наповнювач гідроксіапатит) $T = 348\text{ K}$

Співвідношення ГЕМА : ПВП:ГА, мас.ч.	f, %	P, %	Склад кополімеру, %	
			поліГЕМА	ПВП
70 : 30 : 25	49,8	11,9	88,1	11,9
70 : 30 : 50	37,5	7,5	92,5	7,5
70 : 30 : 70	42,5	7,5	92,5	7,5
70 : 30 : 100	32,5	4,9	95,1	4,9

Вплив кількості аргентуму нітрату на ефективність та ступінь прищеплення композитів з різними мінеральними наповнювачами подано в таблиці 4.6.

Таблиця 4.6

Залежність параметрів прищеплення та складу кополімерів від природи наповнювача та вмісту AgNO_3
(ГЕМА:ПВП:наповнювач = 70:30:70 мас.ч. $T=348\text{ K}$)

Наповнювач	Вміст AgNO_3 , %	f, %	P, %	Склад кополімеру, %	
				поліГЕМА	ПВП
ГА	1,5	73,8	13,1	86,9	13,1
ВЛ		70,3	12,4	87,6	12,4
ММТ		95,1	16,8	83,2	16,8
ГА	5	72,3	12,7	87,3	12,7
ВЛ		69,5	12,2	87,8	12,2
ММТ		93,6	16,5	83,5	16,5

У присутності 1,5 % AgNO_3 ефективність та ступінь прищеплення ПВП суттєво зростають (з 42,5 % без вмісту срібла до 73,4 %). Подальше збільшення вмісту солей до 5 % уже мало змінює ці показники (табл. 4.6). Значно менше

виражене зростання параметрів прищеплення для композицій з монтморилонітом. У випадку використання як наповнювача воластоніту спостерігається протилежна залежність – після додавання аргентуму нітрату ефективність прищеплення незначно знижується. При цьому, як для монтморилоніту, так і для воластоніту, на відміну від гідроксіапатиту, вплив кількості аргентуму нітрату мало впливає на параметри прищеплення.

Враховуючи високі значення ефективності прищеплення ПВП для композитів, де як наповнювачі використано монтморилоніт та воластоніт, можна стверджувати, що у випадку використання даних наповнювачів механізм взаємодії «мінеральний наповнювач-полімерна матриця» під впливом AgNO_3 не змінюється. У випадку використання як наповнювача гідроксіапатиту, введення в композицію AgNO_3 змінює взаємодії, які існують між наповнювачем і полімерною матрицею, що підвищує ефективність реакції прищеплення. Оскільки структура гідроксіапатиту характеризується наявністю гідроксильних груп, які можуть утворювати водневі зв'язки з третинним нітрогеном ПВП, введення в таку систему йонів аргентуму руйнуватиме водневі зв'язки, таким чином звільняючи третинний атом нітрогену, який утворює комплекс з перенесенням заряду з вінільним мономером і який ефективно впливає на швидкість полімеризації та параметри прищеплення [206].

З метою дослідження можливості полімеризації за помірних температур, а також для інтенсифікації процесу, було проведено дослідження полімеризації розроблених композицій під впливом ультразвуку (див. розділ 3), що дозволили здійснити полімеризацію за кімнатних температур з високою швидкістю полімеризації. Окрім впливу на швидкість полімеризації використання ультразвуку позначається і на ефективності прищеплення ПВП (табл. 4.7).

Як бачимо, під дією обробки вихідної композиції ультразвуком ступінь і ефективність прищеплення зростають, при чому у випадку використання як наповнювача гідроксіапатиту, відбувається значне зростання параметрів прищеплення (ефективність прищеплення - з 42,5 до 83,0 %, ступінь прищеплення - з 7,5 до 14,7 %).

Таблиця 4.7

Залежність параметрів прищеплення від природи наповнювачів після
оброблення ультразвуком

($T = 348 \text{ K}$, ГЕМА:ПВП:наповнювач = 70:30:70 мас.ч.,
частота коливань - $22 \pm 1,65 \text{ кГц}$, потужність – 120 ВА)

Наповнювач	f, %	P, %	Склад кополімеру, %	
			поліГЕМА	ПВП
Гідроксіапатит*	83,0/42,5	14,7/7,5	85,3/92,5	14,7/7,5
Воластоніт	48,0	8,5	91,5	8,5
Монтморилоніт	93,1	16,5	83,5	16,5

* у знаменнику без оброблення УЗ

Таким чином, стадію обробки композицій ультразвуком можна рекомендувати не лише для інтенсифікації полімеризації, але й для регулювання складу кополімерів, а, отже, і властивостей композитів на їхній основі.

4.2. Дослідження морфології та структури срібловмісних композитів

З метою вивчення структури та топології поверхні одержаних зразків були виконані дослідження з використанням скануючого електронного мікроскопу (рис. 4.3).

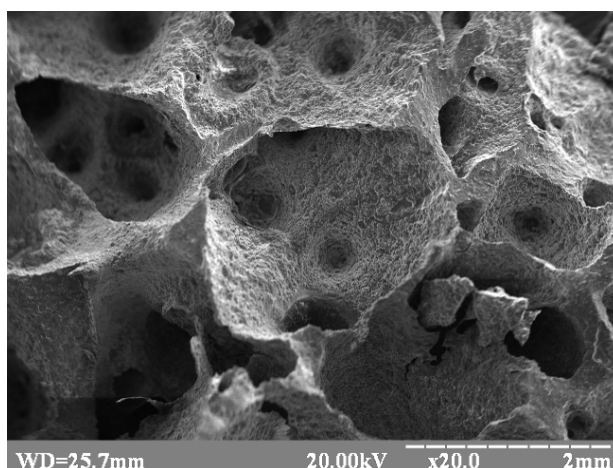
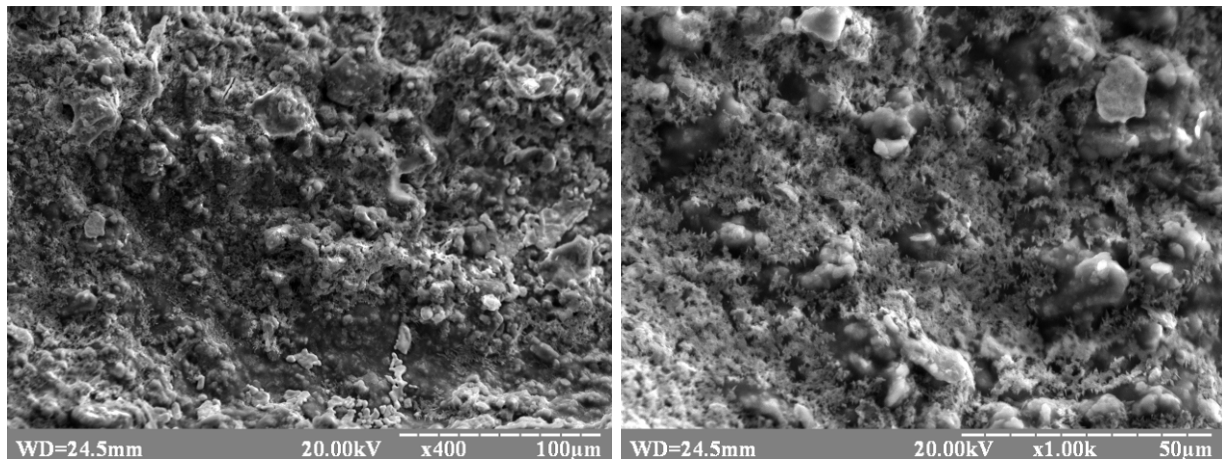


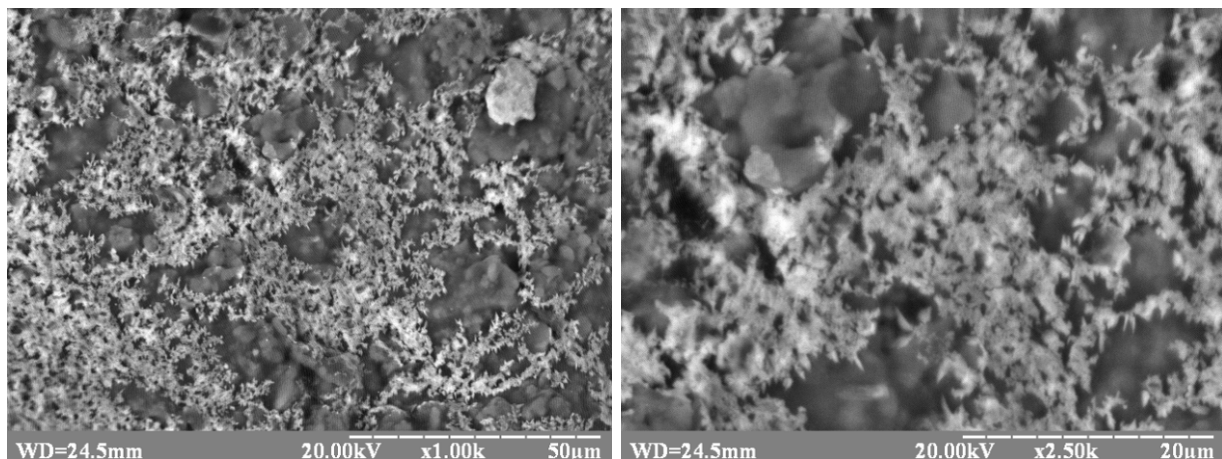
Рис.4.3. Мікрофотографії поверхні композиту
складу ГЕМА:ПВП:ММТ=7:3:7 мас.ч. [ПБ]=1мас. %, $[\text{AgNO}_3] = 20 \text{ мас. \%}$.
[Циклопентан] = 10 мас. %, [ПЕГ-1500] = 20 мас. %.

Даний зразок композиту характеризується розвинутою поверхнею з наявністю мікро- та макропор, поверхня яких покрита наповнювачем (рис. 4.3).



а)

б)



в)

г)

Рис.4.4. Мікрофотографії поверхні композиту (склад див. підпис до рис.4.3).

а, б – топологічне зображення; в, г – композиційне зображення.

Монтморилоніт (рис. 4.4), який у великій кількості знаходиться на поверхні пор, утворює кристалічні структури, які можна ідентифікувати на топологічному зображенні. Сканування поверхні у режимі COMPO (композиційне), яке дозволяє вивчати фазовий контраст, при якому кожна фаза зразка дає яскравість, пропорційну до її середнього атомного номера, дозволило встановити, що поверхня характеризується наявністю елементів з вищим атомним номером, порівняно з карбоном. Встановлений якісний склад поверхні з використанням енергодисперсійного аналізу (рис. 4.5) показав, що яскраві

області композиційного зображення складаються з таких елементів, як Si, Al, N, які входять до складу мінерального наповнювача, та Ag.

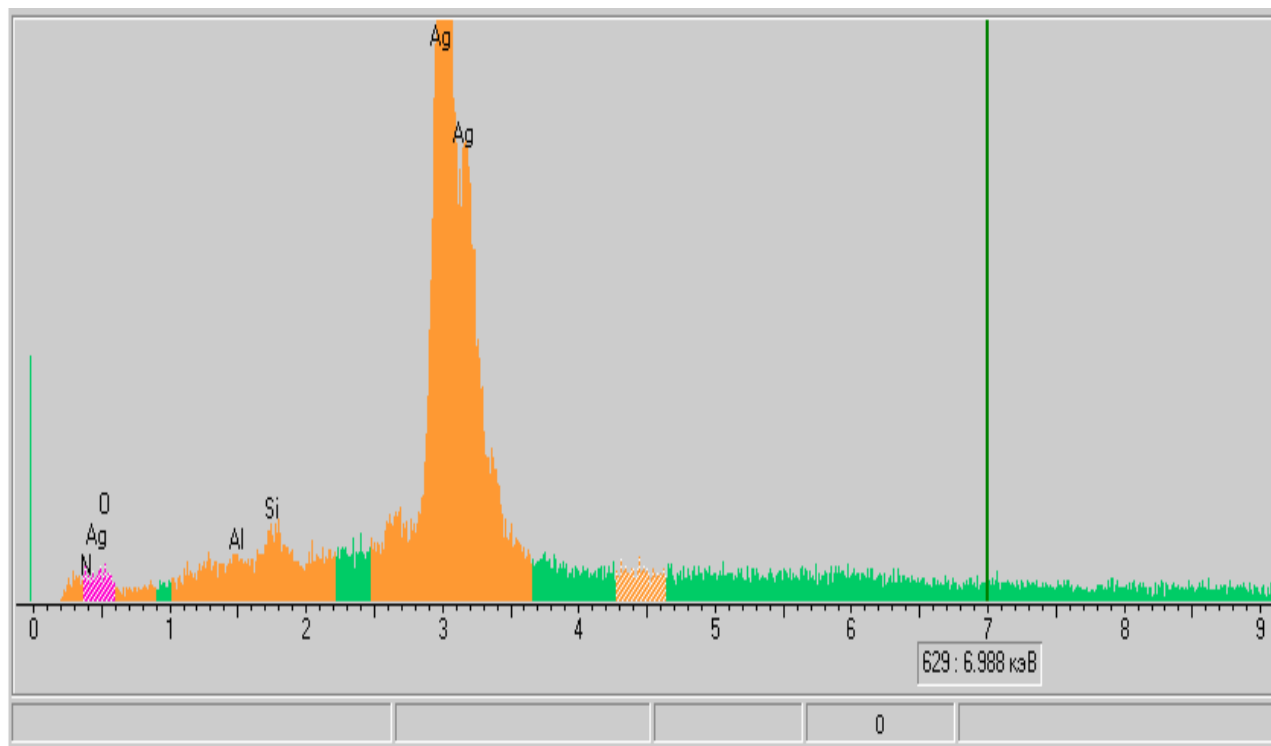


Рис. 4.5. Спектр характеристичного випромінювання поверхні, зображеного на рис. 4.4 (г)

Срібло, лінії якого присутні на спектрі характеристичного випромінювання поверхні, очевидно, можна ідентифікувати з металічним сріблом, яке утворюється в результаті його відновлення з AgNO_3 .

Подібні результати були одержані і для композиції з вмістом аргентуму нітрату 5 % (рис. 4.6).

Області, які в режимі COMPO є яскравішими, згідно енергодисперсійного аналізу, відзначаються меншою величиною піку, що відповідає карбону (полімерна матриця).

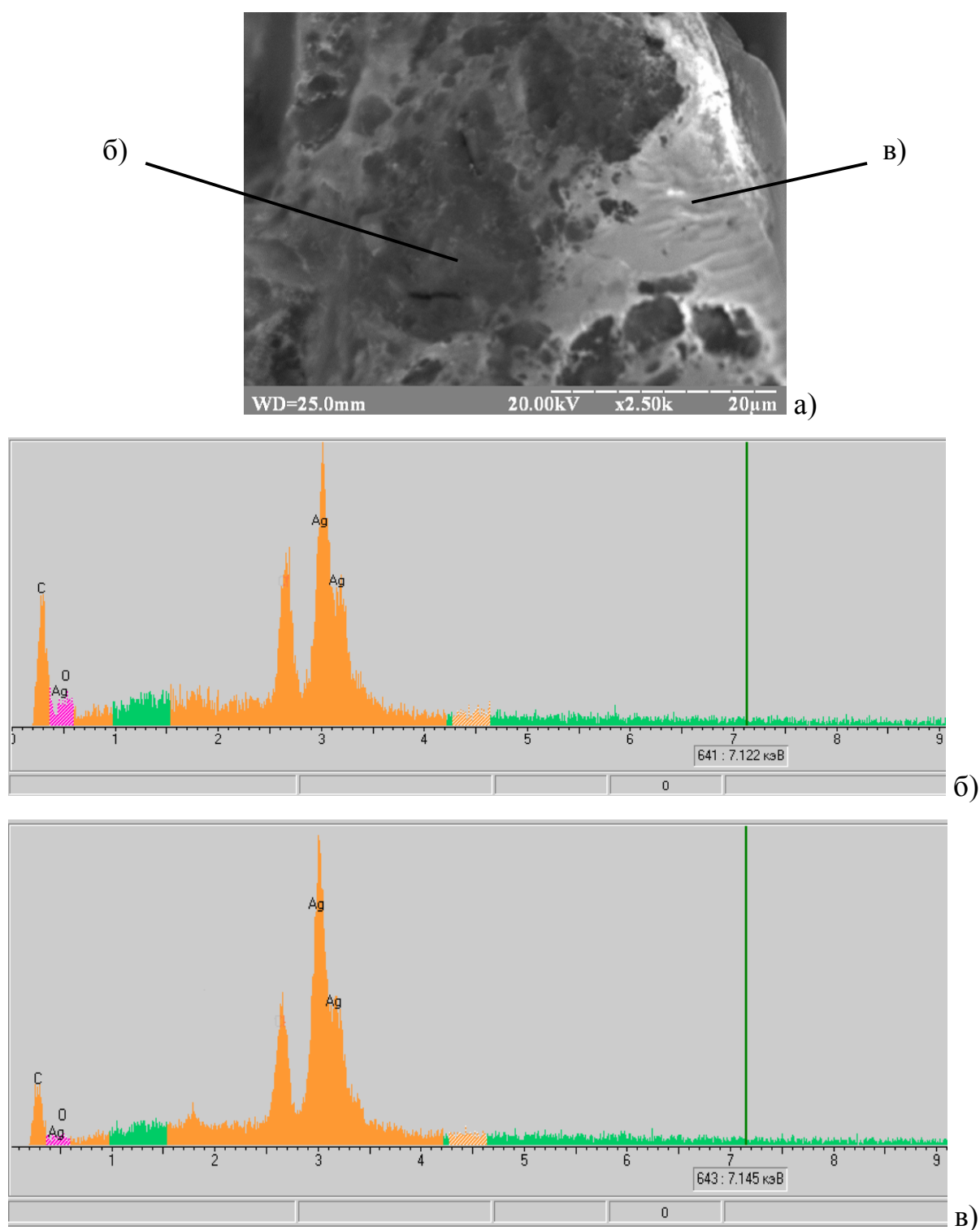
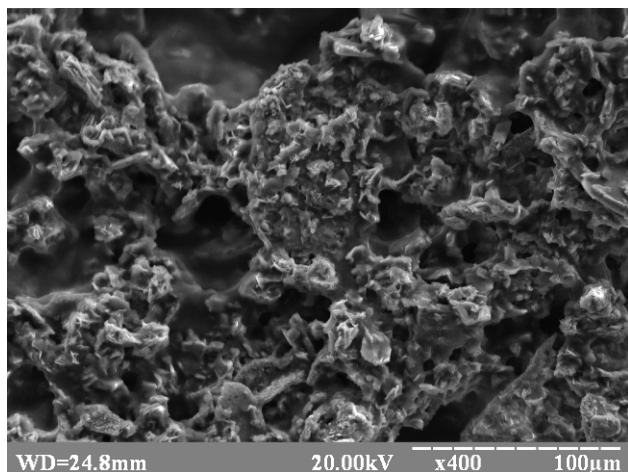
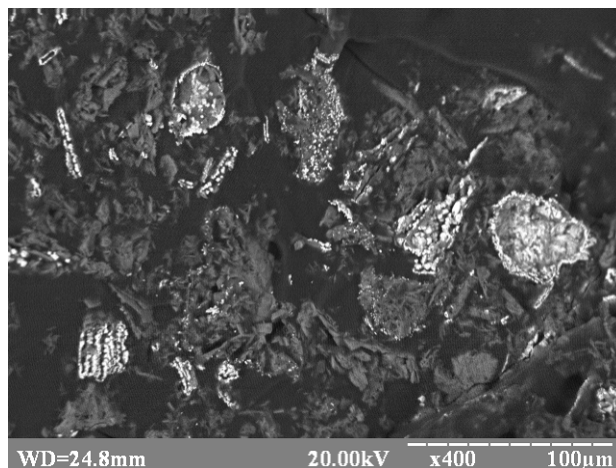


Рис. 4.6. Мікрофотографії поверхні (а) та спектр характеристичного випромінювання поверхні (б,в) композиту складу ГЕМА:ПВП:ММТ = =7:3:7 мас.ч. Вміст ПБ 1 мас. %, пороутворювача –10 мас. %, AgNO_3 – 5 мас. %.

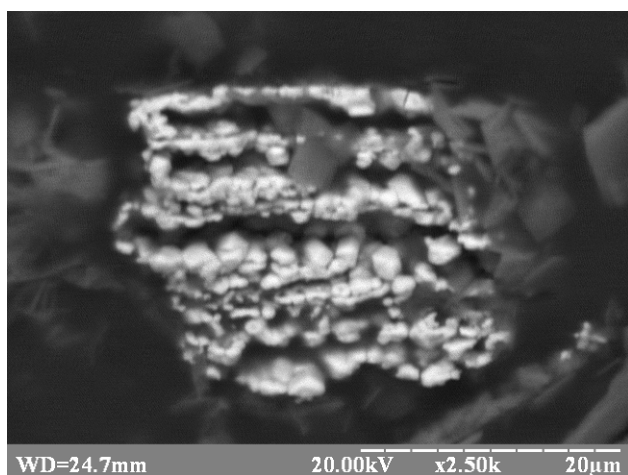
У випадку використання як наповнювача гідроксіапатиту утворюється пориста структура, яка характеризується значно меншим розміром мікропор, а також певними особливостями формування срібловмісних структур (рис. 4.7).



а)



б)



в)

Рис.4.7. Мікрофотографії
поверхні композиту складу
ГЕМА:ПВП:ГА = 7:3:7 мас.ч.

Вміст ПБ – 1 мас. %,
пороутворювача –10 мас. %,
ПЕГ-1500 – 20%. AgNO_3 – 20%.
а – топологічне зображення;
б, в – композиційне зображення.

Як бачимо з рисунків, зроблених в режимі СОМРО, пори переважно утворюються в місцях з високою концентрацією наповнювача. Характерною особливістю даного композиту є відсутність відновлення срібла поза межами пор. Усі найяскравіші ділянки композиційного зображення є поверхнями пор, спектр характеристичного випромінювання поверхні яких зображено на рис. 4.8. Окрім лінії срібла, на характеристичному спектрі також присутня лінія фосфору, який є елементом, що входить в структуру гідроксіапатиту.

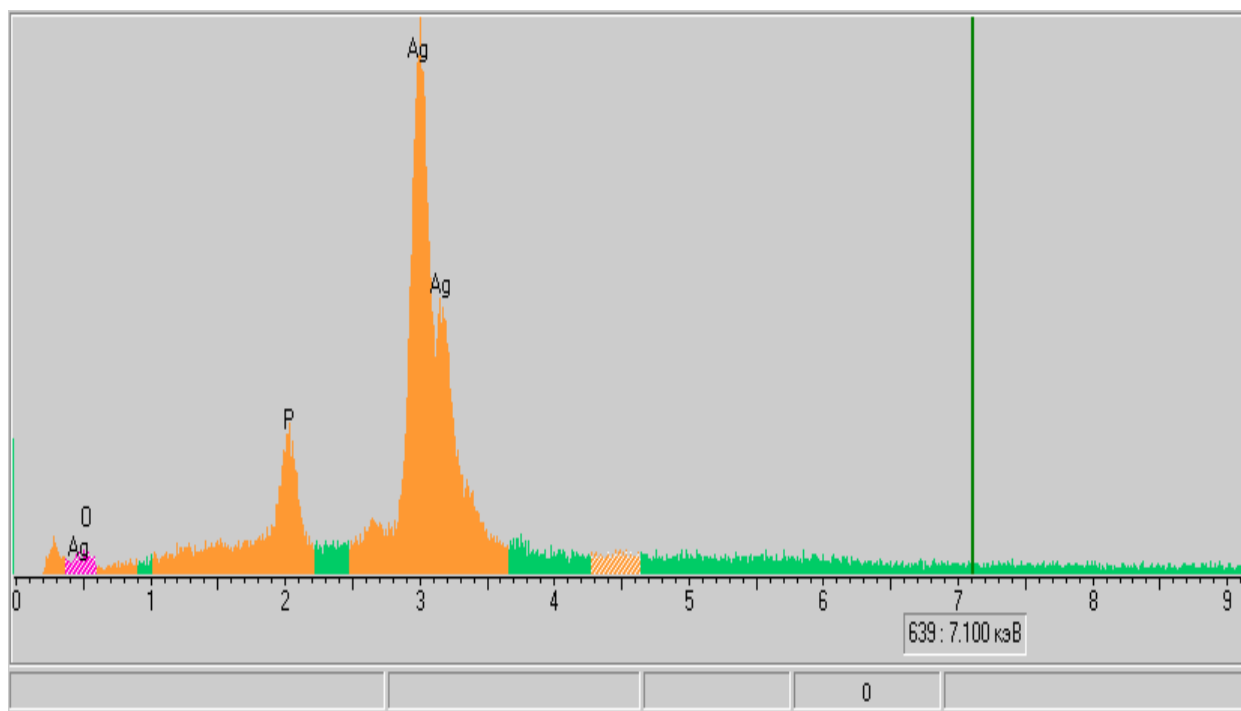
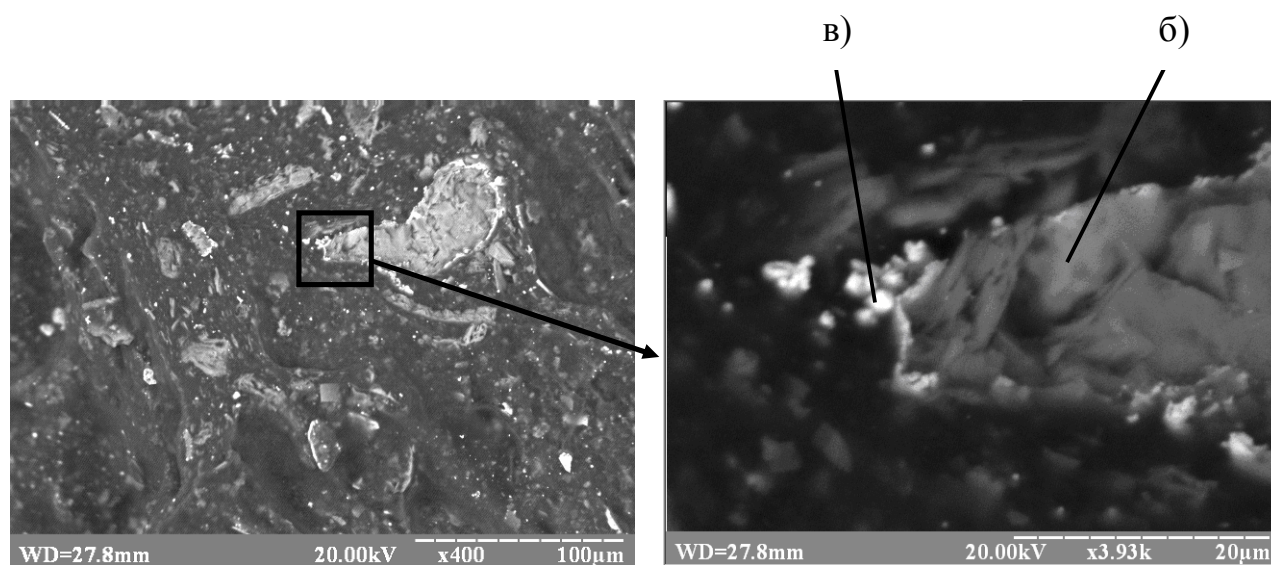


Рис.4.8. Спектр характеристичного випромінювання поверхні композиту складу ГЕМА:ПВП:ГА = 7:3:7 мас.ч. [Пороутворювач] = 10 мас. %, [ПБ] = 1 мас. %, [ПЕГ-1500] = 20 мас. %, $[\text{AgNO}_3]$ = 20 мас. %.

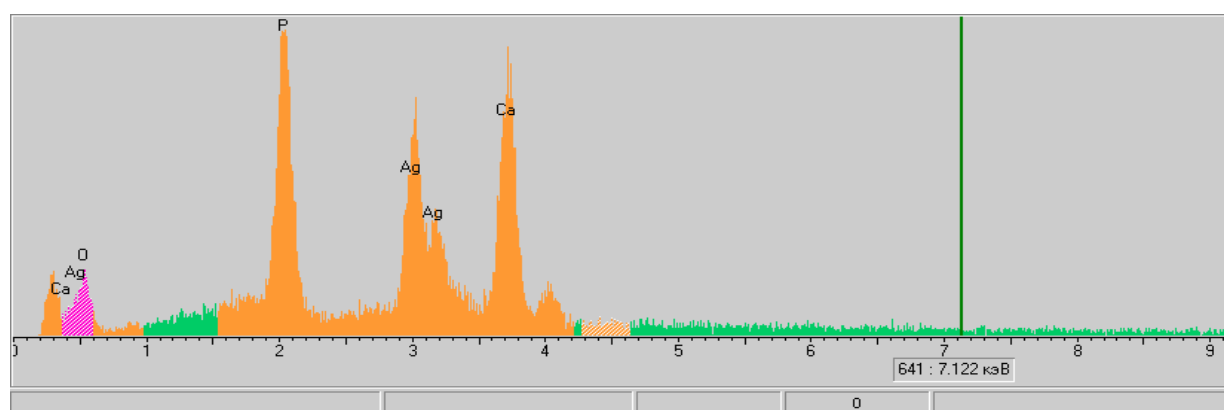
Особливості відновлення срібла на межі розділу полімерна матриця-наповнювач у випадку використання гідроксіапатиту показано на рис. 4.9.

Проведений енергодисперсійний аналіз різних ділянок поверхні показав, що на ділянках, в яких розміщений наповнювач, також присутні лінії срібла, з чого можна зробити висновок, що відбувається покриття поверхні гідроксіапатиту сріблом (рис. 4.9 б). Навпаки, у найсвітліших областях практично відсутні лінії елементів, які відповідають структурі наповнювача, що свідчить, що дані області є центрами відновлення срібла.

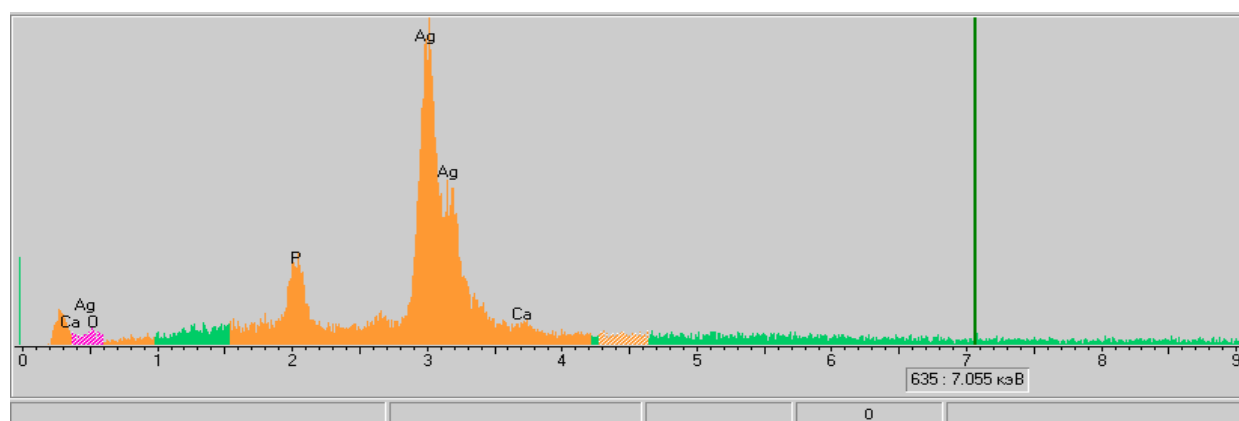
Проведені дослідження з використанням електронного скануючого мікроскопу та енергодисперсійний аналіз не дозволяють однозначно стверджувати про утворення нуль-валентного срібла нано- чи мікророзмірів під час відновлення з його солей. З метою підтвердження утворення металічного срібла було проведено рентгеноструктурні дослідження одержаних композитів з різними за природою мінеральними наповнювачами в присутності аргентуму нітрату.



а)



б)



в)

Рис.4.9. Мікрофотографії поверхні (а) та спектр характеристичного випромінювання поверхні (б, в) композиту складу ГЕМА:ПВП:ГА = 7:3:7 мас.ч. [Пороутворювач] = 10 мас. %, [ПБ] = 1 мас. %, [ПЕГ-1500] = 20 мас. %, $[\text{AgNO}_3]$ = 5 мас. %.

Встановлено, що у випадку використання як наповнювачів воластоніту та гідроксіапатиту в одержаних композитах відсутні піки, що відповідають AgNO_3 (рис. 4.10). Відсутність нітрату аргентуму в одержаних композитах є підтвердженням високої ефективності реакції відновлення срібла.

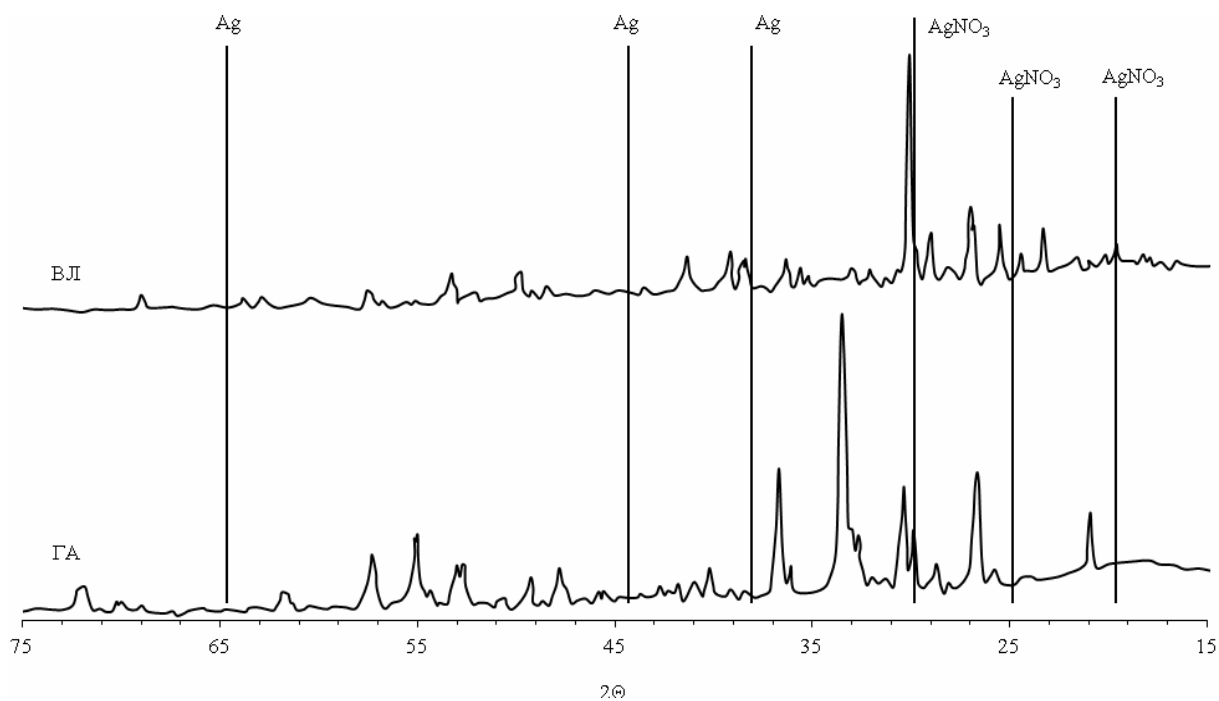


Рис. 4.10. Дифрактограми композитів ГЕМА:ПВП:наповнювач=70:30:70 мас.ч.
Вміст AgNO_3 20 %. Середовище: водно-спиртове (1:1). $T=348$ К.

Відсутність на дифрактограмах піків, що відповідають нуль-валентному сріблу, які мають бути присутні у випадку його утворення, очевидно, можна пояснити тим, що в умовах полімеризації, одночасно з якою відбувається і відновлення срібла, утворюється рентгено-аморфне срібло, яке не проявляється на дифрактограмах.

Інтенсивні піки, які не можна ідентифікувати з нітратом та металевим сріблом, але які присутні на дифрактограмах, відносяться до мінеральної складової композиту.

На дифрактограмах композитів з монтморилонітом присутні піки, що відповідають кристалічній структурі AgNO_3 (рис. 4.11).

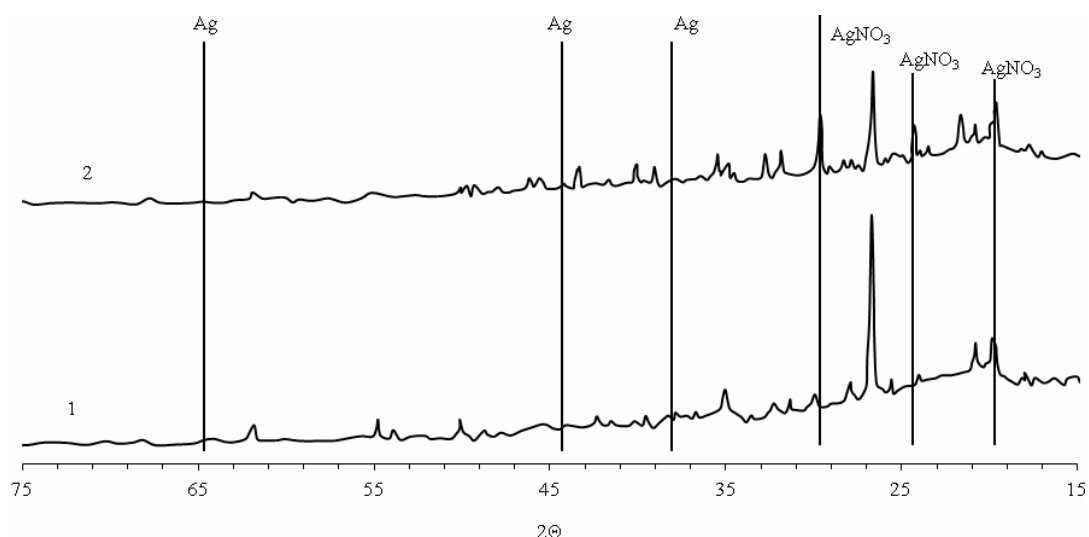


Рис.4.11. Дифрактограми композитів ГЕМА:ПВП:ММТ=70:30:70.

Вміст AgNO_3 20 %. Середовище: 1 – вода, 2 – водно-спиртове (1:1). $T=348$ К.

Наявність таких піків свідчить про неповне проходження реакції відновлення срібла, що ймовірно викликано комплексоутворенням між сіллю та наповнювачем, який характеризується складною йонною структурою. Підтвердженням залишкового вмісту AgNO_3 у випадку використання монтмориленіту як наповнювача є результати хімічного аналізу розчинів після екстрагування досліджуваних композитів (табл. 4.8).

Таблиця 4.8

Вплив природи наповнювача та кількості AgNO_3 на ефективність відновлення срібла (ГЕМА:ПВП:наповнювач = 70:30:70 мас.ч.)

Наповнювач	Ефективність відновлення, %	Залишковий вміст, %
Вміст AgNO_3 1,5 %		
Гідроксіапатит	96,5	3,5
Воластоніт	100	0
Монтмориленіт	91,3	8,7
Вміст AgNO_3 5 %		
Гідроксіапатит	99	1
Воластоніт	100	0
Монтмориленіт	91	9

Як було сказано вище, відсутність піків, що відповідають нуль-валентному сріблу викликане відновленням срібла у рентгеноаморфній структурі. Підтвердженням цього є результати рентгеноструктурного аналізу зразків після термообробки (рис. 4.12). Температуру термообробки (773 К) вибирали значно нижчою за температуру плавлення срібла (1235 К), але достатньо високою для рекристалізації в сформованих частинках срібла. Термообробку проводили в атмосфері повітря.

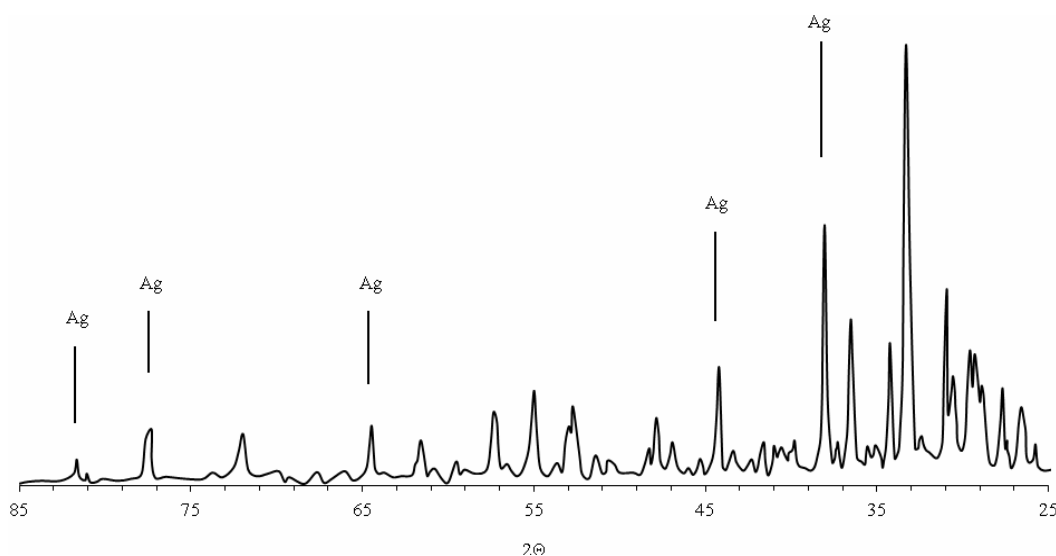


Рис.4.12. Дифрактограма термообробленого композиту

ГЕМА:ПВП:ГА=70:30:70 мас.ч.

Вміст AgNO_3 20 %. Час термообробки 2 год.

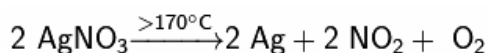
Як бачимо, після рекристалізації на дифрактограмі присутні піки, що відповідають міжплощинним відстаням металічного срібла (табл. 4.9).

Таблица 4.9

Міжплощинні відстані та інтенсивності металічного срібла [207]

Міжплощинна відстань	Інтенсивність
2,36	100
2,04	53
1,44	27
1,23	53
1,179	5

Оскільки у вихідній композиції до рекристалізації відсутні сліди AgNO_3 (рис. 4.10.), то це свідчить про те, що срібло не може утворитись в результаті його термічного розкладання за схемою:



Таким чином, єдиною можливою причиною появи піків на дифрактограмі після термічної обробки є попередньо висунута гіпотеза про рекристалізацію рентгеноаморфних частинок срібла у вихідній композиції.

Необхідно відзначити, що в усіх випадках на дифрактограмах відсутні піки, які можна віднести до аргентуму оксиду (2,72; 2,36; 1,67). Відповідно, частинки срібла, утворені під час полімеризації, не містять окремої оксидної фази. Це ж спостерігається і після термообробки в атмосфері повітря (за наявності кисню).

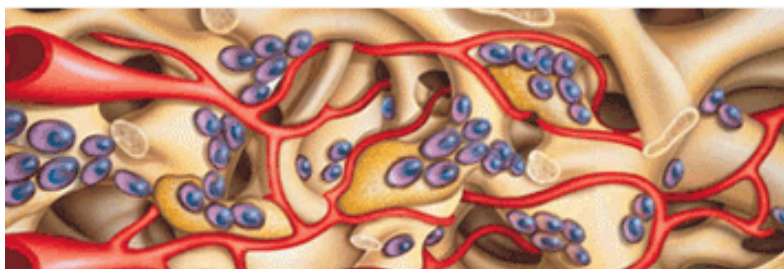
4.3. Дослідження властивостей синтезованих пористих композитів

Імпланти для стимулювання остеогенезу повинні бути максимально наближені до структури кісткової тканини, яка характеризується наявністю пор. Наявність пор у структурі імплантата сприяє ефективному проростанню кісткової тканини. Схема і етапи проростання кістковою тканиною імплантата такі [208]:

- 1) На першому етапі заповнюють дефект кісткової тканини мінеральним пористим матеріалом:



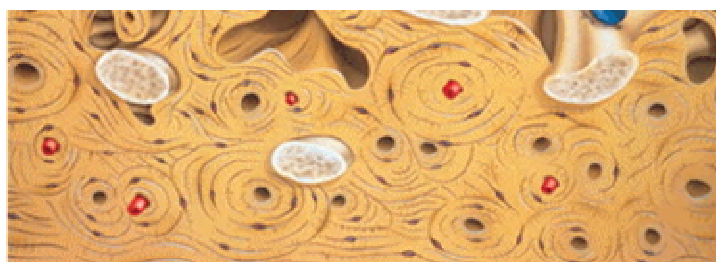
- 2) Через певний час в структуру матеріалу починають «проростати» кровоносні судини:



- 3) Відтворені кровоносні судини дають можливість для наростання нової кісткової тканини:



- 4) Протягом певного часу мінеральний матеріал повністю вбудовується в кісткову тканину, стаючи природною її частиною:



З метою утворення пористої структури досліджуваних композитів на основі наповнених мінеральним наповнювачем кополімерів метакрилових естерів з ПВП використовували різні пороутворювачі органічної та неорганічної природи: хлороформ, метилен хлористий, циклопентан, гексан, кальцію хлорид, амонію карбонат, натрію гідрокарбонат.

Органічні пороутворювачі формують пори під час випаровування, кальцію хлорид – після вимивання його водою з готового композиту, амонію карбонат та натрію гідрокарбонат – внаслідок розпаду і виділення діоксиду карбону під час нагрівання композиції.

Оскільки структура пористих композитів суттєво залежить від кількості і природи пороутворювача, то з метою вибору оптимальних композиційних складів срібловмісних композитів досліджували вплив природи і кількості пороутворювача на властивості композитів (табл. 4.10) [209].

Для характеристики структури композиту використовували такі параметри: середній розмір пор (d_n), коефіцієнт полідисперсності пор (PDI), загальна пористість, умовна густина.

Як бачимо, найефективнішими пороутворювачами є речовини неорганічної природи, зокрема натрію гідрокарбонат. Найефективнішим серед органічних пороутворювачів є циклопентан. Незважаючи на вищу температуру кипіння (49 °C) порівняно з метиленхлоридом (39,7 °C), пористість композитів, одержаних за його участю, є найвищою.

Таблиця 4.10

Вплив природи пороутворювача на властивості композитів

(ГЕМА:ПВП:ПЕГ-1500= 7:3:2 мас.ч., [ГА]=70 мас. %, [ПБ]=1 мас. %, T= 348 K)

№ з/п	Пороутворювач	Кількість пороутворювача, мас.%	Пористість, %	d_n , мм	PDI	Умовна густина, кг/м ³
1	хлороформ	20	42,5	0,79	2,69	1125
2	метилен хлористий	10	54,4	1,28	2,05	714
3	циклопентан	10	67,4	0,93	1,27	519
4	гексан	10	пори не утворюються	—	—	—
5	кальцію хлорид	5	66,5	0,29	1,71	608
6	амонію карбонат	10	67,3	0,37	1,76	518
7	натрію гідрокарбонат	0,5	61,0	0,53	1,37	639

За результатами досліджень хлороформ і гексан виявились малоефективними пороутворювачами. Для одержання пористості на рівні 40 % у випадку використання хлороформу його вміст у композиції необхідно збільшити вдвічі порівняно з іншими органічними пороутворювачами. Якщо використовували гексан, то одержати пористий матеріал не вдалось навіть за його вмісту 10 мас. %. Таку низьку ефективність гексану можна пояснити його

порівняно високою температурою кипіння (68 °C), яка є близькою до температури одержання пористих композитів (70...75 °C).

Таким чином, найефективнішими пороутворювачами серед досліджуваних речовин є циклопентан та натрію гідрокарбонат, які і були використані для подальших досліджень.

Результати досліджень впливу кількості натрію гідрокарбонату на пористість та умовну густину наповнених композитів подано в табл. 4.11.

Таблиця 4.11

Вплив кількості неорганічного пороутворювача NaHCO_3 на властивості наповнених композитів

$[\text{ГЕМА}:\text{ПВП}:\text{ПЕГ-1500}] = 7:3:2$ мас.ч., $[\text{ГА}] = 70$ мас. %, $T = 348$ K

№ з/п	Кількість NaHCO_3 , мас. %	Пористість, %	d_n , мм	d_w , мм	PDI	Умовна густина, кг/м^3
1	0,3	55,9	—	—	—	1014/2300
2	0,4	43,4	0,19	0,36	1,89	1045
3	0,5	61,0	0,53	0,73	1,38	639
4*		63,3	0,57	0,83	1,45	589
5	0,6	69,7	0,70	0,99	1,42	628
6	0,8	78,5	1,18	1,95	1,66	629

*для $T = 353$ K, у знаменнику дійсна густина.

Як бачимо, висока ефективність даного пороутворювача проявляється уже за його вмісту 0,3 мас. %.

Вплив кількості циклопентану на властивості наповнених пористих композитів можна оцінити за результатами досліджень, поданими в табл. 4.12. Якісні спінені зразки композиційного матеріалу були одержані за вмісту циклопентану у композиції більше за 5 мас. %. За меншого вмісту пороутворювача матеріал характеризувався нерівномірним спінюванням і утворенням пор великого розміру.

Таблиця 4.12.

Вплив кількості пороутворювача (циклопентану) на властивості композиційних матеріалів (ГЕМА:ПВП=7:3 мас.ч., [ГА]=70 мас.%, T= 348 K)

№ з/п	Кількість циклопентану, мас.%	Пористість, %	d_n , мм	PDI	Умовна густина полімерів, кг/м ³	Дійсна густина полімерів, кг/м ³	$\sigma_{ст}$, МПа
1	2	36,2	пори великі нерівномірні	—	1280	1990	9,8
2	5	66,4	1,79	1,78	648	1910	9,9
3	7	67,1	1,50	1,45	531	1900	10,0
4	10	67,4	0,93	1,27	519	1880	10,3
5	20	76,8	1,92	1,35	—	—	—

Якісні спінені зразки композиційного матеріалу були одержані за вмісту циклопентану у композиції більше за 5 мас. %. За меншого вмісту пороутворювача матеріал характеризувався нерівномірним спінюванням і утворенням пор великого розміру. Подібне спостерігається і для випадку, коли вміст циклопентану був більшим за 10 %. Загальна пористість зростала переважно через формування пор більшого діаметра.

Механічні властивості композитів теж мало змінюються і знаходяться в межах 9,9...10,3 МПа.

З технологічного погляду натрію гідрокарбонат порівняно з циклопентаном відзначається суттєвим недоліком. Оскільки даний пороутворювач є неорганічною порошкоподібною речовиною, його диспергування в органічній мономер-полімерній фазі вимагає інтенсивного перемішування та тривалого часу для одержання рівномірного розподілення в композиті. Нерівномірним розподіленням цього пороутворювача в мономер-полімерній фазі також можна пояснити і вищу полідисперсність утворених пор порівняно з циклопентаном. Циклопентан, як органічна рідина, дуже легко поєднується з мономер-полімерною фазою і рівномірно розподіляється в ній,

що значно спрощує технологію одержання спінених композиційних матеріалів. Крім того, спінення, в результаті випаровування пороутворювача, для матеріалів біомедичного призначення є ефективнішим, оскільки в кінцевому композиті відсутні залишки пороутворювача, які залишаються після використання натрію гідрокарбонату.

Необхідно відмітити, що використання кальцію хлориду, який показав високу ефективність як піноутворювач (табл. 4.10), також не може бути рекомендованим через ускладнену технологію одержання пор, які утворюються внаслідок його вимивання водою з готового композиту.

Розподілення пор за розмірами у випадку використання як пороутворювача циклопентану зображено на рис. 4.13.

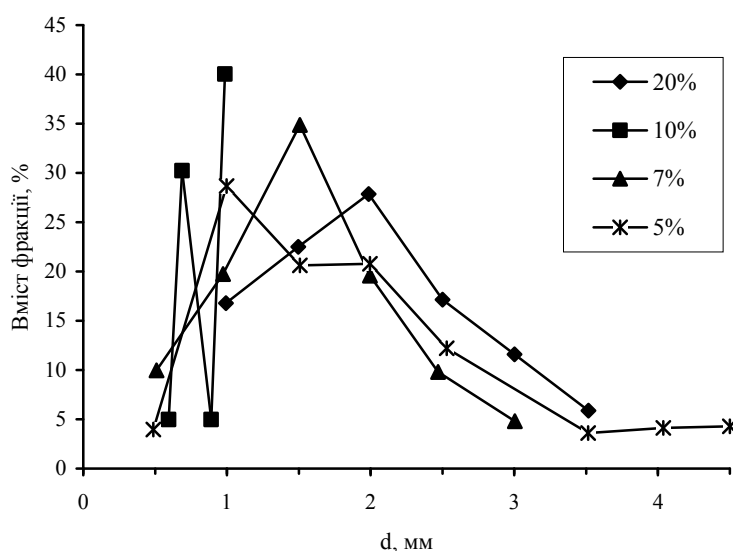


Рис 4.13. Вплив кількості пороутворювача (циклопентану) на розподілення пор у композиті за розмірами.

ГЕМА:ПВП:ПЕГ-1500= 7:3:2 мас.ч., [ГА]=70 мас.%, [ПБ]=1 мас.%, T= 348 K

Як бачимо, найширшим розподілом пор за розміром відзначаються композити з вмістом пороутворювача 5 %, в об'ємі яких присутні пори з розміром від 0,5 до 4,5 мм. Композити з 10 % циклопентану відзначаються найвужчим розподілом пор в межах від 0,6 до 1 мм.

Утворення мікро- та макропористої структури спінених композитів у випадку використання як пороутворювача цикlopентану у кількості 10 мас. % підтверджують результати трансмісійної електронної мікроскопії (рис. 4.14) та фото зразків, отриманих оптичним мікроскопом (рис. 4.15).

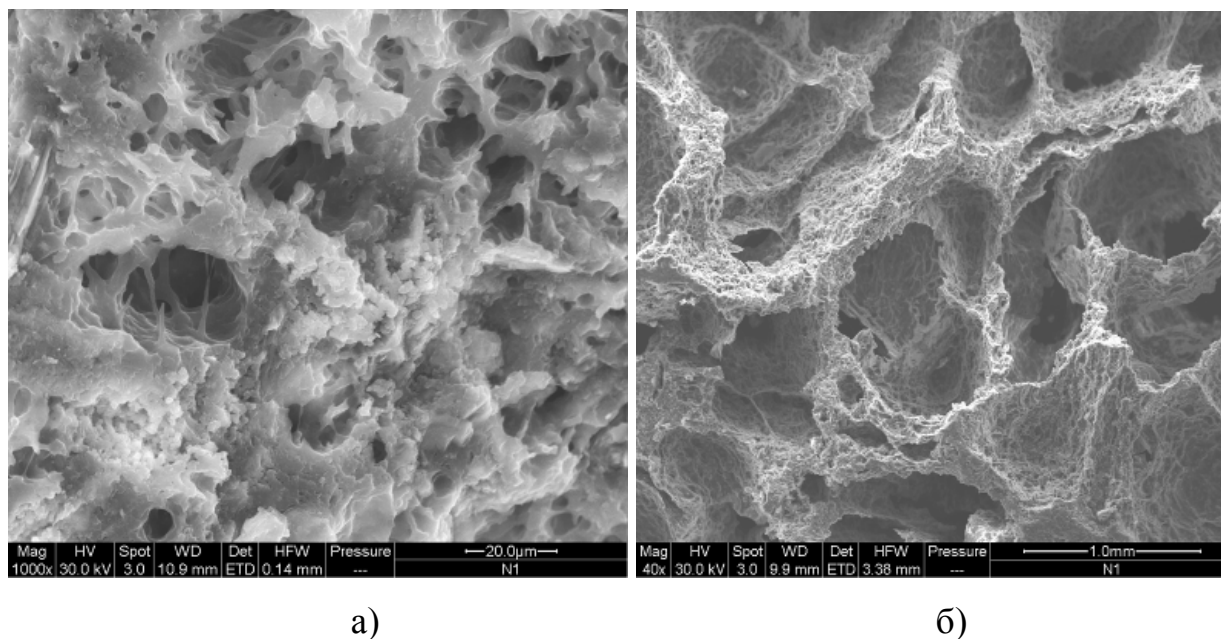


Рис. 4.14. ТЕМ фото мікро-(а) та макропористої (б) структури наповненого ГА композиту на основі ГЕМА-ПВП

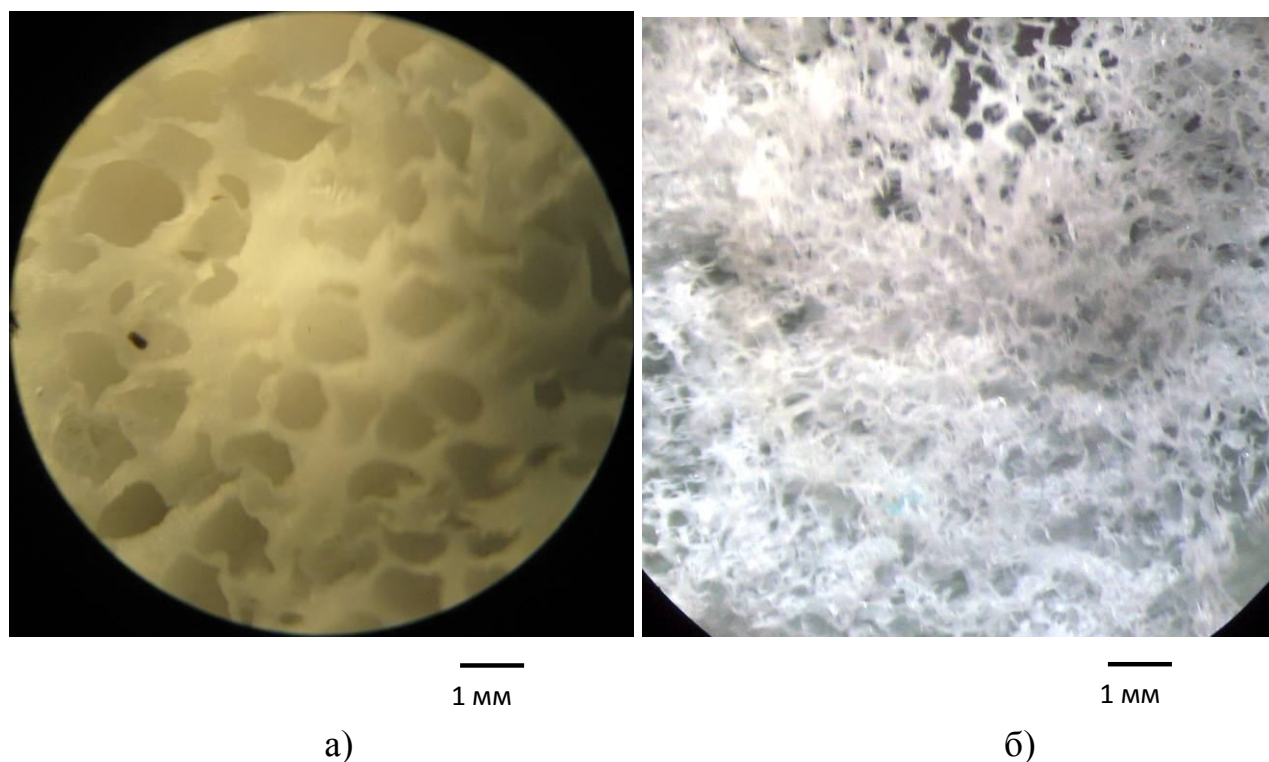


Рис.4.15. Фотографії зразків кополімерів ГЕМА-ПВП, наповнених ГА ГЕМА:ПВП, мас.ч.: 7:3; кількість цикlopентану, мас. %: а – 10; б – 15.

Ще одним обов'язковим компонентом спінених композитів, без якого важко одержати матеріали з необхідними властивостями, є стабілізатор піни. Як стабілізатори піни були використані желатин, полівініловий спирт (ПВС), поліетиленгліколь (ПЕГ) різної молекулярної маси, гліцерин, та суміш ПЕГ:гліцерин (табл. 4.13).

Таблиця 4.13

Вплив природи стабілізатора піни на властивості спінених композитів

(ГЕМА:ПВП = 7:3 мас.ч., [ГА] = 70 мас. %, T = 353 K)

№ з/п	Стабілізатор піни	Вміст стабілізатора*, мас. %	Пористість, %	d _n , мм	PDI
1	желатин	50	65,4	2,74	1,59
2		70	76,7	2,39	1,70
3	ПВС	20	59,7	1,78	2,39
4		50	61,2	2,12	1,62
5	гліцерин	20	56,6	1,74	2,08
6		50	83,0	2,64	1,61
7	ПЕГ-1500	15	55,6	2,14	1,84
8		20	67,0	0,87	1,32
9	гліцерин:ПЕГ-1500 (1:1 мас.ч.)	20	59,4	1,77	1,44
10		50	75,2	2,01	1,51

*у % від маси ГЕМА+ПВП

Порівнюючи вплив природи стабілізатора піни на пористість композиції, можна стверджувати, що найефективнішим є ПЕГ-1500, який за однакового з іншими стабілізаторами вмісту (20 мас.%) сприяє формуванню композиту з найбільшою пористістю. У випадку використання інших стабілізаторів піни для одержання високої пористості композитів на рівні ПЕГ необхідно збільшувати їх вміст в композиції.

За вмісту стабілізатора піни на рівні 50 мас. % найефективнішим виявився гліцерин. Подальше збільшення вмісту даних стабілізаторів незначно

підвищує пористість, а у випадку гліцерину навіть знижує. Зниження пористості при значному зростанні вмісту гліцерину в композиції можна пояснити його пластифікуючою дією, що підвищує пластичність композиції і зменшує її здатність до фіксації пористої структури.

З метою можливості регулювання експлуатаційних властивостей було досліджено вплив молекулярної маси ПЕГ (табл. 4.14) на властивості композитів.

Таблиця 4.14

Вплив молекулярної маси ПЕГ на властивості спіненних композитів
(ГЕМА:ПВП:ПЕГ:ГА= 7:3:2:7 мас.ч., [ПБ]=1 мас. %)

№ з/п	ММ ПЕГ	Пористість, %	d_n , мм	PDI	$\sigma_{ст}$, МПа
1	400	67,4	0,93	1,27	10,3
2	4000	70,8	1,14	1,5	14,3
3	6000	51,6	1,65	1,2	14,9
4	8000	64,3	1,88	1,3	15,2

Як бачимо, молекулярна маса ПЕГ найбільше впливає на границю міцності під час стискання. При збільшенні молекулярної маси ПЕГ границя міцності композитів зростає, таку особливість можна пояснити введенням в систему високомолекулярного компоненту, міцність якого зростає при збільшенні молекулярної маси ПЕГ. Необхідно відмітити, що пористість і полідисперсність мало залежать від молекулярної маси. У всіх випадках пористість одержаних композитів знаходиться в межах 50...70 %. Також необхідно відмітити, що зростання молекулярної маси ПЕГ позначається на зростанні середнього розміру утворених пор за незначного коливання полідисперсності.

Розподіл пор за розмірами залежно від молекулярної маси стабілізатора піни ПЕГ зображено на рис. 4.16.

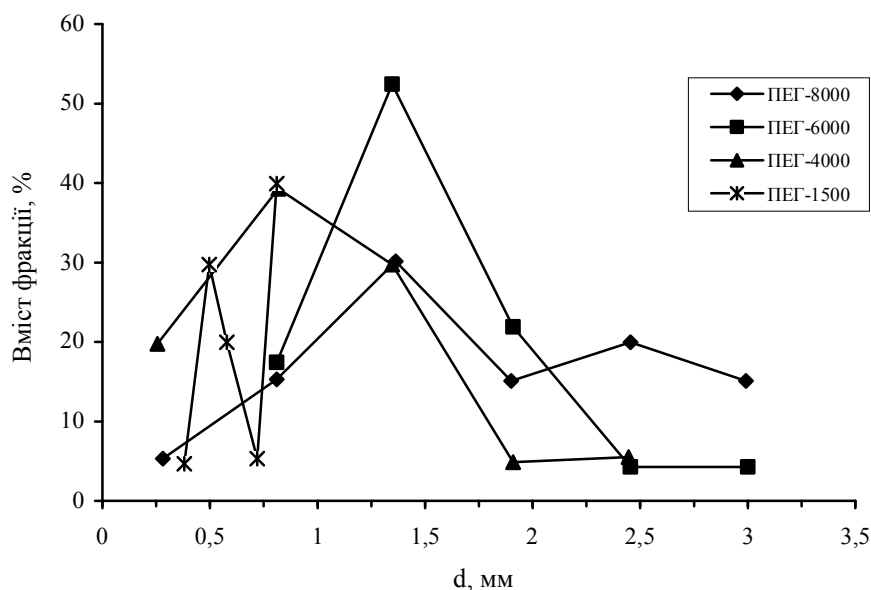


Рис.4.16. Гістограми пористих кополімерів ГЕМА-ПВП, отриманих з використанням ПЕГ різної ММ.

Склад вихідної композиції: ГЕМА:ПВП:ПЕГ=7:3:2 мас.ч., [ГА]=70 мас. %, [ПБ]=1 мас. %, T= 348 K

Найширшою полідисперсністю та розмірами пор відзначаються композити з ПЕГ-8000 та ПЕГ-6000 відповідно. Композити з ПЕГ-1500 відзначаються найменшим розміром пор в межах до 1 мм та низькою полідисперсністю.

Залежність властивостей спіненних композитів від складу мономер-полімерної фази показана в табл. 4.15.

Таблиця 4.15

Вплив складу мономер-полімерної фази на властивості спіненних композитів ([ГА]=70 мас. %, [AgNO₃]=10 мас. %, [ПБ]=1 мас. %, T= 348 K)

Мономер-полімерна фаза, мас.ч.		Пористість, %	d _n , мм	PDI	σ _{ст} , МПа
ГЕМА	ПВП				
100	0	37	1,75	1,70	10,0
90	10	44	1,26	1,35	9,2
80	20	53	1,12	1,89	9,1
70	30	67/66*	0,93/0,99	1,27/1,38	10,3/10,4

* у знаменнику для композицій без аргентуму нітрату

Як бачимо, на властивості пористих композитів суттєвий вплив має вміст ПВП. Під час гомополімеризації ГЕМА були отримані полімерні матеріали із найменшою пористістю і широкою полідисперсністю порівняно з кополімерами ГЕМА. Також прослідковується пропорційна залежність пористості матеріалу від вмісту ПВП у композиції – вона зростає від 37 % для поліГЕМА до 67 % для кополімеру ГЕМА-ПВП з вмістом ПВП у вихідній композиції 30 мас. %. Це свідчить про активний позитивний вплив ПВП на формування пор. Потрібно також зазначити, що ПВП сприяє формуванню однорідніших пор (показник полідисперсності зменшується). Такий ефект можна пояснити тим, що ПВП як поверхнево-активна речовина зменшує поверхневий натяг, що сприяє утворенню однорідної пористої структури. Композиції, в яких нема солей аргентуму, характеризуються показниками, які є близькими до показників композиції з 10 % AgNO_3 . З цього можна зробити висновок, що солі аргентуму практично не впливають на процес пороутворення.

Вплив складу мономер-полімерної фази на розподіл пор за розмірами, показано на рис. 4.17.

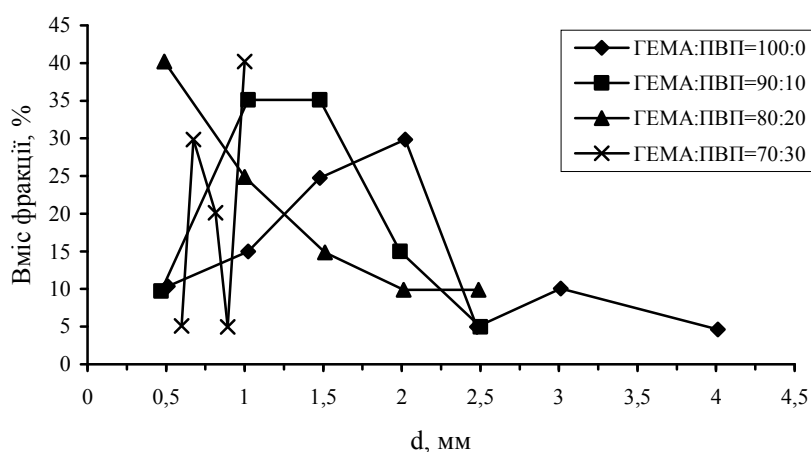


Рис. 4.17. Гістограми пористих кополімерів на основі ГЕМА-ПВП-[ПЕГ-1500] = 20 мас. %, [ГА]=70 мас. %, $[\text{AgNO}_3]$ = 10 мас. %, $T = 348 \text{ K}$

Як бачимо, композиції з найбільшим діаметром пор одержуються за відсутності ПВП у вихідній суміші. І, навпаки, за вмісту ПВП у вихідній суміші

30 мас. % одержуються композиційні матеріали, що характеризуються найменшим розміром пор і найвужчою полідисперсністю.

Ще однією важливою властивістю, окрім пористості та границі міцності розроблених матеріалів, є їх сорбційна здатність, для оцінки якої використовували коефіцієнт набрякання (табл. 4.16).

Таблиця 4.16

Набрякання кополімерів ГЕМА, які наповнені гідроксіапатитом
([ГА]=70 мас. %, [ПЕГ-1500]=20 мас. %, T= 348 К, тривалість синтезу 4 год)

№ з/п	Склад вихідної полімер-мономерної композиції, мас.ч.		K _H
	ГЕМА	ПВП	
1	70	30	1,06
2	80	20	1,10
3	90	10	1,11
4	100	0	1,11

Як бачимо, для мінерально наповнених композитів спостерігається не характерне для подібних матеріалів [84, 129] зниження коефіцієнту набрякання зі збільшенням кількості ПВП у композиції. Таку особливість можна пояснити утворенням достатньо щільної структури прищепленого кополімеру, в якій гідрофільні групи ПВП утворюють водневі зв'язки з -ОН групами ГА, що розміщені на його поверхні. Внаслідок такої взаємодії активні центри макромолекули ПВП є блокованими і не приймають участі у сорбції води. За сорбцією води, в даному випадку, відповідають лише активні центри ГЕМА, яких по мірі збільшення співвідношення ГЕМА:ПВП стає менше, що позначається на загальному зменшенні коефіцієнту набрякання.

Для одержання композиційних матеріалів з підвищеними фізико-механічними властивостями були проведені дослідження з використанням інших мономерів метакрилового ряду – ГМА та зшивального агента диметакрилата етиленгліколю (ДМЕГ) (табл. 4.17). Попередніми дослідженнями, проведеними на кафедрі хімічної технології переробки

пластмас [210], ДМЕГ показав себе як ефективний зшивальний агент, який дозволяє підвищувати фізико-механічні характеристики композитів.

Таблиця 4.17

Вплив додатків ГМА та ДМЕГ на властивості композитів
(мономер:ПВП:ГА=7:3:7 мас.ч., [ПБ]=1 мас. %, T= 348 K)

Вміст мономерів, мас.ч.			Пористість, %	d _n , мм	PDI	σ _{ст} , МПа
ГЕМА	ГМА	ДМЕГ				
7	—	—	67,4	0,93	1,27	10,3
6	1	—	68,3	1,03	1,24	12,1
6	—	1	70,5	1,81	1,38	15,5

ГМА та ДМЕГ проявили себе як ефективні агенти, які сприяють підвищенню фізико-механічних характеристик композитів. Додавання їх до складу вихідної мономер-полімерної композиції у кількості 10 мас.% практично не впливає на загальну пористість, водночас міцність під час стискання композитів зростає відповідно майже на 20 та 50 %. ДМЕГ, на відміну від ГМА, сприяє формуванню композиту з більшим середнім розміром пор. Цей факт може бути використано для одержання матеріалів, які сприйматимуть значні механічні навантаження.

Окрім складу та співвідношення полімер-мономерної композиції, стабілізатора піни та пороутворювача під час пошуку оптимального складу композиції необхідно було дослідити і вплив кількості мінерального наповнювача на властивості спінених композитів. Результати досліджень подані в табл. 4.18.

Якщо використовували композиції без гідроксіапатиту, то отримати спінений матеріал не вдалося, незважаючи на наявність оптимальної кількості спінюючого агента. Очевидно, що в даному випадку процеси спінювання композиції і її тверднення не відбуваються одночасно. Інтенсивне спінювання композиції набагато випереджає процеси полімеризації, в результаті яких можлива фіксація утвореної пористої структури.

Таблиця 4.18

Вплив кількості гідроксіапатиту на властивості спінених композитів
(ГЕМА:ПВП= 7:3 мас.ч, $[AgNO_3]=1,5$ мас. %; [ПБ]=1 мас. %, $T=348$ К)

№ з/п	Кількість ГА, мас. %	Порис- тість, %	$d_n, \text{мм}$	PDI	Умовна густина полімерів кг/м^3	Дійсна густина полімерів кг/м^3	$\sigma_{\text{ст}},$ МПа
1	0	пори не утв.	—	—	—	1235	8,6
2	25	90,0	1,19	1,99	—	1675	9,9
3	50	80,4	1,19	1,98	—	2123	10,1
4	70	67,4	0,93	1,27	519	2283	10,3
5	100	67,1	1,40	1,76	553	2693	10,1
6	150	38,8	0,45	1,69	1106	2810	9,4

При введенні в композити мінерального наповнювача, швидкість полімеризації достатньо висока (розділ 3), що поряд з високою в'язкістю композиції дає змогу зафіксувати утворену в результаті кипіння пороутворювача пористу структуру композиту.

Зі збільшенням вмісту наповнювача загальна пористість матеріалу зменшується, в цей час як границя міцності під час стискання має максимум за вмісту ГА 70 мас. %. Крім того, дана композиція характеризується найменшим ступенем полідисперсності та умовної густини.

Дослідженнями впливу фракційного складу мінерального наповнювача на властивості спінених композитів (табл. 4.19) було встановлено, що найменший середній розмір пор, а також їхня полідисперсність має місце при використанні фракції з розмірами 0,1-0,2 мм. Використання фракцій з більшим розміром частинок наповнювача призводить до зростання як середнього розміру пор, так і полідисперсності, особливо для фракції з розміром частинок, більшим за 1 мм.

Таблиця 4.19

Вплив розмірів частинок гідроксіапатиту на властивості спіненних композитів
(ГЕМА:ПВП:ПЕГ-1500= 7:3:2 мас.ч., [ГА]=70 мас. %)

№ з/п	Розмір частинок ГА, мм	Пористість, %	d_n , мм	PDI	Умовна густина зразка, кг/м ³
1	< 0,10	57,6	1,39	1,41	770
2	0,10 – 0,20	67,0	0,87	1,32	678
3	0,32 – 0,40	59,2	1,40	1,85	738
4	1,00 – 1,18	40,4	1,56	2,46	941

Зменшення як розміру пор, так і їхньої полідисперсності для фракції з розміром частинок, меншим ніж 0,1 мм, очевидно, можна пояснити великою різницею у розмірах частинок даної фракції, а також їх значною питомою поверхнею.

З метою більших можливостей модифікації композитів мінеральними наповнювачами, а також з метою встановлення впливу природи наповнювача на закономірності формування, структуру та властивості композитів, окрім ГА використовували і інші мінеральні наповнювачі – монтморилоніт та воластоніт (табл. 4.20).

Таблиця 4.20

Вплив природи мінерального наповнювача на властивості композитів
(ГЕМА:ПВП:ПЕГ-1500:наповнювач= 7:3:2:7 мас.ч., [AgNO₃]=1,5 мас. %;
[ПБ]=1 мас.%, T=348 K)

№ з/п	Наповнювач	Пористість, %	d_n , мм	PDI	Умовна густина полімерів, кг/м ³	$\sigma_{ст}$, МПа
1	ГА	67,4	0,93	1,27	519	10,3
2	ММТ	75,3	0,79	1,22	501	10,5
3	ВЛ	69,2	1,03	1,43	898	9,1

Природа мінерального наповнювача найбільше позначається на середньому розмірі пор та їх полідисперсності. У випадку використання монтморилоніту одержані композити відзначаються найменшим середнім розміром пор та найвужчим їх розподілом за розміром. Композиції з воластонітом, навпаки, характеризуються найбільшим діаметром пор та полідисперсністю. Таку особливість впливу природи наповнювача на дані показники можна пояснити різною взаємодією їх поверхні з органічною фазою. Очевидно, що на формування пористої структури впливають поверхневі явища, які існують на межі поділу мінеральний наповнювач-органічна фаза, і монтморилоніт, як наповнювач з найбільш складною структурою буде зменшувати поверхневий натяг на межі поділу фаз, що сприяє утворенню пористої структури. У випадку воластоніту зниження поверхневого натягу не відбувається, оскільки даний наповнювач має порівняно просту структуру, в якій відсутні групи чи елементи, що можуть проявляти поверхневу активність, що позначається на найбільшому середньому розмірі пор.

Характер взаємодії, який має місце між мінеральним наповнювачем і органічною фазою також позначається і на міцнісних показниках. Існує чітка залежність між величиною взаємодії наповнювача і органічної фази, яка залежить від структури наповнювача, та значенням границі міцності під час стискання. Як було сказано раніше, за складністю будови наповнювачі можна розмістити в ряду: монтморилоніт, гідроксіапатит, воластоніт. Відповідно, найвище значення границі міцності при стиску є у випадку використання монтморилоніту, найнижче – воластоніту.

Структура пористих композитів, наповнених монтморилонітом, залежно від складу мономер-полімерної фази зображена на рис. 4.18.

Як і у випадку гідроксіапатиту, найоднорідніша пориста структура одержується для композитів складу ГЕМА:ПВП=7:3 мас.ч. Композити з меншим вмістом ПВП (рис. 4.18 а, б) відзначаються більшою полідисперсністю пор і меншою загальною пористістю.

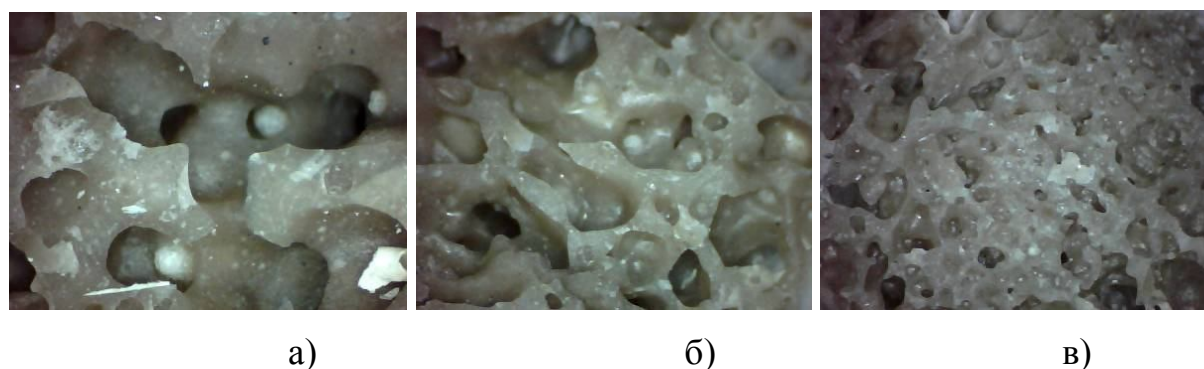


Рис. 4.18. Мікрофотографії поверхні композитів на основі композиції (ГЕМА+ПВП):ММТ=10:7 мас.ч. залежно від співвідношення ГЕМА:ПВП, мас.ч.: а) 9:1, б) 8:2, в) 7:3.

Таким чином, поверхневої активності наповнювача (монмориленіту) недостатньо для зниження поверхневого натягу до рівня, за яким можна одержати якісну пористу структуру, використання поверхнево-активного ПВП є необхідним.

Присутність срібла в пористих мінеральнонаповнених композитах зумовлено необхідністю надати їм антибактеріальні та антитромбогенні властивості, дані властивості є обов'язковою умовою для визначення можливості використання композитів у медичній галузі. Тому необхідно встановити вплив нітрату аргентуму на властивості і структуру пористих мінерально наповнених композитів (табл. 4.21).

Таблиця 4.21

Вплив кількості AgNO_3 на властивості наповнених композитів
 $[\text{ГЕМА}:\text{ПВП}:\text{ПЕГ-1500}]=7:3:2$ мас.ч., $[\text{ГА}]=70$ мас. %, $T=348$ К

№ з/п	Кількість AgNO_3 , мас. %	Пористість, %	d_n , мм	d_w , мм	PDI	Умовна густина зразка, кг/м^3	Дійсна густина зразка, кг/м^3
1	0	67,0	0,87	1,14	1,32	678	2056
2	1,2	66,4	1,58	2,08	1,32	712	2120
3	1,5	67,4	0,93	1,18	1,27	519	2283
4	2,3	70,1	1,85	2,99	1,62	646	2159
5	4,5	66,7	1,50	2,17	1,45	691	2072

Як бачимо, при введенні в початкову композицію нітрату аргентуму характеристики пористих композитів практично не змінюється. Усі одержані композити характеризуються пористістю в межах 66...70 %. Загалом можна відмітити, що під час введення аргентуму нітрату спостерігається зростання середнього розміру пор за незначної зміни полідисперсності.

4.4. Фунгібактерицидні властивості срібловмісних пористих мінерально наповнених композитів

Основною метою, з якою використовуються солі аргентуму в пористих наповнених композитах, є надання їм антибактеріальних властивостей. Для підтвердження можливого практичного застосування розроблених срібловмісних композитів у біомедичній галузі виконані дослідження їх фунгібактерицидних властивостей.

Фунгібактерицидні властивості пористих срібловмісних мінеральнонаповнених композитів досліджували на тест-культурах бактерій *Escherichia coli* HB 101 (*E. coli*) (кишкова паличка), *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) і цвільового гриба *Aspergillus niger* (*A. niger*) за стандартною методикою дифузії діючої речовини в агар на твердому поживному середовищі (м'ясо-пептонний агар – для бактерій, сусло-агар – для грибів) (рис.4. 19).

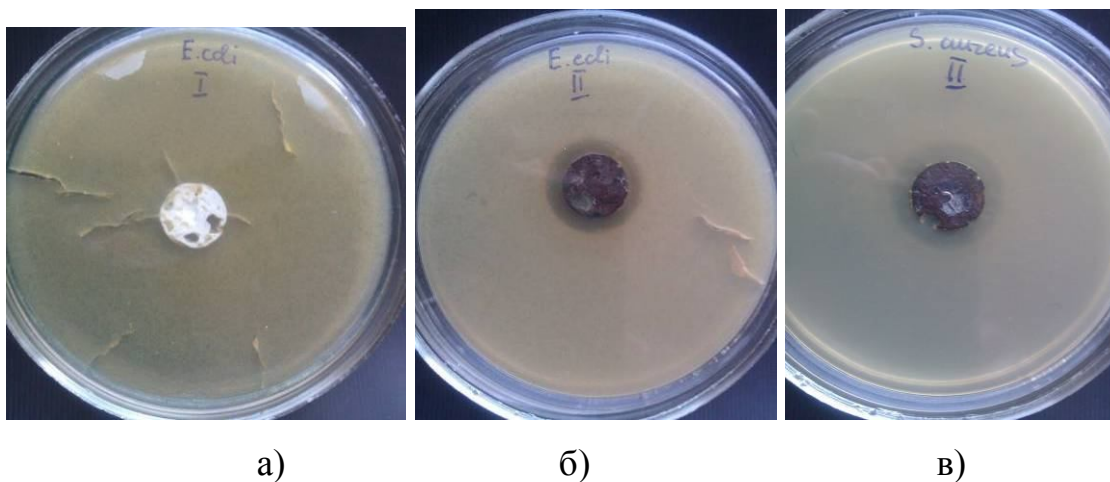


Рис 4.19. Области затримки росту бактерій *Escherichia coli* (б) і *Staphylococcus aureus* (в) для срібловмісних композитів (б, в) і композиту без аргентуму нітрату (а)

У результаті порівняльного аналізу бактерицидних та фунгіцидних властивостей композитів, які містять наночастинки срібла, одержаних реакцією відновлення з використанням ПВП, та несрібловмісних композитів щодо вказаних вище мікроорганізмів було встановлено, що композити, які не містили у своєму складі наночастинок срібла (рис. 4.19 а), не проявили фунгібактерицидних властивостей. Композити, які містять наночастинки срібла, блокують ріст бактерій та грибів, проявляючи фунгібактерицидну здатність (рис. 4.19 б, в).

Кількісно бактерицидна активність розроблених пористих срібловмісних мінерало наповнених композитів в залежності від природи використаних солей аргентуму наведена в табл. 4.22.

Таблиця 4.22

Бактерицидна активність срібловмісних композитів

Склад вихідної композиції для синтезу композиту, мас.ч	Діаметр зони затримки росту, мм (%)		
	E. coli	S. aureus	A. niger
ГЕМА:ПВП:ГА = 7:3:7	0	0	0
ГЕМА:ПВП:ГА:AgNO ₃ = 7:3:7:0,6	24,4 (60)	26,0 (73)	20,0 (33)
ГЕМА:ПВП:ГА:AgAc = 7:3:7:0,6	23,0 (44)	18,7 (13)	23,0 (44)
ГЕМА:ПВП:ГА:ГОН = 7:3:3,5:3,5	19,0 (27)	—	18,0 (20)

Як показали результати досліджень, пористі наповнені композити, які містять в своєму складі солі аргентуму нітрату, характеризуються більшою ділянкою і відсотковим вмістом бактерицидної активності, аніж композити, з таким же вмістом у ньому аргентуму ацетату. Така особливість пояснюється тим, що наночастинки срібла, які одержані з солі аргентуму ацетату, в більшій мірі пригнічують ріст бактерій, тобто проявляють бактеріостатичний ефект на відміну від наночастинок, одержаних з аргентуму нітрату, які проявляють бактерицидний ефект, тобто, загибель бактерій.

Особливо відчутною у бактеріостатичному та бактерицидному ефектах, є різниця, у випадку *Staphylococcus aureus* – вкрай небезпечного для людини збудника гнійно-запальних уражень.

З метою можливості забезпечити більш швидке та ефективне проростання кісткової тканини у розроблені пористі мінерало наповнені композити, після консультацій з науковцями Львівського національного медичного університету було проведено дослідження з використанням гемохоріального органічного наповнювача (ГОН). Цей наповнювач, окрім можливості пришвидшення проростання кісткової тканини, також надає композитам антибактеріальних та противірусних властивостей (табл. 4.22) і підвищує їх сумісність з тканинами живого тіла.

Гемохоріальний органічний наповнювач вводили до композиції у вигляді порошку. За основу використовували композицію ГЕМА:ПВП:ГА= 7:3:7, в якій частина ГА замінювали органічним наповнювачем. Вміст його в композиції складав від 5 до 35 % (табл. 4. 23).

Таблиця 4.23

Вплив кількості органічного наповнювача на властивості пористих композитів

(ГЕМА:ПВП:ПЕГ-1500=7:3:2 мас. %, [ПБ]= 1 мас. %)

№ з/п	Кількість ГА, мас. %	Кількість ГОН, мас. %	Пористість, %	$d_n, \text{мм}$	PDI	Умовна густина полімерів кг/м^3
1	70	0	67,4	0,94	1,27	419
2	65	5	51,6	1,12	1,64	636
3	60	10	54,8	1,27	1,76	587
4	50	20	57,9	0,82	2,33	608

Як бачимо, заміна уже 5 % ГА на ГОН суттєвого зменшує пористість композиту і дещо підвищує показник полідисперсності. Подальше збільшення кількості органічного наповнювача позначається на незначному зростанні пористості. Чіткої залежності середнього розміру пор та полідисперсності від

вмісту органічного наповнювача не прослідковується. Так, для прикладу, для композиції у якій 20 % ГА замінено на органічний наповнювач, середній розмір пор є найменшим, а показник полідисперсності найбільшим.

Необхідно відмітити, що у випадку використання органічного наповнювача вміст циклопентану в композиції не може бути меншим за 10 мас.%, на відміну від композитів лише з ГА, для яких висока пористість досягається уже за вмісту пороутворювача 5 мас. %. За вмісту циклопентану в композиції з органічним наповнювачем, меншим за 10 мас. % (рис. 4.20), утворена структура характеризується малою пористістю з порами, що не з'єднані між собою.

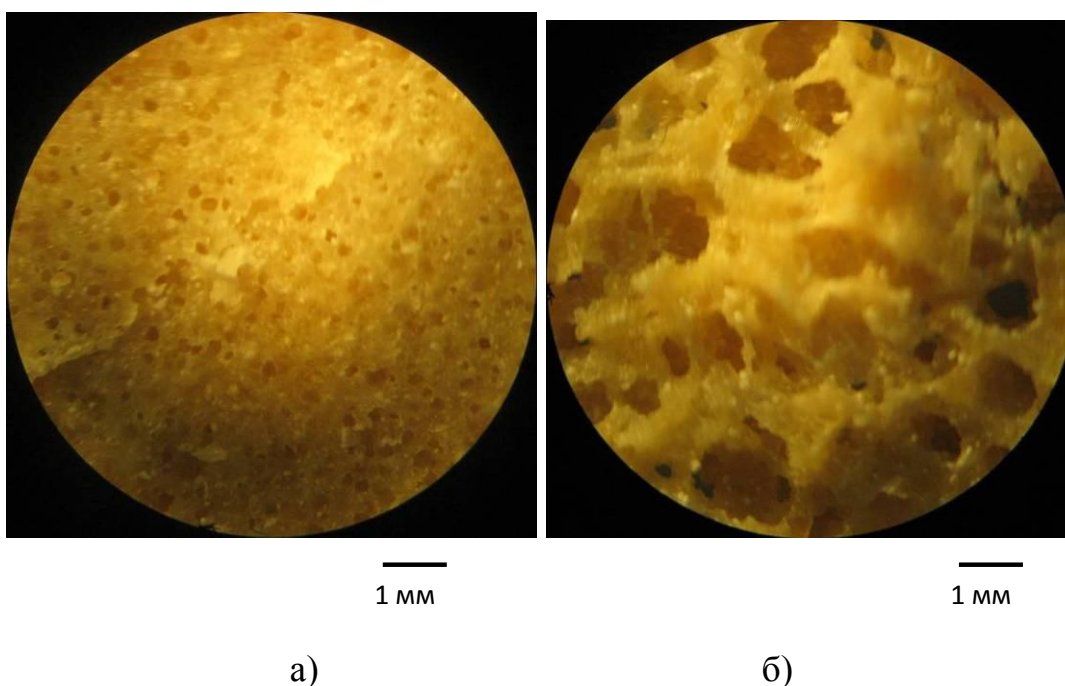


Рис. 4.20. Знімок з мікроскопу МБС-9 пористих кополімерів ГЕМА з ПВП, наповнених гемохоріальним органічним наповнювачем.

Кількість циклопентану, мас. %: а) 7; б) 10.

Таким чином, для одержання необхідної пористої структури композитів, наповнених гемохоріальним органічним наповнювачем, яка забезпечує можливість їх використання для кісткових імплантатів, вміст пороутворювача повинен бути не меншим за 10 %.

Висновки до розділу 4

1. Вперше досліджено склад кополімерів, одержаних полімеризацією композицій (мет)акрилових естерів гліколів з полівінілпіролідом у присутності мінеральних дрібнодисперсних наповнювачів гідроксіапатиту, монтморилоніту та воластоніту. Для усіх використаних наповнювачів ефективність прищеплення зменшується, а ступінь прищеплення зростає зі збільшенням вмісту ПВП у вихідній композиції, що було використано для направленою регулювання складу кополімерів.

2. Серед досліджуваних наповнювачів найбільший вплив на ефективність прищеплення має монтморилоніт, у присутності якого майже 98 % ПВП вступає в реакцію прищеплення, що підтверджує активну участь цього наповнювача в ініціюванні реакції прищепленої полімеризації. У випадку гідроксіапатиту в реакцію прищеплення вступає найменша кількість ПВП. Солі аргентуму у кількості понад 1,5 мас. % мало впливають на параметри прищеплення.

3. Під дією обробки ультразвуком вихідних композицій незалежно від їх складу ступінь і ефективність прищеплення зростають, причому у випадку використання як наповнювача гідроксіапатиту відбувається значне зростання параметрів прищеплення (ефективність прищеплення – з 42,5 до 83,0 %, ступінь прищеплення – з 7,5 до 14,7 %).

4. З використанням методу рентгеноструктурного аналізу підтверджено утворення в композитах наночастинок срібла реакцією відновлення його з солей полівінілпіролідом. У температурних умовах синтезу композитів відновлення срібла відбувається більш ніж на 95 %.

5. З використанням скануючого електронного мікроскопу досліджена морфологія композитів, які, залежно від складу, характеризуються розвинутою макро- та мікропористою структурою з середнім розміром макропор 0,4...1,5 мкм.

6. Досліджено вплив природи та кількості пороутворювачів на формування пористої структури композитів, на підставі чого обґрунтовано оптимальний пороутворювач – циклопентан у кількості 10 мас. %.

7. Додавання до початкової композиції нітрату аргентуму практично не змінює характеристики пористих композитів. Усі одержані композити характеризуються пористістю в межах 57...70 %.

8. Досліджено вплив складу мономер-полімерної композиції, природи та кількості наповнювача та стабілізатора піни на пористість композитів, їх діаметр та полідисперсність, на підставі чого обґрунтовано оптимальні композиційні склади для одержання композитів з заданою пористістю.

9. Розроблені остеопластичні композити проявляють фунгібактерицидні властивості, зокрема, щодо *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* та *A. Niger*, що передбачає їхню ефективність під час експлуатації.

РОЗДІЛ 5

РОЗРОБЛЕННЯ ОСНОВ ТЕХНОЛОГІЇ ОДЕРЖАННЯ ПОРИСТИХ КОМПОЗИТІВ ТА ЇХ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОПРОБУВАННЯ

Виконані в попередніх розділах експериментальні дослідження одержання срібловмісних пористих мінерально наповнених композитів були використані для практичного обґрунтування методу їх виробництва, кількості і переліку необхідних технологічних операцій та їх послідовності. Така інформація є необхідною під час розроблення оптимальної технологічної схеми виробництва, яка забезпечить одержання цільового продукту необхідної якості за мінімальних капітальних вкладень і експлуатаційних затратах, гарантуватиме безперебійну роботу обладнання, безпеку і надійність його експлуатації.

5.1. Розроблення принципової технологічної схеми одержання композитів

Блок-схема, на якій зображено технологічні операції, пов'язані з хімічними і фізичними перетвореннями вихідних реагентів під час одержання пористих композитів з мінеральним наповнювачем, зображена на рис. 5.1.

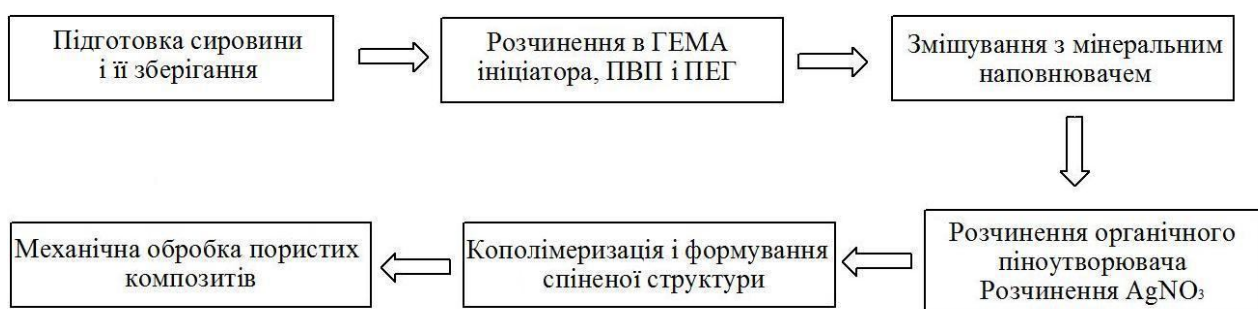


Рис. 5.1. Блок-схема одержання пористих композитів з мінеральним наповнювачем

Відповідно до розробленої блок-схеми технологічний процес включає такі хімічні і фізичні процеси: масообміни (дистиляція, розчинення), теплообміни (нагрівання, охолодження, випаровування, сушіння), механічні

(перемішування), хімічні (полімеризація), для проведення яких необхідне використання різних технологічних апаратів.

Підготовка сировини, перша стадія технологічного процесу, включає очищення ГЕМА від інгібітора та сушіння порошку ПВП. Очищення ГЕМА від інгібітора відбувається в результаті його перегонки під вакуумом.

Оскільки ПВП є дуже гідрофільним матеріалом його тривале зберігання після сушіння можливе лише в герметичних ємностях. Очищений ГЕМА необхідно зберігати за низьких температур в побутовому холодильнику з метою запобігання його самовільній полімеризації.

На вітчизняному ринку існує велика кількість готових технічних рішень і обладнання, яке може бути використане для проведення стадії підготовки сировини методом вакуумної перегонки і вакуумного сушіння (табл. 5.1).

Таблиця 5.1

Обладнання для вакуумної перегонки і вакуумного сушіння

№	Обладнання	
1	Ротаційні випаровувачі: RV 10 basic RV 8 digita Rotavapor® R-100 Rotavapor®R-300	http://www.yos.com.ua/uk/equip/category/rotary-evaporators-ika.html http://www.zetalabshop.com/uk/products/evaporator/laboratory_evaporator.php http://chemtest.com.ua/ua/rotacionnie_ispariteli_ika-ua http://dlu.com.ua/ua/ua-prod-list/ProductLine/1210/ProductGroup/1063/ProductGroupL2/1086
2	Вакуумні сушильні шафи серії СВ: СВ-30 СВ-50 СВ-80	http://www.yos.com.ua/uk/equip/vacuum-dry-ovens.html
3	Промислові вакуумні сушильні шафи серії СВП:	http://dry-oven.com.ua/ua/products-2/industrial-vacuum-drying-ovens-2

Під час проектування технологічних процесів, що використовують хімічні перетворення, бажаним є використання однофазних систем, оскільки це дозволяє значно спростити технологічне та конструктивне оформлення процесів і полегшує їх контроль та автоматизацію.

Одержання однофазної системи досягається в результаті розчинення сипучих компонентів композиції (ПВП, ПБ і ПЕГ) в рідкому ГЕМА (рис. 5.2). Розчинення усіх компонентів полімер-мономерної суміші відбувається за кімнатної температури.

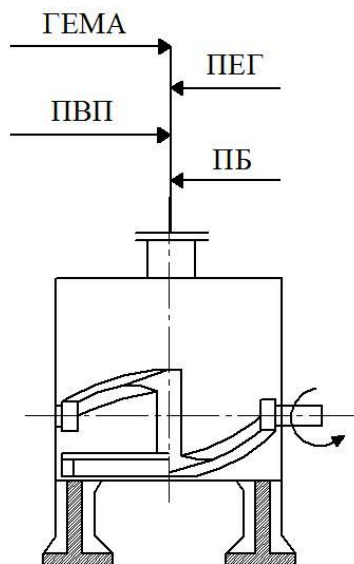


Рис. 5.2. Схема установки для розчинення компонентів полімер-мономерної суміші

Для розчинення компонентів полімер-мономерної суміші, враховуючи значне зростання в'язкості, необхідне використання спеціалізованого високоефективного обладнання. Таким обладнанням можуть бути змішувачі з Z-подібними мішалками або планетарні змішувачі.

Використання мінеральних наповнювачів, які є нерозчинними в полімер-мономерній фазі композиту, а також висока кінцева в'язкість мінерально наповнених композицій накладає певні обмеження на тип обладнання, що може бути використане для змішування полімер-мономерної фази і мінеральних наповнювачів.

Наступною стадією технологічної схеми є введення в композицію органічного спінювача і аргентуму нітрату. Виділення операції введення органічного спінювача в окрему стадію дозволяє контролювати процес спінювання і одержувати пористу структуру композитів з наперед заданими параметрами.

Оскільки циклопентан добре поєднується з органічною фазою композиту, для його розчинення не потрібне використання інтенсивного перемішування. Однорідну композицію з рівномірним розподілом пороутворювача можна одержати з використанням тихохідних мішалок, використання яких зменшує ймовірність розчинення кисню в композиті.

Аргентуму нітрат також бажано додавати в композицію на завершальній стадії підготовки суміші з метою недопущення передчасного відновлення срібла.

Основною стадією технологічного процесу одержання пористих композитів з мінеральним наповнювачем є кополімеризація з одночасним формуванням пористої структури, а також відновленням срібла. Усі ці процеси відзначаються своїми особливостями, які були досліджені в р.3 і р.4 і дали змогу встановити оптимальні температурно-часові параметри.

Формування пористих срібловмісних композитів з мінеральними наповнювачами може бути проведене заливанням реакційної суміші безпосередньо у відкриту форму, таку технологію можна порівняти з процесом одержання виробів литтям без тиску.

Спінювання композиту внаслідок випаровування піноутворювача, фіксація його пористої структури внаслідок кополімеризації і відновлення срібла відбувається внаслідок термооброблення композитів у термошафі за розробленим оптимальним температурним режимом: температура 75 °С, витримка 4 год.

Використання такої технології дозволяє одержувати заготовки довільних розмірів, яким в результаті механічної обробки можна надавати необхідну форму, що є важливим під час використання їх як внутрішньо кісткових імплантатів. Крім того, для формування складних виробів можна використовувати розбірні форми, внутрішня порожнина яких має необхідну конфігурацію та розміри.

Таким чином, на основі детального та постадійного аналізу блок-схеми одержання пористих композитів з мінеральними наповнювачами можна запропонувати таку принципову технологічну схему процесу (рис. 5.3).

2-Гідроксіетилметакрилат з об'ємного мірника 1 завантажується в Z-подібний змішувач 10. При включеній мішалці в Z-подібний змішувач з вагового мірника 2 завантажується пероксид бензоїлу і після його повного розчинення з мірника 3 ПВП, після розчинення якого в змішувач подається стабілізатор піни (ПЕГ). Розчинення компонентів в Z-подібному змішувачі відбувається за кімнатної температури.

Після розчинення композиція подається в змішувач 11, у який з об'ємного дозатора 8 поступає циклопентан, а із змішувача 9 – розчин аргентуму нітрату. Розчин аргентуму нітрату одержують розчиненням у змішувачі 9 AgNO_3 , що подається ваговим мірником 6, в мінімальній кількості води, що відміряється об'ємним мірником 7.

Зі змішувача 11 готова композиція завантажується у форму 13 і далі подається в термошафу 14 де відбувається її термообробка. В результаті фізико-хімічних процесів відбувається спінювання композиції, утворення пористої структури і її фіксація, а також, відновлення срібла. Готовий виріб 15 видаляється з форми і поступає на механічну обробку.

Також розробленою технологічною схемою передбачено можливість обробки композиції ультразвуком 12, що з одного боку ускладнює технологічний процес, однак з іншого дає змогу суттєво зменшити тривалість тверднення композиції.

На підставі експериментальних досліджень розроблено тимчасовий технологічний регламент одержання срібловмісного пористого матеріалу «СПМ» (додаток 1).

Срібловмісний пористий матеріал з мінеральними наповнювачами повинен відповідати вимогам технологічного регламенту, наведеним в табл. 5.2.

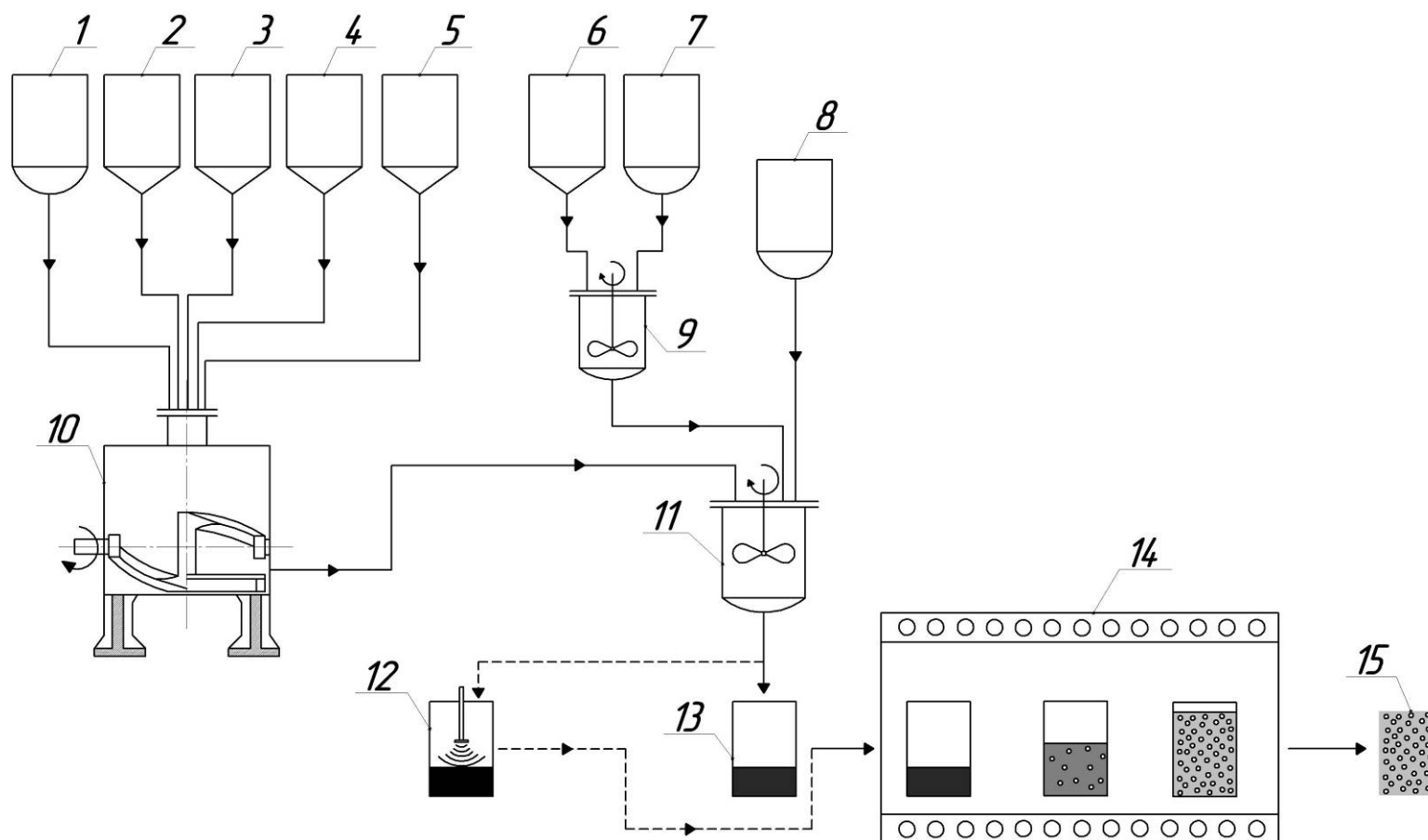


Рис. 5.3. Принципова технологічна схема одержання пористих композитів з мінеральними наповнювачами

1, 7, 8 – об’ємні мірники ГЕМА, води і циклопентану; 2, 3, 4, 5, 6 – вагові мірники ПБ, ПВП, ПЕГ, мінерального наповнювача і AgNO_3 ; 9, 11 – змішувач; 10 – Z-подібний змішувач; 12 – ультразвук; 13 – форма; 14 – термошафа; 15 – виріб.

Таблиця 5.2.

Склад вихідної композиції для синтезу срібловмісного пористого матеріалу «СПМ»

№ з/п	Найменування сировини	ГОСТ або ТУ	Вміст в композиції, мас.ч.
1	2-гідроксіетилметакрилат (ГЕМА)	ТУ 6-01-1240, зм.1,2, 3	70±1
2	Полівінілпіролідон (ПВП) ММ 28 000±2000	ТУ 64-9-03, прим. 2	30±1
3	Пероксид бензоїлу (ПБ)	ДСТУ 2768-94	1±0,1
4	Гідроксіапатит (ГА)	ІСО 13175-3-2015	70±1
5	Циклопентан (ЦП)	ТУ 0272-028- 00151638-99	10±1
6	Поліетиленгліколь (ПЕГ-1500)	ТУ 2483-167- 05757587-2000	20±1
7	Дистильована вода	ГОСТ 6709	2±0,1
8	Аргентуму нітрат AgNO_3	ГОСТ 1277	0,5±0,01

На основі експериментальних даних було визначено коефіцієнти технологічних втрат на стадіях синтезу (табл. 5.3), норми витрат вихідної сировини та складений матеріальний баланс процесу (табл. 5.4).

Таблиця 5.3

Коефіцієнти технологічних втрат на стадіях синтезу

№ з/п	Стадія процесу	Коефіцієнт технологічних втрат
1	2	3
1	Підготовка сировини	
	а) перегонка ГЕМА	0,35
	б) перекристалізація ПБ	0,22
	в) сушіння ПВП	0,2
2	Приготування і завантаження композиції (загальні втрати)	0,032

Продовження табл. 5.3

1	2	3
3	Полімеризація	0,1
4	Вивантаження композиції і пакування	0,01

Таблиця 5.4

Норми витрат сировини на 1 кг матеріалу (з урахуванням втрат)

№ п/п	Найменування сировини	ГОСТ або ТУ	Розхід на 1 кг матеріалу, кг
1	2-гідроксіетилметакрилат	ТУ 6-01-1240, зм. 1,2,3	0,344
2	Гідроксіапатит	ISO 13175-3-2015	0,344
3	Полівінілпіролідон	ТУ 64-9-03-86	0,147
4	Пероксид бензоїлу	ГОСТ 14888	0,005
5	Дистильована вода	ГОСТ 6709	0,01
6	Аргентуму нітрат AgNO ₃	ГОСТ 1277	0,003
7	Циклопентан	ТУ 0272-028- 00151638-99	0,049
8	Поліетиленгліколь (ПЕГ-1500)	ТУ 2483-167- 05757587-2000	0,098

За стадіями та режимами технологічного регламенту виготовлені експериментальні зразки композиту, які були передані для медико-біологічних випробувань (акт і протокол випробувань додаються).

5.2. Медико-біологічні експериментальні дослідження розроблених композитів

Основною метою, з якою використовуються солі аргентуму в пористих мінерально наповнених композитах, є надання їм антибактеріальних

властивостей. Для підтвердження можливого практичного застосування розроблених срібловмісних композитів у біомедичній галузі у Львівському національному медичному університеті ім. Данила Галицького виконані дослідження їх бактерицидних властивостей.

Фунгібактерицидні властивості пористих срібловмісних мінеральнонаповнених композитів досліджували на тест-культурах бактерій *Escherichia coli* HB 101 (*E. coli*) (кишкова паличка), *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) і цвільового гриба *Aspergillus niger* (*A. niger*) за стандартною методикою дифузії діючої речовини в агар на твердому поживному середовищі (м'ясо-пептонний агар – для бактерій, сусло-агар – для грибів).

У результаті порівняльного аналізу бактерицидних та фунгіцидних властивостей композитів, які містять наночастинки срібла, одержаних реакцією відновлення з використанням ПВП, та несрібловмісних композитів щодо вказаних нижче мікроорганізмів, було встановлено, що композити, які не містили у своєму складі наночастинок срібла, не проявили фунгібактерицидних властивостей. Композити, які містять наночастинки срібла, блокують ріст бактерій та грибів, проявляючи фунгібактерицидну здатність [199]. Кількісно фунгібактерицидна активність розроблених пористих срібловмісних мінеральнонаповнених композитів в залежності від природи використаних солей срібла наведена в табл. 5.5.

Таблиця 5.5

Фунгібактерицидна активність срібловмісних композитів

Склад вихідної композиції для синтезу композиту, мас.ч	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	24,4 (60)	26,0 (73)	20,0 (33)
ГЕМА:ПВП:ГА:AgAc = 7:3:7:0,6	23,0 (44)	18,7 (13)	23,0 (44)

Як показали результати досліджень, пористі мінеральнонаповнені композити, які містять в своєму складі солі аргентуму, характеризуються

високими фунгібактерицидними властивостями, що передбачає їхнє використання як остеопластичних матеріалів, які не потребуватимуть додаткового післяопераційного лікування антибіотиками. Композити, які не містили у своєму складі наночастинок срібла, не проявили фунгібактерицидних властивостей.

Висновки до розділу 5

1. Розроблено принципову технологічну схему одержання пористих композитів на основі кополімерів ПВП та метакрилових естерів з мінеральним наповнювачем гідроксіапатитом.

2. На підставі експериментальних досліджень розроблено склад вихідної композиції, норми витрат матеріалів та тимчасовий технологічний регламент одержання срібловмісного пористого матеріалу «СПМ».

3. Виготовлена експериментальна партія остеопластичного срібловмісного матеріалу «СПМ». У Львівському національному медичному університеті ім. Данила Галицького виконані дослідження бактерицидних властивостей матеріалу, якими встановлено, що розробений матеріал проявляє високі фунгібактерицидні властивості щодо бактерій *Escherichia coli* HB 101 (*E. coli*), *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) і цвільового гриба *Aspergillus niger* (*A. niger*). Композити, які не містили у своєму складі наночастинок срібла, не проявили фунгібактерицидних властивостей.

ВИСНОВКИ

1. У дисертації вирішено важливе наукове і прикладне завдання – досліджено фізико-хімічні закономірності і розроблено основи технології одержання пористих срібловмісних композиційних матеріалів на основі наповнених мінеральними наповнювачами кополімерів полівінілпіролідону з 2-гідроксіетилметакрилатом, які можуть бути використані у медицині, зокрема, у процесах остеогенезу.

2. За результатами досліджень закономірностей полімеризації композицій ГЕМА з ПВП у присутності мінеральних наповнювачів гідроксіапатиту, воластоніту та монтморилоніту встановлено, що композиції з монтморилонітом полімеризуються з найбільшою швидкістю завдяки наявності на його поверхні позитивних і негативних зарядів, внаслідок чого монтморилоніт додатково є ще й каталізатором йонної полімеризації.

3. Встановлено, що мінеральні наповнювачі активно впливають на формування структури та склад композитів. У випадку монтморилоніту у реакцію прищеплення вступає значно більша кількість полівінілпіролідону (89...98 %), ніж у випадку воластоніту (36...88 %) та гідроксіапатиту (42...66 %).

4. На підставі досліджень закономірностей формування пористої структури залежно від природи та кількості пороутворювача вибрано оптимальні пороутворювач (циклопентан, 10 мас. %) та стабілізатор піни (поліетиленгліколь ПЕГ-1500, 20 мас. %). У їхній присутності формуються композити з високою пористістю (67 %) та найодноріднішими порами (показник полідисперсності 1,32) з середнім діаметром 0,87 мм. За меншого вмісту пороутворювача матеріал характеризується нерівномірним спінюванням і утворенням пор великого розміру. Додавання до складу вихідної композиції ГМА або ДМЕГ у кількості 10...15 мас. % від ГЕМА практично не впливає на загальну пористість матеріалу, однак міцність під час стискання композитів зростає на 20...50 %.

5. Встановлено можливість одержання наночастинок срібла з його солей, у т.ч. під час одержання композиту, взаємодією з третинним нітрогеном ПВП, який виявився ефективним відновником та стабілізатором. Утворення наночастинок срібла підтверджено результатами хімічного аналізу та УФ спектроскопії. ПВП з більшою молекулярною масою є ефективнішим відновником срібла.

6. Обґрунтовано оптимальний склад вихідної композиції (ГЕМА:ГМА:ПВП:ГА:ЦП:AgNO₃=6:1:3:7:1,7:0,1 мас.ч.) та температурно-часові параметри (348 К, 4 год) одержання пористих срібловмісних композитів з мінеральним наповнювачем. Використання ультразвуку під час синтезу дає змогу здійснювати стадію полімеризації за кімнатної температури та скоротити її тривалість до 3...5 хв. З використанням інструментальних методів (рентгенографічний аналіз, інфрачервона спектроскопія, скануюча електронна мікроскопія) досліджено структуру та підтверджено утворення срібла в композитах.

7. Розроблено принципову технологічну схему та технологічні режими одержання пористих срібловмісних композитів полівінілпіролідону з метакриловими естерами. Розроблено тимчасовий технологічний регламент, одержано експериментальну партію композитів і досліджено їхні властивості. Медико-біологічними випробуваннями встановлено, що розроблені остеопластичні композити проявляють фунгібактерицидну активність, зокрема, щодо *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* та *Aspergillus Niger*, що передбачає їхню ефективність під час експлуатації.

Список використаних літературних джерел

1. Штильман М. И. Полимеры медико-биологического назначения. – М.: ИКЦ «Академ-книга». – 2006. – 400 с.
2. Ткаченко С. С. Костная гомопластика. – Л.: Медицина, 1970. – 296 с.
3. Чаклин В. Д. Костная пластика. – М.: Медицина, 1971. – 228 с.
4. Бойчев Б., Комфорт В., Чоканов К. Оперативная ортопедия и травматология. – София: Медицина и физкультура. – 1961. – 849 с.
5. Белоусов А.Е., Ткаченко С.С. Микрохирургия в травматологии. — Л.: Медицина. – 1988. – 224 с.
6. Cook S.D. Interface mechanics and bone growth into porous Co-Cr-Mo-alloy implants / S. D. Cook, K. A. Walsh, R. J. Haddad // Clinical Orthopaedics and Related Research, 1985. – V. 193. – P.271-280.
7. Hahn H Palich W. Preliminary evaluation of porous metal surfaced titanium for orthopedic implants // J. Biomed. Mater. Res. – 1970. – V.4. – P. 571-577.
8. Llyushenko A.F. Effect of macro- and microstructure of titanium implants surfaces on their adhesion to bone tissue / A.F. Llyushenko, V.V. Savich, A.I. Voronovich // Abstracts of the international conference “Advanced Materials”. Kiev, Ukraine, 4-7 October. – 1999. – P.361.
9. Enneking W.F. Autogenous cortical bone grafts in the reconstruction of segmental skeletal defects / W.F. Enneking, J.L. Eady, H. C. Burchardt // J. Bone Jt. Surgery. – 1980. – Vol. 62A. – P. 1039-1049.
10. Vildenberg F.A.J.M. Free revascularised periosteum transplantation: an experimental study / F.A.J.M. Vildenberg, R.J.A Goris, Tutein Nolthenius Puylaert // Brit. J. Plast. Surgery. – 1984. – Vol. 37, № 2. – P. 226-235.
11. Афанасьев Ю.И. Гистология: 5-е изд., перераб. и доп. / Ю.И. Афанасьев, Н.А. Юрина, Е.Ф. Котовский // М.: Медицина. – 2002. – 744 с.
12. Артющкевич А.С. Восстановление посттравматических дефектов глазницы с помощью кожных ксенотрансплантатов / А.С. Артющкевич, С.Р. Маклеод // Стоматология. – 1997. – № 4. – С. 43–44.

13. Cheung D. Localized inferior orbital fibrosis associated with porcine dermal collagen xenograft orbital floor implant / D. Cheung, L. Brown, R. Sampath // *Ophthalm. plast. reconstr. surg.* – 2004. – Vol. 20, № 3. – P. 257–259.
14. Корж Н.А. Имплантационные материалы и остеогенез. Роль биологической фиксации и остеоинтеграции в реконструкции кости / Н.А. Корж, Л.А. Кладченко, С.В. Малышкина и др. // *Ортопед., травматол. и протезир.* – 2005. – № 4. – С. 118–127.
15. Корж Н.А. Имплантационные материалы и остеогенез. Роль индукции и кондукции в остеогенезе / Н.А. Корж, В.А. Радченко, Л.А. Кладченко и др. // *Ортопед. травматол. и протезир.* – 2003. – № 2. – С. 150–157.
16. Островский А.В. Остеопластические материалы в современной пародонтологии и имплантологии // *Новое в стоматологии.* – 1999. – № 6. – С. 39–52.
17. Finkemeier C.G. Bone-grafting and bone-graft substitutes // *J. Bone Joint Surg. Am.* – 2002. – Vol. 84. – P. 454–464.
18. Омеляненко Н.П. Современные возможности оптимизации репаративной регенерации костной ткани / Н.П. Омеляненко, С.П. Миронов, Ю.И. Денисов-Никольский и др. // *Вестн. травматол. и ортопед.* – 2002. – № 4. – С. 85–88.
19. Растомпахов С.В. К проблеме инфицирования имплантатов / С.В. Растомпахов, Б.Г. Сухов, А.С. Коган // *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН.* – 2005. – № 6 (44). – С. 190–194.
20. Волков В.В. Офтальмохирургия с использованием полимеров / В.В. Волков // *Изд. 2-е, перераб. и дополн.* – СПб.: Гиппократ. – 2009. – С. 449–462.
21. Николаенко В.П. Имплантация орбитальных вкладышей из пористого политетрафторэтилена: техника и результаты / В.П. Николаенко, Ю.С. Астахов // *Вестн. офтальмологии.* – 2006. – Т. 122, № 1. – С. 18–21.
22. Amrith S. Blowout fractures: surgical outcome in relation to age, time of intervention, and other preoperative risk factors / S. Amrith [et al.] // *Craniofac. trauma reconstr.* – 2010. – Vol. 3, № 3. – P. 131–136.
23. Harris G.J. Orbital blow-out fractures: surgical timing and technique / G.J. Harris // *Eye.* – 2006. – Vol. 20. – P. 1207–1212.
24. Альфаро Федерико Эрнандес. Костная пластика в стоматологической имплантологии. Описание методик и их клиническое применение. М.: Азбука. – 2006. – 235 с.

25. Тимофеев А.А. Руководство по челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии // Учебное пособие. - Киев: Медицинская литература. – 2002. – 947 с.

26. Yang Weizhong. Разработка биокерамики из бифазного фосфата кальция в качестве носителя для тканевой инженерии костей / Yang Weizhong, Zhou Dali, Yin Guang fu, Chen Huaqing // Guisuan yuan xuebao. – 2004. – № 9. – P. 1143-1149.

27. Guo Han. Development of calcium silicate/calcium phosphate cement for bone regeneration // Guo Han, Wei Jie, Yuan Yuanm, Liu Changsheng // Biomed. Mater. – 2007. – № 3. – P. 153-159.

28. Layrolle P. In vivo performance of an injectable biphasic calcium phosphate bone filler / P. Layrolle, S. Baroth, E. Goyenvall, E. Aguado, F. Moreau, G. Daculsi // Key Eng. Mater. – 2009. – № 396-398. – P. 583-586.

29. Navarro M. Bioactive composites based on calcium phosphates for bone regeneration / Melba Navarro, Josep A. Planell // Key Eng. Mater. – 2010. – № 441. – P. 203-233.

30. Воложин А.И. Создание нового поколения биосовместимых материалов на основе фосфатов кальция для широкого применения в медицинской практике / А.И. Воложин, С.Г. Курдюмов, В.П. Орловский, С.М. Барин, В.К. Леонтьев, Л.П. Истратов, К.С. Десятниченко // Технол. жив. систем. – № 1. – 2004. – P. 41-56.

31. Wei Hai-gang. The use of calcium phosphate hydroxyapatite in saddle nose deformation treatment / Wei Hai-gang, Li Shu-guang, Wang Fu-sen // Zhongguo meirong yixue. – 2003. – № 5. – P. 529-530.

32. Sogo Yu. Formation of a FGF-2 and calcium phosphate composite layer on a hydroxyapatite ceramic for promoting bone formation / Sogo Yu, Ito Atsuo, Onoguchi Masahiro, Oyane Ayako, Tsurushima Hideo, Ichinose Noboru // Biomed. Mater. – 2007. – № 3. – P. 175-180.

33. Ланцов Ю.А. Современные имплантаты с наноструктурными керамическими покрытиями / Ю.А. Ланцов, Д.А. Маланин, В.В. Новачадов, С.А. Демкин // Наноматериалы и нанотехнологии. Научный потенциал Волгоградской области Информационно-аналитический сборник. – 2008. – С. 170-173.

34. Sikiric M. D. Biomimetic organic-inorganic nanocomposite coatings for titanium implants / M. D. Sikiric, C. Gergely, R. Elkaim, E. Wachtel, Cuisinier Frederic J.C., H. Furedi-Milhofer // J. Biomed. Mater. Res. A. – № 3. – 2009. – P. 759-771.

35. Machado Ana Christina P. In vivo evaluation of porous titanium implants with biomimetic coating. / Machado Ana Christina P., Oliveira Marize V., Pereira Robson P., Carvalho Yasmin R., Cairo Carlos Alberto A. // Key Eng. Mater. – 2009. – № 396-398. – P. 179-182.

36. Арсеньев П.А. Применение нанотехнологий для создания материалов нового поколения для медицины / П.А. Арсеньев, В.Н. Балин // Вестн. МЭИ. – 2007. – № 5. – С. 68-74.

37. Сафронова Т.В. Керамика на основе гидроксиапатита, синтезированного из хлорида кальция и гидрофосфата калия / Т.В. Сафронова, М.А. Ширяев, В.И. Путляев, В.А. Мурашов, П.В. Проценко // Стекло и керамика. – 2009. – № 2. – С. 23-26.

38. Ширяев М.А. Материалы на основе порошков фосфатов кальция, содержащих КСl / М.А. Ширяев, Т.В. Сафронова, В.И. Путляев, А.Г. Вересов, Е.А. Досовицкий, В.К. Иванов // Перспект. матер. – 2008. – № 6. – С. 20-24.

39. Калинин В.Т. Поиск перспективных органоминеральных биоконпозитов на основе гидроксиапатита кальция для костных имплантатов / В.Т. Калинин, Н.А. Захаров, Ж.А. Ежова, Е.М. Коваль, И.А. Полунина // Фундаментальные науки в медицине. Тезисы докладов Конференции, Москва, 2-3 дек. – 2004. – С. 143-144.

40. Пат. 2333010, МКИ7 A61L 27/56, A61L 27/12. Материал для закрытия костных дефектов при реконструктивно-пластических операциях / Чиссов В.И., Баринов С.М., Сергеева Н.С., Решетов И.В., Свиридова И.К., Кирсанова В.А., Фадеева И.В., Комлев В.С., Ахмедова Сурая Абдулла, Филюшин М.М., Федерал. гос. учрежд. Моск. н.-и. онкол. ин-т Федерал. аг-ва по высокотехнол. мед. помощи. Ин-т металлургии и материаловед. РАН. – № 2006143798/15; Заявл. 12.12.06; Оpubл. 12.12.06.

41. Пат. 6903146, МКИ7 A61F 2/02, A61K 9/14. Prosthetic filler for a living body and method of manufacturing the prosthetic filler / Matsushima Asako, Nakasu Masanori, Fukuhara Takahiro, PENTAX Corp.; Katakura Chikkarin Co., Ltd. – № 10/134588; Заявл. 30.04.02; Оpubл. 30.04.02.

42. Yang-de Z. Прогресс в области композитов типа гидроксиапатит-полимерные материалы / Yang-de Zhang, Zi-yi Zhao, Lei Zhang, Hao-wei Zhang, Yuan Le // Zhongguo yixue gongcheng. China Medical Engineering. – 2005. – № 6. – P. 603-608.

43. Захаров Н.А. О синтезе новых наноразмерных биокompозитов на основе гидроксиапатита кальция и целлюлозы для костного протезирования / Н.А. Захаров, Ж.А. Ежова, Е.М. Коваль, В.Т. Калинин, А.Е. Чалых, О.Н. Захарова // Современ. мед.: Теория и практ. – 2004. – № 5. – С. 2-5.

44. Пат. 6187329, МКИ7 A61F 2/02, A61F 2/28. Variable permeability bone implants, methods for their preparation and use / Agrawal C. Mauli, Athanasiou Kyriacos A., Board of Regents of the Univ. of Texas System. – № 08/996708; Заявл. 23.12.97; Оpubл. 23.12.97.

45. Schiller C. Geometrically structured implants for cranial reconstruction made of biodegradable polyesters and calcium phosphate/calcium carbonate / C. Schiller, C. Rasche, M. Wehmoller, F. Beckmann, H. Eufinger, M. Epple, S. Weihe // Biomaterials. – 2004. – № 7-8. – P. 1239-1247.

46. Щипунов Ю.А. Формирование макропористых материалов на основе альгината кальция, включающих хитозан и гидроксиапатит / Ю.А. Щипунов, И.В. Постнова // Коллоид. ж. – 2011. – №4. – С. 555-564.

47. Kim Seok Bong. The characteristics of a hydroxyapatite-chitosan-PMMA bone cement / Kim Seok Bong, Kim Young Jick, Yoon Taek Lim, Park Su A., Cho In Hee, Kim Eun Jung, Kim In Ae, Shin J. - W. Jung-Woog // Biomaterials. – 2004. – № 26. – P. 5715-5723.

48. Усачева О.В. Композиты на основе биоактивного стекла и полимерных гидрогелей / О.В. Усачева, Н.В. Свентская, С.П. Сивков, Белецкий Б.И. // Успехи в химии и химической технологии. Том XXVIII. – 2014. – № 8. – С. 94-97.

49. Janicijevic J. M. Nanomaterijal kalcijum-fosfat/poli-dl-laktid-ko-glikolid kao potencijalna tkivna matrica u osteoreparaciji pomocu kostne srzi na modelu subkutane implantacije / Janicijevic Jelena M., Najiman Stevo J., Ignatovic Nenad L., Savic Vojin P., Kocic Jelena S., Vasiljevic Perica J., Vukelic Marja D., Uskokovic Dragan P. // Hem. ind. – № 3. – 2008. – P. 205-210.

50. Thimm Benjamin W. Biocompatibility studies of endothelial cells on a novel calcium phosphate/SiO₂-xerogel composite for bone tissue engineering / Thimm Benjamin W., Unger Ronald E., Neumann Hans-Georg, Kirkpatrick C. James // Biomed. Mater. – № 1. – 2008. – 015007/1-015007/10.

51. Hasegawa S. In vivo evaluation of porous hydroxyapatite/poly-DL-lactide composite for bone substitutes and scaffolds / Hasegawa S., Tamura J., Neo M., Goto K., Takemoto M., Nakamura T., Shikinami Y., Saito M. // Int. J. Artif. Organs. – № 4. – 2005. – P. 380-381.

52. Пат. 6183515, МКИ7 А61F 2/28, В29С 35/08. Artificial bone implants / Barlow Joel W., Lee Goonhee, Crawford Richard H., Beaman Joseph J., Marcus Harris L., Lagow Richard J., Board of Regents, The Univ. of Texas System. — № 08/832882; Заявл. 04.04.97; Опубл. 04.04.97.

53. Meyer U. Image-based biomimetic approach to design and fabrication of tissue engineered bone / Meyer U., Runte C., Dirksen D., Stamm T., Fillies T., Joos U., Wiesmann H.P. // CARS 2003: Computer Assisted Radiology and Surgery Proceedings of the 17 International Congress and Exhibition, London. – 2003. – P. 726-733.

54. Wang X. Technology hardening ceramic material based on hydroxyapatite / Wang Xinyu, Yan Yuhua, Chen Xiaoming, Li Shipu // Wuhan gongye daxue xuebao. – 1999. – № 5. – P. 14-15.

55. Fidancevska E. Thermal-expansion and mechanical properties of the Ca₁₀(PO₄)₆(OH)₂ - TiO₂ composite / Fidancevska E., Ruseska G., Zafirovski S., Pavlovski B // Sci. Sinter. – 2002. – № 3. – P. 241-246.

56. Porter B.D. Mechanical properties of a biodegradable bone regeneration scaffold / Porter B.D., Oldham J.B., He S.-L., Zobitz M.E., Payne R.G., An K.N., Currier B.L., Mikos A.G., Yaszemski M.J. // Trans. ASME. J. Biomech. Eng. – 2000. – № 3. – P. 286-288.

57. Лоскутов О.А. Прочностные и жесткостные характеристики костного цемента "Osteobond", полимеризованного в условиях операционной / О.А. Лоскутов // Ортопедия, травматол. и протезир. – 2008. – № 1. – С. 65-69.

58. Мустафаев М.Ш. Влияние модификации полимерных композитов на возможность их применения в челюстно-лицевой хирургии / Маг.Ш. Мустафаев,

А.У. Алиев, А.П. Краснов, А.И. Воложин // Вестн. Кабард.-Балк. гос. ун-та. Сер. Мед. н. – 2003. – № 7. – С. 101-104.

59. Чердынцев В.В., Сенатов Ф.С., Максимкин А.В., Чуков Д.И. Механические свойства пористых композитов на основе полигидроксibuтирата, наполненных гидроксиапатитом // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 4. – С. 8.

60. Бoльбасов Е.Н., Гузеев В.В., Дворниченко М.В., Нечаев К.А., Твердохлебов С.И., Хлусов И.А., Новиков В.А. Высокоэластичные биокoмпозитные покрытия на основе сополимера тетрафторэтилена с винилиденфторидом, наполненного гидроксиапатитом // Известия Томского политехнического университета. – 2010. – Т. 317, № 2. – С. 107-111.

61. Liu De-bao. Effect of the method of manufacturing the microstructure and properties of a biomaterial comprising hydroxyapatite and polyamide 66 / Liu De-bao, Chen Min-fang, Shen Rong-zhen, Sun Li-li // Gaofenzi cailiao kexue yu gongcheng/Polymer Materials Science & Engineering. – 2010. – № 8. – P. 134-136.

62. Frutos P.O. Release of gentamicin sulphate from a modified commercial bone cement. Effect of (2-hydroxyethyl methacrylate) comonomer and poly(N-vinyl-2-pyrrolidone) additive on release mechanism and kinetics / Frutos P.O., Diez-Pe6na E., Frutos G., Barrales-Rienda J.M. // Biomaterials. – 2002. – № 18. – P. 3787-3797.

63. Armstrong M. Antibiotic elution from bone cement: A study of common cement-antibiotic combinations / M. Armstrong, R.F. Spencer, A.M. Lovering, S. Gheduzzi, A.W. Miles, I.D. Learmonth // HIP Int. – 2002. – №1 – P. 23-27.

64. Gallez B. Noninvasive in vivo EPR monitoring of the methyl methacrylate polymerization during the bone cement formation / B. Gallez, N. Beghein // Biomaterials. – 2002. – № 24. – P. 4701-4704.

65. Li Chaodi. Finite element thermal analysis of bone cement for joint replacements / Li Chaodi, Kotha Shiva, Huang Chen-Hsi, Mason James, Yakimicki Don, Hawkins Michael // Trans. ASME. J. Biomech. Eng. – 2013. – № 3. – P. 315-322.

66. Roques A. Investigation of fatigue crack growth in acrylic bone cement using the acoustic emission technique / A. Roques, M. Browne, J. Thompson, C. Rowland, A. Taylor // Biomaterials. – 2014. – № 5. – P. 769-778.

67. Weiss P. Synchrotron X-ray microtomography (on a micron scale) provides three-dimensional imaging representation of bone ingrowth in calcium phosphate biomaterials / P. Weiss, L. Obadia, D. Magne, X. Bourges, C. Rau, T. Weitkamp, I. Khairoun, J.M. Bouler, D. Chappard, O. Gauthier, G. Daculsi // *Biomaterials*. – 2003. – № 25. – P. 4591-4601.

68. Демичев Н.П. Регенерация костной ткани после криодеструкции и аллопластики / Н.П. Демичев, А.Н. Тарасов, М.Ф. Ислам // *Ортопедия, травматол. и протезир.* – 2003. – №1. – С. 95-100.

69. Ruhe P. Quinten. Bone inductive properties of rhBMP-2 loaded porous calcium phosphate cement implants in cranial defects in rabbits / Ruhe P. Quinten, C. Kroese-Deutman Henriette, G.C. Wolke Joop, H.M. Spauwen Paul, Jansen John A. // *Biomaterials*. – 2004. – № 11. – P. 2123-2132.

70. Иванов С.Ю. Перспективы применения в стоматологии материалов "Биоматрикс" и "Алломатрикс-имплант" в сочетании с остеогенными клетками - предшественниками костного мозга / С.Ю. Иванов, Г.В. Кузнецов, Р.К. Чайлахян, А.Ф. Панасюк, Е.В. Ларионов, А.М. Панин // *Клин. имплантол. и стоматол.* – 2001. – № 3-4. – С. 37-40.

71. Корж Н.А. Имплантационные материалы и остеогенез. Роль индукции и кондукции в остеогенезе / Н.А. Корж, В.А. Радченко, Л.А. Кладченко, С.В. Малышкина // *Ортопедия, травматол. и протезир.* – 2003. – № 2. – С. 150-157.

72. Платэ Н.А. Физиологически активные полимеры / Н.А. Платэ, А.Е. Васильев. – Москва, Химия. – 1986. – 296 с.

73. Билибин А.Ю. Функциональные свойства полимеров / Учебник для вузов. — СПб.: Изд-во С.-Петербург. ун-та. – 1998. – 136 с.

74. Полимеры медицинского назначения: Пер. с япон./Под ред. СЭНОО МА-НАБУ. – М.: Медицина. – 1981. – 248 с.

75. Марычев С.Н., Калинин Б.А. Полимеры в медицине: Учеб. пособие / Владим. гос. ун-т; Владимир. – 2001. – ISBN 5-89368-277-7. – 68 с.

76. Полимеры в биологии и медицине / Коллектив авторов / Под ред. Майка Дженкинса // Пер с англ. О.И. Киселева; науч. ред. Н.Л. Клячко. – М.: Научный мир. – 2011. – 256 с.

77. Babensee J.E. Host response to tissue engineered devices / J.E. Babensee, J.M. Anderson, L.V. McIntire, A.G. Mikos / *Adv Drug Deliv Rev.* – 1998. – С.111-139.
78. Bonassar L.J. and Vacanti C.A. Tissue engineering: the first decade and beyond / *J Cell Biochem Suppl.* – 1998. – С. 297-303.
79. Полимеры в фармации. Под ред. А.И. Тенцовой, М.Т. Алюшина. – М: Медицина. – 1985. – 256 с.
80. Nurseli U. Synthesis and characterization of five-block copolymers prepared by vinylpyrrolidinone and a macroinitiator with poly(dimethylsiloxane) and polycaprolactone // *Jornal Appl. Polymer Science.* – 1997. – Vol. 64, № 10. – P. 1961-1969.
81. Бектуров Е.А., Кудайбергенов С., Хамзамулина Р.Э. Катионные полимеры. – Алма-Ата: Наука. – 1986. – 157 с.
82. Котлярский И.В., Этлис В.С., Кабанов В.А. Полимеризация метакриловой кислоты в бензоле в присутствии поли-N-винилпирролидона // *Высокомолек. соедин.* – 1989. – Т. 31А, № 9. – С. 1893-1897.
83. Lin Xiuli, Xu Jian, Hou Wanguo. Effect of additives on the cloud points of two tri-block copolymers in aqueous solution // *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects.* – 2004. – Vol. 237, № 4. – P.1-6.
84. Тхир И. Г. Зависимость коэффициента набухания полимеров для мягких контактных линз от композиционного состава и режима полимеризации / И. Г. Тхир, М. Л. Шекета, О.С. Заикина // *Вестник ЛПИ: “Химия, технология веществ и их применение”.* – 1982. – № 163. – С. 43-45.
85. Суберляк О.В. Зависимость теплофизических и механических свойств некоторых гидрогельных материалов от исходного композиционного состава / О.В. Суберляк, М.Л. Шекета, Л.Г. Лелях // *Вестник ЛПИ: “Химия, технология веществ и их применение”.* – 1980. – № 139. – С. 75-77.
86. Громов В.Ф. Особенности радикальной сополимеризации водорастворимых мономеров / В.Ф. Громов, Е.В. Бунэ, А.И. Барабанова, Н.В. Козлова, И.Л. Журавлева, Э.Н. Телешов // *Высокомолек. соедин.* – 1995. – Т. 37А, №11. – С. 1818-1822.
87. Гладкова Е.А. Гидродинамические характеристики сополимеров N-винилпирролидона с N,N-диаллил-N,N-диметиламмонийхлорида в водно-солевых

рас творах / Е.А. Гладкова, Л.В. Дубровина, Т.П. Брагина, А.И. Мартиненко, Е.Ю. Кабанова, Н.И. Попова, Л.В. Титкова, Д.А. Топчиев // Высокомолек. соедин. – 1996. – Т. 38А, №7. – С.1216-1221.

88.Суберляк О.В. Влияние комплексообразования на полимеризацию ОЭМА в присутствии ПВП / О.В. Суберляк, О.В. Скорохода, И.Г. Тхир // Высокомолек. соедин. – 1989. – Т. 31, № 5. – С. 336-340.

89.Уринов Э. Конформационные параметры поливинилпирролидона, поливинилкапролактама и их сополимера в разбавленных растворах / Э. Уринов, М. Киргизбаева, А. Косимов, С. Рашидова // Высокомолек. соедин. –1989.– Т. 31А, № 3. – С. 607-611.

90. Suberlyak O. Sorption-desorption properties of hydrogel graft-copolymers and medicines prolongators on their basis / O. Suberlyak, W. Skorokhoda, Ja. Melnyk // В кн.: “Materiały Polimerowe i ich Przetwórstwo”. – Częstochowa. – 2000. – P. 260-265.

91.Lee Shin Hee, Kim Hong Sung, Park Soo Min. Effect of polyvinylpyrrolidone on the copolymerization of acrylonitrile and methyl acrylate initiated by azobisisobutyronitrile indimethylformamide solution system // Han’guk Somyu Konghakhoechi. – 1997. – Vol. 34, № 9. – P. 591-597.

92.Тхир И.Г. О диффузии электролита NaCl через гидрофильный полимер на основе монометакрилата этиленгликоля и поливинилпирролидона / И.Г. Тхир, А.И. Сошко, О.В. Суберляк, В.П. Стадник // Журнал прикладной химии. – 1983. – №10. – С. 2250-2253.

93.Суберляк О.В. Исследование кинетики привитой фотополимеризации монометакрилового эфира этиленгликоля к ПВП / О.В. Суберляк, М.Л. Шекета, М.Ш. Порецкая // Вестник ЛПИ: “Химия, технология веществ и их применение”. – 1984. – № 181. – С. 52-53.

94.Hiroshi K. Binding of anthraquinone dyes by crosslinked polyvinylpyrrolidone // Jornal of Polymer Science: Polym. Chem. Ed. – 1986. – Vol. 24, № 10. – P. 2625-2700.

95.Способ получения гидрогельного полимерного материала / А.с. 825548 СССР / А.И.Сошко, О.В.Суберляк, А.Ф. Бузало и др. №2598051/23–05; Заявл. 03.04.78; Опубл. 30.04.81.– Бюл. №16.

96. Паписов И.М. Макромолекулярные замещения и полимеризация в присутствии двух макромолекулярных матриц / И.М. Паписов, Ц.И. Неделкова, Н.К. Аврамчук, В.А. Кабанов // Высокомолек. соедин. – 1973. – Т. 15А, № 9. – С. 2003-2007.

97. Суберляк О.В. Термометрические исследования блочной трехмерной полимеризации композиций на основе 2-ОЭМА / О.В. Суберляк, М.С. Курило, М.Л. Шекета // Вестник ЛПИ: “Химия, технология веществ и их применение”. – 1982. – № 163. – С. 41-43.

98. Суберляк О.В. Особливості полімеризації ГЕМА у полярних розчинниках у присутності ПВП / О.В. Суберляк, С.С. Гудзера, В.Й. Скорохода // Доповіді АН УРСР. – 1986. – № 7. – С. 49-51.

99. Ferguson J., McLeod C. The polymerisation of acrylic acid in the presence of copolymers containing interacting and non-interacting groups // Europ. Polymer J. – 1994. – Vol. 5. – P. 1083-1091.

100. Yamashita Natsuki. Matrix polymerization of acrylic anhydride at presence of PAA or 1-vinyl-2-pyrrolidone, initiated by amidasole as catalyst / Yamashita Natsuki, Omori Naoki, Komi Yoshiaki, Maeshima Toshihisa // S. Chem. Soc. Jap., Chem. and Ind. Chem. – 1985. – №4. – P. 776-781.

101. Qiang Shen. The Interaction Between Polyvinylpyrrolidone and Cationic Surfactant / Qiang Shen, Guoquan Shao, Shumei Yang // J. Dispersion Sci. and Technology. – 2004. – V.25, № 6. – P. 749–753.

102. Скорохода В. Й. Закономерности привитой полимеризации олигоэфиракрилатов на ПВП / В. Й. Скорохода, О. В. Суберляк, А. И. Сошко // Композиционные полимерные материалы. – 1986. – № 29. – С. 29-43.

103. Левицький В.Є., Скорохода В.Й., Суберляк О.В. Роль меж фаз у синтезі співполімерів полівінілпіролідону шляхом безініціаторної полімеризації // Тези доп. НТК “Перспективи розвитку промисловості пластмас в Україні”. – Львів. – 1995. – С.36.

104. Суберляк О. В. Определение оптимальных условий получения гидрогелевого материала для изготовления мягких контактных линз / О. В.

Суберляк, О. С. Заикина, А. И. Сошко // ЦБНТИ мед. промышленности. – 1983. – № 6. – С. 9-16.

105. Суберляк О.В. Особенности фотополимеризации композиций на основе 2-оксиэтиленметакрилата и поливинилпирролидона / О.В. Суберляк, М.Л. Шекета, А.И. Сошко // Журнал прикл. химии. – 1988. – № 8. – С. 1877-1880.

106. Yamaoka T. N-phenylglycine-(thio)xanthene dye photoinitiating system and application to photopolymer visible laser exposure / T. Yamaoka, Y.-C. Zhang, K. Roseki // Journal of Appl. Polymer Science. – 1989. – Vol. 38, № 7. – P. 1271-1285.

107. Ferguson J., Eboatu A. Redox-initiated template polymerization of acrylic acid by means of fenton's reagent: initiator complexation // Eur. Polymer Journal. – 1989. – Vol. 25, № 7-8. – P. 849-852.

108. Мастерс К. Гомогенный катализ переходными металлами. – М.: Мир. – 1983. – 304 с.

109. Matuszewska J., Polowinski St. Template photopolymerization of methacrylic acid. II. Photopolymerization of methacrylic acid on poly(vinyl-pyrrolidone) in aqueous systems // Eur. Polymer Journal. – 1990. – Vol. 26, № 5. – P. 549-552.

110. Сошко А.И., Суберляк О.В., Воробьев А.А. Привитая полимеризация монометакрилата этиленгликоля к поливинилпирролидону // Укр. хим. журнал. – 1985. – № 7. – С. 76-79.

111. Суберляк О.В., Порецкая М.Ш. Особенности безинициаторной полимеризации оксиэтиленметакрилата в присутствии поливинилпирролидона // Укр. хим. журнал. – 1988. – № 10. – С. 1109-1111.

112. Суберляк О.В. Міжфазна полімеризація в присутності полівінілпіролідону / О.В. Суберляк, В.Й. Скорохода, В.Є. Левицький // Доповіді АН України. – 1995. – № 12. – С. 93-95.

113. Суберляк О.В., Заїкіна О.С. Макромолекулярний ініціатор полімеризації метакрилатів комплексного типу // Доповіді АН УРСР. – 1990. – № 11Б. – С. 53-56.

114. Суберляк О.В., Заїкіна О.С. Дослідження механізму полімеризації 2-ОЕМА в присутності комбінованої матриці // В кн.: 17 Укр. конф. з органічної хімії, Харків. – 1995. – Тези доп., ч.3. – С. 451.

115. Суберляк О.В. Гідрогелеві полімери і вироби для медицини // Вісник НУ “Львівська політехніка”: Хімія, технологія речовин та їх застосування. – 1997. – № 332. – С.104-108.
116. Суберляк О.В. Модифікація і синтез прищеплених співполімерів ПВП // Вісник ДАЛПІУ. – 1999. – № 1. – С.173-175.
117. Сошко А.И., Суберляк О.В., Заикина О.С. Модифицирование водорастворимых полимеров и гидрогели на основе продуктов их синтеза // Пласт. массы. – 1995. – № 11. – С.27-29.
118. Сидельковская Ф. П. Химия N-винилпирролидона и его полимеров. – М.: Наука. – 1970. – 150 с.
119. Шостаковский М. Ф. Исследования в области химических превращений непредельных и высокомолекулярных соединений / М. Ф. Шостаковский, А. М. Хомутов, Ф. П. Сидельковская // Изв. АН СССР, Отд. хим. наук. – 1955. – № 5. – С. 919-924.
120. Reppe W. Polyvinylpyrrolidon / Weinheim: Verlag Chemie. – 1954. – 74 p.
121. Thilbert R. Polyvinylpyrrolidone excipients for pharmaceuticals: povidone, crospovidone and copovidone / R. Thilbert, C. R. Dalton, A.-R. Moallemi, D. Projean, B.C. Hancock // Pharm. Res. Suppl. – 1997. – Vol. 14, № 11. – P. 482.
122. Bühler V. Polyvinylpyrrolidone - Excipients for Pharmaceuticals (Povidone, Crospovidone and Copovidone). Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg. – 2005. – 263 p.
123. Buehler V., Clodvig U. Characterization of Molecular Weight of Polyvinylpyrrolidone // Acta Pharm. Technology. – 1984. – Vol. 30, № 4. – P. 317-324.
124. Кирш Ю. Поли-N-винилпирролидон и другие поли-N-виниламиды / – М.: Наука. – 1998. – 252 с.
125. Frömming K. H. Sorption properties of cross-linked insoluble polyvinylpyrrolidone / K. H. Frömming, W. Ditter, D. Horn // Journal of Pharmaceutical Sciences. – 1981. – Vol. 70, № 7. – P. 738-743.
126. Plaizier-Vercammen J. A., De Neve R. E. Interaction of povidone with aromatic compounds. I. Evaluation of complex formation by factorial analysis // Journal of Pharmaceutical Sciences. – 1980. – Vol. 69, № 12. – P. 1403-1408.

127. Callahan J. C. et al. Equilibrium moisture content of pharmaceutical excipients / J. C. Callahan, G. W. Cleary, M. Elefant // Drug Dev. Ind. Pharm. –1982. – Vol. 8, № 3. – P. 355-369.

128. Horn D., Ditter W. Chromatographic study of interactions between polyvinylpyrrolidone and drugs // Journal of Pharmaceutical Sciences. – 1982. – Vol. 71, № 9. – P.1021-1026.

129. Суберляк О.В. Перспективи створення гідрофільних полімерів для контактних лінз / О.В. Суберляк, В.Й. Скорохода, В.Є. Левицький // Хімічна промисловість України. – 2002. – № 4. – С.19-22.

130. Suberlyak O. The polyvinylpyrrolidone graft copolymers and soft contact lenses on their basis / O. Suberlyak, V. Skorokhoda, N. Kozlova, Yu. Melnyk, N. Semenyuk // Sci. J. Science Rise. – 2014. – № 5. – P. 52-57.

131. Суберляк О.В. Матеріали біомедичного призначення на основі (ко)полімерів полівінілпіролідону: монографія / О.В. Суберляк, В.Й. Скорохода, Н.Б. Семенюк, Ю.Я. Мельник. – Львів: В-во Львівської політехніки. – 2015. – 244 с.

132. Гресь О.В. Срібловмісні полімерні наноккомпозити / О.В. Гресь, Є.В. Лебедев, В.Ф. Матюшов // Полімер. журн. – 2008. – Т. 30, № 3. – С. 186-191.

133. Гресь О.В. Акрилатні дисперсії срібла і композиційні полімерні матеріали на їхній основі / О.В. Гресь, С.В. Головань, Є.В. Лебедев, В.Ф. Матюшов // Укр. хим. ж. – 2009. – Т. 75, № 1. – С. 63-67.

134. Гресь О.В. Композити на основі акрилатних кополімерів і частинок срібла / О.В. Гресь, Є.В. Лебедев, Д.О. Климчук, В.Ф. Матюшов, С.В. Головань // Украинский химический журнал. – 2009. – Т. 75, № 5. – С. 55-59.

135. Куцевол Н.В. Формування наночастинок срібла в іоногенних полімерних матрицях різної молекулярної структури / Н.В. Куцевол, Н.П. Мельник, Ю.В. Конько // Полімерний журнал. – 2013. – Т.35, №4. – С. 394-399.

136. Толстов А.Л. Получение и свойства антибактериальных полимерных композитов на основе поливинилового спирта и наночастиц серебра / А.Л. Толстов, О.Н. Маланчук, И.Н. Бей, Д.А. Климчук // Полімерний журнал. – 2013. – №3. – С. 343-349.

137. Аришина И.В. Разработка биоактивных полимерных концентратов, содержащих наносеребро, и их использование при изготовлении функциональных полимерных материалов / И. В. Аришина, А.Н. Сосин, Т.И. Андреева // Пластические массы. – 2013. – №11. – С. 13-20.

138. RU 2128047, 6 A61K31/79, A61K33/38 Водорастворимая серебросодержащая бактерицидная композиция и способ ее получения. Афиногенов Г.Е.; Копейкин В.В.; Панарин Е.Ф. Дата публикации: 1999.03.27 Дата подачи заявки: 1995.06.21 Опубликовано: 1999.03.27 Регистрационный номер заявки: 95119636/14.

139. Panacek A., Kvitek L., Prucek R. Silver colloid nanoparticles: synthesis, characterization, and their antibacterial activity // J. Phys. Chem. B. – 2006. – V. 110. – P. 48-53.

140. Morones Jose Ruben. The bactericidal effect of silver nanoparticles. Бактерицидный эффект наночастиц серебра / Jose Ruben Morones, Elechiguerra Jose Luis, Camacho Alejandra, Holt Katherine, Kouri Juan B., Ramirez Jose Tapia, Yacamán Miguel Jose // Nanotechnology. – 2005. – № 10. – P. 2346-2353.

141. Гарасько Е.В. Применение наноразмерных частиц серебра в медицине / Е.В. Гарасько, Р.Р. Шиляев, С.А. Чуловская, В.И. Парфенюк // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2008. – Т. 13, №3-4. – С. 30-34.

142. Спиридонова В.М. Гидрогель на основе L-цистеина и нитрата серебра как основа для создания новых лекарственных препаратов / В.М. Спиридонова, В.С. Савельева, М.М. Овчинников, С.Д. Хижняк, П.М. Пахомов // Ползуновский вестник. – 2009. – № 3. – С. 324-327.

143. Савченко Ю.М. Сорбционные свойства (co)полимерных гидрогелей с наноразмерной структурой пор / Ю.М. Самченко, Н.А. Пасмурцева, М.А. Альтшулер // Катализ и нефтехимия. – 2007. – №15. – С. 16-20.

144. Савченко Ю. М. Гидрогелевые нанореакторы для формирования гидроксиапатита / Ю. М. Самченко, Л. Ф. Суходуб, С. Н. Данильченко, Л. И. Береза, З. Р. Ульберг, Л. Б. Суходуб, А. Г. Шостенко // Наносистемы, наноматериалы, нанотехнології. – 2008. – Т. 6, № 2. – С. 479–485.

145. Самченко Ю.М. Гидрогелевые нанореакторы медицинского назначения / Ю.М. Самченко, Н.А. Пасмурцева, З.Р. Ульберг // Доповіді НАН України. – 2007. – №2. – С. 146-150.

146. Choi Kwonyong. Poly(oxyethylene)/silver nanoparticle composites as biocidal agents / Choi Kwonyong, Kim Seong-Eun, Kim Jee-Yeon, Yoon Jeyong, Lee Jong-Chan // J. Nanosci. and Nanotechnol. – 2008. – № 10. – P. 5360-5362.

147. Сенатов Ф.С. Структура пористых композиционных материалов на основе полигидроксibuтирата для тканевой инженерии / Ф.С. Сенатов, В.В. Чердынцев, С.И. Сенатова // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – №3. – С.128.

148.Новиков М.А. Биологические эффекты нового серебросодержащего полимерного нанокомпозиата / М.А. Новиков, Е.А. Титов, В.А. Вокина, Н.Л. Якимова и др. // Бюлетень ВСНЦ СО РАМН. – 2012. – №2 (84), ч. 2. – С. 121-125.

149. Пат. 2404781, МКИ7 А61К 33/00, В82В 1/00. Композиция в качестве бактерицидного средства, способ получения материала на ее основе и макропористый бактерицидный материал на основе данной композиции / Аскадский А.А., Курская Е.А., Самойлова Н.А., Ямсков И.А., ИНЭОС РАН. – № 2009128492/15; Заявл. 23.07.09; Оpubл. 23.07.09.

150. Довнар Р.И. Антибактериальный и противогрибковый эффект перевязочного материала, содержащего наночастицы серебра / Р.И. Довнар, С.М. Смотрич, А.Ю. Васильков, А.И. Жмакин // Новости хирургии. – 2014. – № 8. – С. 3-11.

151. Каливрадзиян Э. С. Изучение токсико-гигиенических свойств стоматологических материалов, модифицированных наночастицами кремния и серебра / Э. С. Каливрадзиян, Н. В. Чиркова, И. П. Рыжова, Н. В. Примачева // Российский стоматологический журнал. – 2015. – №1. – С. 9-12.

152. Гнетнев А.М. Нанопрепараты серебра в хирургии и травматологии. Опыт их длительного (свыше 15 лет) использования в лечебных целях / А.М Гнетнев, В.И. Рузанов, П.П. Родионов, В.А. Бурмистров, Г.В. Одегова, Ю.И. Михайлов, С.В. Сумароков, А.Б. Денисов // Нанотехнологии и наноматериалы для биологии и медицины. Сборник материалов Научно-практической конференции с международным участием. Новосибирск. – 2007. – №2. – С.80-87.

153. Юнусов Х.Э. Структура и свойства биоразлагаемых пленок карбоксиметилцеллюлозы, содержащих наночастицы серебра / Х.Э. Юнусов, А.А. Сарымсаков, С.Ш. Рашидова // Высокомолекулярные соединения. – 2014. – Т. 56, № 3. – С. 276–281.

154. Саид-Галиев Э.Е. Синтез поливинилпирролидона и его нано аг-полимерных композитов в среде сверхкритического диоксида углерода / Э.Е. Саид-Галиев, А.И. Стаханов, И.В. Благодатских, Е.М. Кобицкая, А.Р. Хохлов, А.В. Наумкин, И.О. Волков, В.В. Волков, Э.В. Штыкова, К.А. Дембо, С.А. Писарев // Высокомолекулярные соединения. – 2010. – Т 52, № 3. – С. 536–544.

155. Широкова Л.Н. Исследование антимикробной активности пленок на основе производного хитина, содержащих наночастицы серебра / Л. Н. Широкова // Дни науки 2006 Всероссийская научно-техническая конференция студентов и аспирантов "Проблемы экономики и прогрессивные технологии в текстильной, легкой и полиграфической отраслях промышленности ". Санкт-Петербург. – 2006. – С. 244-245.

156. Крутяков Ю.А. Синтез и свойства наночастиц серебра: достижения и перспективы / Ю.А. Крутяков, А.А. Кудринский, А.Ю. Оленин, Г.В. Лисичкин // Успехи химии. – 2008. – № 11 (3). – С. 242-269.

157. Помогайло А.Д. Наночастицы металлов в полимерах / А.Д. Помогайло, А.С. Розенберг. И Е. Уфлянд // М.: Химия. – 2000. – 672 с.

158. Шмаков С.Н., Яговкина Т.А., Исаков Р.М., Жубанов Б.А., Бектуров Е.А. Влияние растворителей на формирование наночастиц серебра в композиционных материалах на основе поливинилпирролидона // Вестник КазНУ, Сер. хим. – 2008. – № 2. – С. 253–257.

159. Шмаков С.Н., Исаков Р.М., Жубанов Б.А., Бектуров Е.А. Влияние природы соли на свойства композиционных материалов на основе поливинилпирролидона и наночастиц серебра // Изв. НАН РК, Сер. хим. – 2008. – № 4. – С. 54–58.

160. Зеленский В.А., Забелин С.Ф. Совершенствование технологии синтеза нанопорошков серебра // Ученые записки. – 2014. – №3 (56). – С. 42-51.

161. Khaydarov R.A. Silver nanoparticles: Environmental and human health impacts / R.A. Khaydarov, R.R. Khaydarov, Y. Estrin et al // *Nanomaterials: Risk and Benefits* (Series: NATO Science for Peace and Security Series C: Environmental Security). Netherlands: Springer Verlag. – 2009. – P. 287–299.

162. Вегера А.В., Зимон А.Д. Синтез и физико-химические свойства наночастиц серебра, стабилизированных желатином // *Известия Томского политехнического университета*. – 2006. – Т. 309, № 5. – С. 60-64.

163. Wang X. A general strategy for nanocrystal synthesis / X. Wang, J. Zhuang, Q. Peng, Y. Li // *Nature*(London). – 2005. – № 437. – P. 121-125.

164. Sun Y. Shape-controlled synthesis of gold and silver nanoparticles / Y. Sun, Y. Xia // *Science*. – 2002. – № 5601 (298). – P. 2176-2179.

165. Chen Z. A facile and novel way for the synthesis of nearly monodisperse silver nanoparticles / Zhitao Chen, Lian Gao // *Materials Research Bulletin*. – 2007. – Vol. 42. – P. 1657-1661.

166. Pastoriza-Santos I. Binary cooperative complementary nanoscale interfacial materials. Reduction of silver nanoparticles in DMF. Formation of monolayers and stable colloids / I. Pastoriza-Santos, L.M. Liz-Marzan // *Pure and applied chemistry*. – 2000. – № 1-2 (72). – P. 83-90.

167. Yin Y. Synthesis and characterization of stable aqueous dispersions of silver nanoparticles through the Tollens process / Y. Yin, Z.-Y. Li, Z. Zhong, B. Gates, Y. Xia, S. Venkateswaran // *Journal of Materials Chemistry*. – 2002. – № 3 (12). – P. 522-527.

168. Panigrahi S. General method of synthesis for metal nanoparticles / S. Panigrahi, S. Kundu, S.K. Ghosh, S. Nath, T. Pal // *Journal of Nanoparticle Research*. – 2004. – № 4(6). – P. 411-414.

169. Darroudi M. Time-dependent effect in green synthesis of silver nanoparticles / M. Darroudi, M.B. Ahmad, R. Zamiri et al // *International Journal of Nanomedicine*. – 2011. – V. 6. – P. 677–681.

170. Парсаев А.А. Получение наночастиц серебра в водных растворах, содержащих карбонат-ионы / А.А. Парсаев, Е.В. Абхалимов, Е.Е. Якимова, Б.Г. Ершов // *Вестник МИТХТ*. – 2010. – Т. 5, № 5. – С. 24-26.

171. Pyatenco A. Synthesis of silver nanoparticles by laser ablation in pure water / A. Pyatenco, K. Shimokawa, M. Yamagichi, O. Nishimiura, M. Suzuki // *Applied Physics A*. – 2004. – Vol. 79. – P. 803–806.
172. Simakin A.V. Nanoparticles produced by laser ablation of solids in liquid environment / A.V. Simakin, V.V. Voronov, N.A. Kirichenko, G.A. Shafeev // *Applied Physics A*. – 2004. – Vol. 79. – P. 1127–1132.
173. Ganeev R.A. Characterization of optical and nonlinear optical properties of silver nanoparticles prepared by laser ablation in various liquids / R.A. Ganeev, M. Baba, A.I. Rysnyansky, M. Suzuki, H. Kuroda // *Optics Communications*. – 2004. – № 240. – P.437-448.
174. Tsuji T. Preparation of nano-size particles of silver with femtosecond laser ablation in water / T. Tsuji, T. Kakita, M. Tsuji // *Applied Surface Science*. – 2003. – № 206. – P. 314-320.
175. Shafeev G.A. Self-influence of a femtosecond laser beam upon ablation of Ag in liquids / G.A. Shafeev, E. Freysz, F. Bozon-Verduraz // *Appl. Phys.* – 2004. – Vol. 78. – P. 307-309.
176. Yu-Hung Chen. Laser ablation method: use of surfactants to form the dispersed Ag nanoparticles / Y.Chen, C.Yeh // *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*. – 2002. – Vol. 197. – P. 133-139.
177. Amendola V. Free silver nanoparticles synthesized by laser ablation in organic solvents and their easy functionalization / V. Amendola, S. Polizzi, M. Meneghetti // *Langmuir*. – 2007. – № 12 (23). – P. 6766-6770.
178. Nichols W. T. Gas and pressure dependence for the mean size of nanoparticles produced by laser ablation of flowing aerosols / W. T. Nichols, G.Malyavanatham, D.E.Henneke, J.R.Brock, M.F.Becker, J.W.Keto, H.D.Glicksman // *Journal of Nanoparticle Research*. – 2000. – № 2. – P. 141.
179. Nichols W. T. Large-scale production of nanocrystals by laser ablation of microparticles in a flowing aerosol / W.T.Nichols, J.W.Keto, D.E.Henneke, J.R.Brock, G.Malyavanatham, M.F.Becker, H.D.Glicksman // *Applied Physics Letters*. – 2001. – Vol. 78, Issue 8. – P. 1128.

180. Lee J. Dynamics of Laser Ablation of Microparticles prior to Nanoparticle Generation / J. Lee, M.F.Becker, J.W. Keto. J. Appl.Phys. – 2001. – Vol. 89. – P. 8146-8152.
181. Choi S.-H. Interaction between the surface of the silver nanoparticles prepared by gamma-irradiation and organic molecules containing thiol group / S.-H.Choi, S.-H.Lee, Y.-M.Hwang, K.-P.Lee, H.-D.Kang // Radiation Phys. Chem. – 2003. – Vol. 67 (3-4). – P. 517-521.
182. Jacob J.A. Size tunable synthesis of silver nanoparticles in water–ethylene glycol mixtures / J.A. Jacob, S. Kapoor, N. Biswas, T. Mukherjee // Colloids and Surfaces A: Physicochem. Eng. Aspects. – 2007. – Vol. 301. – P.329–334.
183. Морозов Л.А. Методы анализа акрилатов и метакрилатов (практическое руководство) / Л.А. Морозов, Ю.А. Кашеварова, О.М. Слепцова (Ред.) // – 1972. – 232 с.
184. Суберляк О.В. Синтез полівінілпіролідонвмісних суспензій за наявності солей Fe (II, III) / О.В. Суберляк, В.Й. Скорохода, Н.Б. Семенюк, Г.Д. Дудок // Полимерный журнал. – 2008. – № 3. – С.206-211.
185. Гайдукевич А.Н., Свечникова Е.Н. / Аналитическая химия. Харьков.– 2001. – 455 с.
186. Семенюк Н.Б. Вплив природи мінерального наповнювача на закономірності формування та властивості гідрогелевих пористих композитів / Н.Б. Семенюк, І.З. Дзяман, З.І. Боровець, В.Й. Скорохода // Вісник НУ “Львівська політехніка”. Хімія, техн. речовин та їх застосування. – 2015. – № 812. – С. 409-413.
187. Семенюк Н.Б. Закономірності одержання та властивості наповнених гідроксіапатитом пористих композитів на основі полівінілпіролідону / Н.Б. Семенюк, Г.Д. Дудок, Т.В. Скорохода, О.В. Суберляк // Восточно-Европейский журнал передовых технологий. – 2014. – № 5/6 (71). – С. 12-17.
188. Skorokhoda V. Peculiarities of filled porous hydrogels production and properties / V. Skorokhoda, N. Semenyuk, U. Kostiv // Chemistry & Chemical Technology. – 2013. – V.7, №1. – P.95-99.
189. Семенюк Н.Б. Вплив композиційного складу на формування наповнених пористих гідрогелів / Н.Б. Семенюк, У.В. Костів, І.В. Солоха, Г.Д. Дудок, Н.В. Чопик, В.Й. Скорохода // Вісник НУ “Львівська політехніка”. Хімія, техн. речовин та їх застосування. – 2012. – № 726. – С. 405-409.

190. Skorokhoda V., Semenyuk N., Dudok G. Regular trends in synthesis of sorption active copolymers of methacrylic acid esters // R. Journal of Appl. Chem. – 2012. – V.85, №5. – P. 830-838.

191. Патент на корисну модель UA 85755 U Україна, МПК С 08 F 20/00, C08F 2/18, C08L 33/12/. Спосіб одержання кополімерів полівінілпіролідону / Суберляк О.В., Скорохода В.Й., Дудок Г.Д., Дзяман І.З; заявник і патентовласник Національний університет “Львівська політехніка”. - заявл. 25.06.2013; опубл. 25.11.2013, Бюл. № 22.

192. O.Suberlyak, V.Skorokhoda. Complex PVP-Me^{nt} - active catalyst of vinyl monomers polymerization // В кн.: Mat. polimerowe i ich przetworstwo.- Wyd.politechniki Czestohowskiej. – 2004. – P. 140-145.

193. Marutamutu M., Reddy J. Binding of Fluoride onto poly(N-vinyl-2-pirrolidone) // J. Polym. Sci. – 1984. – V. 22, № 10. – P. 569-573.

194. Дудок Г.Д. Синтез та властивості гідрогелів, отриманих у присутності дрібнодисперсних (бі)металевих частинок / Г.Д. Дудок, Н.Б. Семенюк, І.З. Дзяман // Вісник НУ “Львівська політехніка”. Хімія, техн. речовин та їх застосування. – 2013. – № 761. – С. 426-430.

195. Мокрый Е.Н., Старчевский В.Л. Ультразвук в процессах окисления органических соединений.- Львов.-Вища шк. – 1987. – 120 с.

196. Skorokhoda V. Obtaining peculiarities and properties of PVP copolymers with hydrophobic vinyl monomers / V. Skorokhoda, N. Semenyuk, Yu. Melnyk // Chemistry & Chemical Technology. – 2015. – V.9, №1. – P. 55-59.

197. Скорохода В. Полімеризація вінільних мономерів у композиції з ПВП в ультразвуковому полі / В.Скорохода, О.Суберляк, Н.Бенедик // Доповіді НАН України. – 1998. – №7. – С.140-143.

198. Семенюк Н.Б. Особливості одержання наночастинок срібла у присутності полівінілпіролідону / Н.Б. Семенюк, У.В. Костів, І.З. Дзяман, Ю.В. Клим, В.Й. Скорохода // Вісник НУ “Львівська політехніка”. Хімія, техн. речовин та їх застосування. – 2014. – № 787. – С. 440-443.

199. Skorokhoda V. Mineral filled porous composites based on polyvinylpyrrolidone copolymers with bactericidal properties / V. Skorokhoda, N. Semenyuk, I. Dziaman and O. Suberlyak // Chemistry & Chemical Technology. – 2016. – Vol. 10, № 2. – P. 187-192.

200. Semenyuk N. Investigation of the formation of silver nanoparticles in composites containing polyvinylpyrrolidone / N. Semenyuk, I. Dziyaman, V. Skorokhoda, O. Suberlyak // VII International scientific-technical conference “Advance in Petroleum and Gas Industry and Petrochemistry” – Lviv, 19-24.05.2014. – Book of abstracts. – 2014. – P. 160.

201. Сергеев Б.М. Получение наночастиц серебра в водных растворах полиакриловой кислоты / Б.М. Сергеев, М.В. Кирюхин, А.Н. Прусов, В.Г. Сергеев // Вестник Московского Университета. Серия 2: Химия. – 1999. – Т. 40, № 2. – С. 129-133.

202. Сергеева О. В., Пивоваров А. А. Получение наноразмерных частиц из водного раствора серебра плазмохимическим методом. Технологический аудит и резервы производства. – 2015. – № 4/4(24). – С. 30-34.

203. Шмаков С.Н., Искаков Р.М., Жубанов Б.А., Бектуров Е.А. Образование и свойства наночастиц серебра, меди и кобальта в растворах поливинилпирролидона // Химич. журн. Каз. – 2008. – № 21. – С. 190—197.

204. Скорохода В.Й. Структура та сорбційна здатність кополімерів оксіетиленметакрилату з ПВП / В.Й. Скорохода, О.В. Суберляк, Н.Б. Семенюк // Полім.ж. – 2004. – №2. – С.86-91.

205. Скорохода В.Й. Влияние комплексообразования на полимеризацию 2-оксиэтиленметакрилата в присутствии поливинилпирролидона // В. Й. Скорохода, О. В. Суберляк, И. Тхир // Высокомолек. соед. – 1989. – № 5 Б. – С.336-340.

206. Гриценко О. Структурні параметри та властивості кополімерів ОЕМА-ПВП, одержаних у присутності Fe^{2+} / О. Гриценко, В. Скорохода, Р. Ядушинський // Вісник НУЛП "Хімія, технологія р-н та їх застосув." – 2004. – №497. – С.154-157.

207. Миркин Л.И. Справочник по рентгеноструктурному аналізу поликристалов / Под ред. проф. Я.С. Уманського. // Москва. – 1961. – 864 с.

208. Искусственная кость Orthoss [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.mst.ru/products/biomaterials/Orthoss/> (дата звернення: 17.07.2016).

209. Семенюк Н.Б. Технологічні особливості одержання пористих полімерних композитів на основі кополімерів полівінілпіролідону / Н.Б. Семенюк, І.З. Дзяман, В.Й. Скорохода // Науковий вісник НЛТУ України. – 2016. – № 26.4. – С.290-295.

210. Suberlyak O., Semenyuk N., Skorokhoda V. The structure and immobilization activity of PVP cross-linked copolymers // Engineering of Biomaterials. – 2007. – Vol.10. – № 63,64. – P. 14–15.

ДОДАТКИ

Затверджую

Проректор з наукової роботи

Львівського національного

медичного університету

імені Данила Галицького

д.мед.н., професор В.В. Чоп'як



“ 6 ”

12

2015 р.

АКТ

випробувань пористих полімерних остеопластичних композитів

У лабораторних умовах Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького у період з 02.10.2015 р. до 4.12.2015 р. виконані дослідження бактерицидних властивостей пористих остеопластичних срібловмісних композитів на основі наповнених гідроксіапатитом кополімерів метакрилових естерів з полівінілпіролідом, розроблених кафедрою хімічної технології переробки пластмас Національного університету «Львівська політехніка» під час виконання науково-дослідної роботи «Модифікаційні процеси створення адгезивно активних полімер-мінеральних композитів з використанням функційно активних полімерних матриць». Зразки композитів у формі блоків діаметром 15 мм та товщиною 10 мм надані НУ «Львівська політехніка».

Фунгібактерицидні властивості композитних зразків досліджували на тест-культурах бактерій *Escherichia coli* HB 101 (*E. coli*) (кишкова паличка), *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) і цвільового гриба *Aspergillus niger* (*A. niger*) за стандартною методикою дифузії діючої речовини в агар на твердому поживному середовищі (м'ясо-пептонний агар – для бактерій, сусло-агар – для грибів).

Діаметр зразків композиту 15 мм, товщина – 10 мм. Мікробне навантаження складало 10^9 КУО (колонієутворюючих одиниць) в 1 мл. Тривалість інкубації бактерій 24 год за температури 35°C, грибів – 48...72 год за 28°C. Ступінь активності оцінювали за величиною діаметрів зон пригнічення росту тест-культур мікроорганізмів, вважаючи, що якщо діаметр 11...15 мм, то мікроорганізм малочутливий до препарату, якщо 16...25 мм – чутливий, а якщо більший за 25 мм – високочутливий. Результати подані в таблиці.

Бактерицидна активність срібловмісних композитів

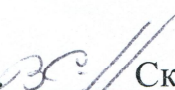
Склад вихідної композиції для синтезу композиту*, мас.ч.	Діаметр зони затримки росту, мм (%)		
	E. coli	S. aureus	A. niger
ГЕМА:ПВП:ГА:AgNO ₃ = 7:3:7:0,6	24,4 (63)	26,0 (73)	20,0 (33)
ГЕМА:ПВП:ГА:AgAc = 7:3:7:0,6	23.0 (53)	18.7 (25)	23.0 (53)

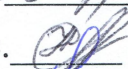
* ГЕМА – 2-гідроксіетилметакрилат, ПВП – полівінілпіролідон,

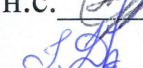
ГА – гідроксіапатит.

У результаті порівняльного аналізу бактерицидних та фунгіцидних властивостей композитів, які містять наночастинки срібла, одержаних реакцією відновлення з використанням полівінілпіролідону, та несрібловмісних композитів щодо вказаних нижче мікроорганізмів було встановлено, що композити, які не містили у своєму складі наночастинок срібла, не проявили фунгібактерицидних властивостей. Композити, які містять наночастинки срібла, блокують ріст бактерій та грибів, проявляючи фунгібактерицидну здатність.

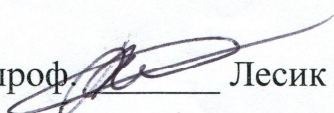
Від НУ «Львівська політехніка»:

д.т.н., проф.  Скорохода В.Й.

к.т.н., ст.н.с.  Семенюк Н.Б.

аспірант  Дзяман І.З.

Від Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького:

д. фарм. н., проф.  Лесик Р.Б.

д. мед. н., проф.  Корнійчук О.П.



ЗАТВЕРДЖУЮ
Проректор з науково-педагогічної роботи
Національного університету
«Львівська політехніка»
доц. Давидчак О.Р.

«15» березня 2016 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для провадження:

«Наповнені пористі срібловмісні композити на основі полівінілпіролідону»

2. Установа, її адреса, виконавець:

Національний університет «Львівська політехніка», м. Львів, вул. С.Бандери 12.,
аспірант 3-го р.н. Дзяман І.З.

3. Джерела інформації:

1. Skorokhoda V. Mineral filled porous composites based on polyvinylpyrrolidone copolymers with bactericidal properties / V. Skorokhoda, N. Semenyuk, I. Dziaman and O. Suberlyak // Chemistry & Chemical Technology. – 2016. – Vol. 10, № 2. – С. 187-192.
2. Osteoplastic porous composites with bactericidal and fungicidal properties / V. Skorokhoda, N. Semenyuk, U. Kostiv, O. Komarovs'ka-Porokhnjavets, I. Dziaman // Modern directions in chemistry, biology, pharmacy and biotechnology. Monography. Lviv – 2015. – С.171-178.
3. Семенюк Н.Б. Вплив природи мінерального наповнювача на закономірності формування та властивості гідрогелевих пористих композитів / Н.Б. Семенюк, І.З. Дзяман, З.І. Боровець, В.Й. Скорохода // Вісник НУ «Львівська політехніка». Хімія, техн. речовин та їх застосування. – 2015. – № 812. – С. 409-413.
4. Особливості одержання наночастинок срібла у присутності полівінілпіролідону / Н.Б. Семенюк, У.В. Костів, І.З. Дзяман, Ю.В. Клим, В.Й. Скорохода // Вісник НУ «Львівська політехніка». Хімія, техн. речовин та їх застосування. – 2014. – № 787. – С. 440-443.

4. Впроваджено: у навчальний процес кафедри Хімічної технології переробки пластмас у лекційному курсі «Полімерне матеріалознавство» та лабораторному практикумі за спеціальністю «Хімічні технології переробки полімерних та композиційних матеріалів».

5. Термін впровадження: 2016р.

6. Ефективність впровадження: Одержані результати підтверджують високу бактерицидну та фунгіцидну властивості композитів, що передбачає їхнє ефективне використання для медичних цілей у процесах остеогенезу.

7. Зауваження та пропозиції: немає.

8. Відповідальні за впровадження:

Директор ІХХТ,
д.т.н., проф.

Скорохода В.Й.

Завідувач каф ХТПП,
д.х.н., проф.

Суберляк О.В.

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ „ЛЬВІВСЬКА ПОЛІТЕХНІКА”



„ЗАТВЕРДЖУЮ”

Проректор з наукової роботи

проф. Чухрай Н.І

„15 лютого” 2016 р.

ТИМЧАСОВИЙ ТЕХНОЛОГІЧНИЙ РЕГЛАМЕНТ
на виготовлення експериментальної партії полімерного матеріалу „СПМ”

„РОЗРОБЛЕНО”

зав. кафедри хімічної технології
переробки пластмас

[Signature] Суберляк О.В.

д.т.н., проф. кафедри ХТПП

[Signature] Скорохода В.Й

к.т.н., доц. кафедри ХТПП

[Signature] Семенюк Н.Б.

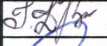
аспірант кафедри ХТПП

[Signature] Дзяман І.З.

Термін дії регламенту до 31 грудня 2016 р.

ЗМІСТ

	Стор.
1. Характеристика продукції, що виготовляється, вихідної сировини та матеріалів	3
1.1. Характеристика продукції	3
2. Характеристика вихідної сировини	4
3. Матеріальний баланс процесу	5
4. Опис технологічного процесу	6
4.1. Підготовка сировини	6
4.2. Одержання матеріалу «СПМ»	7
4.2.1. Підготовка посуду і обладнання	7
4.2.2. Опис технологічної схеми	8
5. Норми технологічного режиму	10
6. Можливі неполадки технологічного процесу, їх причини і способи усунення	11
7. Загальні положення роботи технологічної лінії за нормальних умов	12
8. Аналітичний контроль виробництва	13
9. Основні правила безпеки ведення технологічного процесу	14
10. Правила аварійної зупинки виробництва	15
11. Відходи виробництва, стічні води і викиди в атмосферу	16
12. Опис технологічної схеми	17
13. Інструкція з техніки безпеки під час виготовлення пористого матеріалу «СПМ»	18
14. Інструкція з протипожежної техніки при виробництві матеріалу «СПМ»	20
Додаток	22

Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата	Тимчасовий технологічний регламент виготовлення експериментальної партії полімерного матеріалу "СПМ"	Лім.	Арк.	Акрушів
Розробив		Дзяман І.З.						
Перевірив		Сцберляк О.В.					2	22
Н. контроль		Мельник Ю.Я.						
Затвер.								

1. ХАРАКТЕРИСТИКА ПРОДУКЦІЇ, ЩО ВИГОТОВЛЯЄТЬСЯ, ВИХІДНОЇ СИРОВИНИ ТА МАТЕРІАЛІВ

1.1. Характеристика продукції

«СПМ» - срібловмісний пористий матеріал, з мінеральним наповнювачем, отриманий блоковою кополімеризацією 2-гідроксіетилметакрилату з полівінілпіролідом. Як пороутворювач використовують органічний спінювач – циклопентан, в кількості 10 мас.%; стабілізатор піни – ПЕГ-1500, 20 мас.%; мінеральний наповнювач – гідроксіапатит, 70 мас. %; AgNO_3 від 0,5 мас.% до 1,5 мас.%.

Матеріал повинен відповідати вимогам, наведеним в табл.1.1 даного технологічного регламенту.

Таблиця 1.1

Склад «СПМ»

№ п/п	Найменування сировини	ГОСТ або ТУ	Вміст в композиції, мас.ч.
1.	2-гідроксіетилметакрилат (ГЕМА)	ТУ 6-01-1240-80, зм.1,2, 3	70±1
2.	Полівінілпіролідон (ПВП) ММ. 28 000±2000	ТУ 64-9-03-86, прим. 2	30±1
3.	Пероксид бензоїлу (ПБ)	ДСТУ 2768-94	1±0,1
4.	Гідроксіапатит (ГА)	ISO 13175-3-2015	70±1
5.	Циклопентан (ЦП)	ТУ 0272-028- 00151638-99	10±1
6.	Поліетиленгліколь (ПЕГ-1500)	ТУ 2483-167- 05757587-2000	20±1
7.	Дистильована вода	ГОСТ 6709-72	2±0,1
8.	Нітрат срібла AgNO_3	ГОСТ 1277-75	0,5±0,01

2. ХАРАКТЕРИСТИКА ВИХІДНОЇ СИРОВИНИ

Таблиця 2.1

№	Найменування сировини	Номер ГОСТ або ТУ	Показники, обов'язкові для перевірки	Показники по ГОСТ або ТУ
1	2	3	4	5
1	ПВП	ТУ 64-9-03-86, прим. 2	1. Зовнішній вигляд. 2. Розчинність 3. Густина при 20°C, г/см ³ , 4. Температура розм'якшення, °C,	Зовнішній вигляд – білий або жовтуватий порошок із характерним запахом. Розчиняється в воді, спирті. Практично не розчиняється в ефірі. 1,190 150±10
2	ГЕМА	ТУ 6-01-1240-80, зм.1,2,3	1. Зовнішній вигляд. 2. Густина при 20°C, г/см ³ 3. Температура кип., °C	Прозора, безбарвна в'язка рідина, з характерним запахом. 1,03 67 при 3,5 мм.рт.ст
3.	ПБ	ДСТУ 2768-94	1. Зовнішній вигляд. 2. Густина при 20°C, г/см ³ 3. Температура пл., °C	Кристали білого кольору голчатої форми 1,334 106-108
4.	ГА	ІСО 13175-3-2015	1. Зовнішній вигляд. 2. Вміст фракції 0,1-0,2 мм	Білий порошок. Не менше 98%
5.	ЦП	ТУ 0272-028-00151638-99	1. Зовнішній вигляд. 2. Густина при 20°C, г/см ³ 3. Температура кип., °C	Безбарвна рідина з характерним запахом гасу 0,751 49
6.	ПЕГ-1500	ТУ 2483-167-05757587-2000	1. Зовнішній вигляд. 2. Густина при 20°C, г/см ³	Тверда речовина, пластинчастої форми. 1,1-1,2
7.	Дистильована вода	ГОСТ 6709-72	1. Зовнішній вигляд. 2. Питома електропровідність, мкСм/см	Прозора рідина 5
8.	Аргентуму нітрат	ГОСТ 1277-75	1. Зовнішній вигляд. 2. Розчинність у воді, кг/л при 20°C.	Білі кристали. 1,22

3. МАТЕРІАЛЬНИЙ БАЛАНС ПРОЦЕСУ

Таблиця 3.1

Коефіцієнт технологічних втрат на стадіях

№ п/п	Стадія процесу	Коефіцієнт технологічних втрат, %
1.	Підготовка сировини а) перегонка ГЕМА б) перекристалізація ПБ в) сушіння ПВП	0,35 0,22 0,2
2.	Приготування і завантаження композиції (загальні втрати)	0,032
3.	Полімеризація	0,1
4.	Вивантаження композиції і пакування	0,01

Таблиця 3.2

Норми витрат сировини на 1 кг матеріалу (з врахуванням втрат)

№ п/п	Найменування сировини	ГОСТ або ТУ	Розхід на 1 кг матеріалу, кг
1.	2-гідроксіетилметакрилат	ТУ 6-01-1240-80, зм. 1,2,3	0,344
2.	Гідроксіапатит	ІСО 13175-3-2015	0,344
3.	Полівінілпіролідон	ТУ 64-9-03-86	0,147
4.	Пероксид бензоїлу	ГОСТ 14888-95	0,005
5.	Дистильована вода	ГОСТ 6709-72	0,01
6.	Нітрат срібла AgNO ₃	ГОСТ 1277-75	0,003
7.	Циклопентан	ТУ 0272-028- 00151638-99	0,049
8.	Поліетиленгліколь (ПЕГ-1500)	ТУ 2483-167- 05757587-2000	0,098

4. ОПИС ТЕХНОЛОГІЧНОГО ПРОЦЕСУ

Процес синтезу «СПМ» періодичний і складається з наступних стадій:

1. Підготовка сировини.
2. Одержання полімерного матеріалу:
 - 2.1 Розчинення ПБ, ПВП і ПЕГ-1500 в ГЕМА.
 - 2.2 Змішування з ГА.
 - 2.3 Розчинення піноутворювача та нітрату срібла
 - 2.4 Вакуумування або продування інертним газом.
3. Кополімеризація і формування пористої структури.
4. Вивантаження одержаного полімеру з форми.
5. Механічна обробка композитів.
6. Пакування і зберігання матеріалу.

4.1. Підготовка сировини

Підготовка сировини, перша стадія технологічного процесу, включає очищення ГЕМА від інгібітора та сушіння порошкоподібного ПВП. Очищення ГЕМА від інгібітора відбувається його перегонкою під вакуумом. Для зневоднення ПВП також доцільно передбачити використання вакуум-сушіння, що значно інтенсифікує процес.

Транспортування і зберігання ПВП - згідно ТУ 64-9-03-86 прим.2. Оскільки ПВП є дуже гідрофільним матеріалом, його тривале зберігання після сушіння можливе лише в герметичних ємностях. Очищений ГЕМА необхідно зберігати за низьких температур та в присутності розчиненого інгібітора (гідрохінону) в кількості від 0,02 до 0,03 %, з метою запобігання самовільної полімеризації.

Ініціатор ПБ технічний зберігається в зволоженому стані з вмістом води не менше 20 мас.% подалі від опалювальних приладів і відкритих джерел вогню за температури, нижчій ніж 5°C. Перекристалізований ПБ зберігають в холодильнику за температури нижчій, ніж 5°C в кількості, що не перевищує тижневий запас. Не дозволяється контакту ПБ з іншими речовинами, що легко спалахують і мінеральними кислотами.

Аргентуму нітрат з метою запобігання відновлення, зберігають в щільно закритих банках з притертим корком в захищеному від світла місці.

Режими і методи очищення вихідних компонентів наведені в табл. 3.1.

4.2. Одержання матеріалу «СПМ»

4.2.1. Підготовка посуду і обладнання

Для роботи використовують скляний лабораторний посуд та установки в зв'язку з малосерійністю виробництва.

Для миття посуду використовують 10-15% водні розчини кальцинованої соди (ГОСТ 5100-85) або поверхнево-активні речовини (ПАР), хромову суміш, органічні розчинники та дистильовану воду (ГОСТ 6709-72).

Посуд промивають легко підігрітим розчином ПАР, після чого змивають водопровідною і ополіскують дистильованою водою.

Органічні домішки, нерозчинні в ПАР і воді, змивають ацетоном чи оцтовою кислотою з подальшим виконанням вищевказаних операцій.

Посуд, забруднений органічними речовинами, замочують на 1-2 години в хромовій суміші. Після цього хромову суміш зливають в колбу для зберігання, а посуд промивають великою кількістю водопровідної води і ополіскують дистильованою водою.

Вимитий посуд сушать в термошафі (ТУ 64-1-909-80) при температурі $(90 \pm 10)^\circ\text{C}$.

Посуд вважається чистим, якщо після ополіскування дистильованою водою на стінках не залишається краплин.

4.2.2. Опис технологічної схеми

Відміряну кількість 2-гідроксіетилметакрилату, об'ємним мірником поз. 10 (ГОСТ 1770-74), завантажують в Z-подібний змішувач поз. 11 (NX-10, робочим об'ємом 6 л). При включеній мішалці в Z-подібний змішувач завантажують зважені на вагах поз. 9 (ГОСТ 29329-92) відміряні кількості пероксиду бензоїлу і після його повного розчинення полівінілпіролідон, після розчинення ПВП в змішувач завантажують стабілізатор піни (ПЕГ-1500). Розчинення компонентів в Z-подібному змішувачі відбувається при кімнатній температурі.

Одержаний розчин компонентів в ГЕМА подається в бункер трьох-валкового змішувача поз. 12 (модель ST65 з валками діаметром 65 мм і довжиною 125 мм) і з використанням ваги поз. 13 (ГОСТ 29329-92) необхідну кількість мінерального наповнювача. Гомогенізована на валках композиція поступає на вакуумування в ємність поз. 14. Після вакуумування, звільнена від

кисню повітря композиція, подається в змішувач поз. 15 (об'ємом 10 л з барботером) в який з використанням об'ємного мірника поз. 16 (ГОСТ 1770-74) завантажується необхідна кількість циклопентану, а також водний розчин розрахованої кількості аргентуму нітрату. Розчин аргентуму нітрату одержують в результаті розчинення зваженого на вазі поз. 17 (ГОСТ 24104-2001) аргентуму нітрату у дистильованій воді, яка відміряна мірним циліндром поз. 18 (ГОСТ 1770-74), розчинення проводять в стакані поз. 19 (ГОСТ 25336-82) з використанням магнітної мішалки поз. 20 (ГОСТ 22577-77).

Змішувач поз. 15 (ГОСТ 25336-82) обладнаний тихохідною мішалкою (ГОСТ 22577-77) і лінією подачі інертного газу поз. 21, яка призначена для створення подушки інертного газу над композицією і її захисту від повторного потрапляння кисню повітря. Також дана лінія може бути використана для продування композиції з метою видалення кисню у випадку якщо вакуумування не використовується.

З змішувача готова композиція завантажується у форму поз. 22 і далі подається в термошафу поз. 23 (КС-0,2-500) де відбувається її термообробка. В результаті фізико-хімічних процесів відбувається спінення композиції, утворення пористої структури і її фіксація, а також, відновлення срібла. Готовий виріб поз. 24 видаляється з форми, поступає на механічну обробку, аналіз, пакування і зберігання.

Температурна схема полімеризації наведена в табл. 4.1.

Таблица 4.1

Температурна схема полімеризації

№ п/п	Операції	Час, год	Температура, °С
1.	Підвищення температури	0,5	з кімнатної до 65
2.	Витримка	2	65±1
3.	Підвищення температури	0,2	з 65 до 75
4.	Витримка	2	75±1
5.	Охолодження	не менше 3	з 75 до кімнатної

Зауваження: розчинення, змішування компонентів і зберігання композиції необхідно здійснювати в умовах відсутності пилу в сухому приміщенні, де не ведуться роботи з аміаком та мінеральними кислотами, а також немає джерел ультрафіолетового світла.

5. НОРМИ ТЕХНОЛОГІЧНОГО РЕЖИМУ

Таблиця 5.1

№ п/п	Найменування операцій	Склад сировини	Тривалість операції, год	Температура, °С	Тиск, МПа (атм.; мм.рт.ст.)	Пр.
1	2	3	4	5	6	7
1.	Очищення ГЕМА вакуумною перегонкою	ГЕМА				
а)	відгін першої фракції			температура парів 65±5	від $1,2 \cdot 10^{-3}$ до $2,7 \cdot 10^{-3}$ (від $2,0 \cdot 10^{-2}$ до $2,6 \cdot 10^{-2}$; від 15 до 20)	
б)	відгін другої фракції			температура парів 73±1	від $0,7 \cdot 10^{-3}$ до $0,1 \cdot 10^{-3}$ (від $0,7 \cdot 10^{-2}$ до $0,1 \cdot 10^{-2}$; від 5 до 1)	
в)	відгін третьої фракції			температура парів 81±5	від $0,70 \cdot 10^{-3}$ до $0,1 \cdot 10^{-3}$ (від $0,7 \cdot 10^{-2}$ до $0,1 \cdot 10^{-2}$; від 5 до 1)	
2.	Висушування	ПВП	1	55±5	атмосферний	
3.	Очистка ПБ методом переосадження:	ПБ				
а)	розчинення ПБ в хлороформі			кімнатна	атмосферний	
б)	фільтрування		від 0,25 до 0,5			
в)	осадження			±5	атмосферний	
г)	фільтрування			кімнатна	від $16 \cdot 10^{-3}$ до $13 \cdot 10^{-3}$	
д)	висушування			кімнатна	атмосферний	
4.	Приготування композиції					
а)	дозування	ГЕМА	0,3	кімнатна	атмосферний	
		ПБ				
		ПВП				
		ГА				
		ПЕГ-1500				
		ЦП				
б)	дозування та розчинення нітрату срібла		0,1	кімнатна	атмосферний	
в)	Розчинення і змішування компонентів суміші		0,5	кімнатна	атмосферний	

Продовження табл. 5.1

1	2	3	4	5	6	7
5.	Завантаження і дегазація					
а)	Завантаження		0,03	кімнатна	атмосферний	
б)	Дегазація композиції:					
	- вакуумування		0,03...0,04	кімнатна	від $46,7 \cdot 10^{-3}$ до $53,3 \cdot 10^{-3}$ (від $46 \cdot 10^{-2}$ до $52,6 \cdot 10^{-2}$; від 350 до 400)	
	- продування		0,1	кімнатна	атмосферний	
6.	Полімеризація					
а)	підвищення темп. до 65 °С		до 0,5	65	атмосферний	
б)	витримка при 65°С		2	65±1	атмосферний	
в)	підвищення темп. до 75°С		до 0,2	75±1	атмосферний	
г)	витримка при 75°С		2	75±1	атмосферний	
д)	охолодження		3		атмосферний	
7.	Вивантаження та аналіз		0,5	кімнатна	атмосферний	
8.	Пакування		0,5	кімнатна	атмосферний	

6. МОЖЛИВІ НЕПОЛАДКИ ТЕХНОЛОГІЧНОГО ПРОЦЕСУ, ЇХ ПРИЧИНИ І СПОСОБИ УСУНЕННЯ

Таблиця 6.1

№ п/п	Описання неполадок	Можливі причини	Способи усунення неполадок
1	2	3	4
1.	Очищення ГЕМА		
а)	не досягається температура парів (81 ± 5 °С для ГЕМА і 78 ± 2 °С для ДМЕГ)	Низька температура бані;	Підвищити температуру бані
б)	швидке збільшення в'язкості ГЕМА у відгінному кубі	Недостатній вміст інгібітора; Неякісний інгібітор;	Очистити куб Залити нову порцію мономеру зі збільшеною кількістю інгібітора Очистити куб Залити нову порцію ГЕМА

		Наявність полімерної Фракції; Неякісне скло; Неправильно з'єднані елементи конструкції; Порушений режим перегонки;	з якісним інгібітором ГЕМА знімають з виробництва Відключити вакуум Забрати теплову баню Замінити зруйнований елемент установки Перегонку повторити
в)	зруйнувався один з елементів перегінної установки		
г)	у відігнутому ГЕМА міститься кількість домішок, що перевищує норму		
2.	Очистка пероксиду бензоїлу Очищений пероксид не відповідає показникам	Не витриманий режим очистки	Повторити очистку
3.	На промитій і висушеній посуді наявні плями забруднень	Неякісна промивка Сушка в умовах запилення	Промивку повторити Сушити в обезпиленому середовищі
4.	Вакуумування Високий тиск вакуумування	Несправний вакуумний насос	Замінити несправний насос
5.	Продувка інертним газом Композиція сильно барботує	Висока швидкість подачі газу	Зменшити швидкість подачі газу
6.	Полімеризація Невідповідність ступеня спінення композицій	Недотримання температурного режиму	Відрегулювати температурний режим

7. ЗАГАЛЬНІ ПОЛОЖЕННЯ РОБОТИ ТЕХНОЛОГІЧНОЇ ЛІНІЇ ЗА НОРМАЛЬНИХ УМОВ

Перед початком робіт необхідно перевірити наявність і стан хімічної посуду, справність хімічних установок (ГОСТ 25336-82 Посуд і обладнання лабораторне скляне. Загальні технічні умови), апаратів, електрообладнання, перевірити наявність сировини і її відповідність вимогам технічних умов.

Все обладнання повинно бути чистим і сухим. У приміщенні повинен бути відсутній пил, температура повітря 20°C, вологість 60%. Вимоги безпеки з вмісту шкідливих речовин, температури і вологості в робочій зоні повинні відповідати ГОСТ 12.1.005-76 і ГОСТ 12.1.007-76; вимоги до вентиляційних

систем - ГОСТ 12.4.021-75. Обслуговуючий персонал повинен працювати в чистих халатах, хустинках, тапочках. Вимоги до застосування засобів колективного і індивідуального захисту працюючих - ГОСТ 12.4.011-87, вимоги спецодягу - ГОСТ 12.4.016-83 (зм.1), вимоги до засобів захисту рук - ГОСТ 12.4.020-82.

Технологічний процес ведеться відповідно пп. 2-3.

8. АНАЛІТИЧНИЙ КОНТРОЛЬ ВИРОБНИЦТВА

Аналітичний контроль виробництва ведеться відповідно таблиці 6.1.

Таблиця 8.1

№ п/п	Найменування стадії процесу, місця відбору проб	Контрольовані параметри, ГОСТ або ТУ	Частота контролю	Норми або технологічні показники	Методи випробувань	Пр.
ПІДГОТОВКА ВИХІДНИХ РЕАГЕНТІВ						
1.	Очистка ГЕМА	1. Зовнішній вигляд 2. Показник заломлення при 20°C 3. Вміст ДМЕГ, %	кожна партія кожна партія кожна партія	Прозора безбарвна рідина 1,4515-1,4520 не більше 0,2	ГОСТ 189952-73	
2.	Підготовка ПВП	1. Зовнішній вигляд 2. Визначення вологості	кожна партія кожна партія	Білий або ледь жовтуватий порошок з характерним запахом не більше 2%	ТУ 64-9-03-86, прим. 2 ТУ 64-9-03-86, прим. 2	
3.	Очистка ПБ	1. Зовнішній вигляд 2. Температура плавлення	кожна партія кожна партія	Безбарвні ромбічні кристали без запаху 99-101 °C	ГОСТ 14888-95, ГОСТ 14888-95	
ВИГОТОВЛЕННЯ ПРОДУКТУ						
1.	Підготовка хімічного посуду	Зовнішній вигляд	кожна партія	Відсутність жирних плям, плівок, вологості, пилу	Візуально	
2.	Приготування мономер-полімерної фази ГЕМА, ПВП, ПБ, ПЕГ-1500	Зовнішній вигляд	кожна партія	Прозорий гомогенний розчин без агломератів	Візуально	

3.	Приготування водного розчину аргентум нітрату	Зовнішній вигляд	кожна партія	Прозорий безбарвний розчин	Візуально	
4.	Змішування мономер-полімерної фази з мінеральним наповнювачем та водним розчином нітрату срібла	Зовнішній вигляд	кожна партія	Однорідна суміш без агломератів	Візуально	
5.	Завантаження композиції у форму	Зовнішній вигляд	кожна партія	Рівномірне заповнення форми композицією	Візуально	
6.	Вакуумування або продування інертним газом	Режим вакуумування або продування	кожна партія	Рівномірне повільне барботування композиції	Візуально	
7.	Полімеризація	1. Температура 2. Час	кожна партія кожна партія	Згідно табл.2. 1 Згідно табл.2. 1		
8.	Вивантаження композиту з реактора	Зовнішній вигляд, пористість	кожна партія	Зовнішній вигляд, розмір пор	Візуально	
ГОТОВИЙ ПРОДУКТ						
1.	«СПМ»	1.Середній діаметр (d_n), мм 2. Показник полідисперсності (PDI)	кожна партія кожна партія	0,75±0,25 1,2	Візуально за допомогою мікроскопу МБС-9 Розрахунок з використанням програмних	

9. ОСНОВНІ ПРАВИЛА БЕЗПЕКИ ВЕДЕННЯ ТЕХНОЛОГІЧНОГО ПРОЦЕСУ

У виробництві «СПМ» використовують речовини, які відносять до пожежонебезпечних і мають ту чи іншу ступінь токсичності (мономери, пероксид бензоїлу, пороутворювач).

Підготовка реагентів та одержання композиту відбувається з використанням апаратів, які забезпечені електронагрівом, з використанням

ртутних манометрів, скляного посуду, вакууму, балонів під тиском. Регулюється температура автоматично, контроль температури відбувається з використанням ртутних термометрів.

Допуск обслуговуючого персоналу до апаратів дозволяється після проведення інструктажу, навчання на робочому місці і здачі екзамену.

Виробничий процес одержання «СПМ» за протипожежними нормами відноситься до категорії Б, за санітарними нормами - до групи III б, за класифікацією ПУЕ - до класу II-I.

Причиною аварій, пожеж, нещасних випадків можуть бути порушення правил експлуатування обладнання, технологічного режиму і правил техніки безпеки.

Для запобігання таких випадків потрібно дотримуватись наступного:

- строго витримувати норми технологічного режиму;
- експлуатувати обладнання згідно правил його експлуатації;
- строго слідкувати за справністю заземлення електрообладнання;
- працювати у відповідному спецодязі.

Для гасіння пожежі використовують вуглекислотні вогнегасники, пісок, ковдру.

Готовий продукт не вибухонебезпечний, не токсичний. У відкритому полум'ї загоряється. Готовий продукт, який загорівся, гасять водою.

10. ПРАВИЛА АВАРІЙНОЇ ЗУПИНКИ ВИРОБНИЦТВА

Аварійна зупинка проводиться при тривалому припиненні подачі на виробництві електроенергії, води на стадії очищення ГЕМА, при виході з ладу вакуум-насосів, у випадку загорання.

Для аварійної зупинки виробництва потрібно відключити все електрообладнання, стравити вакуум (за наявності) і прийняти заходи до усунення несправності або ліквідування пожежі.

Для запобігання аварії в результаті порушення технологічного процесу необхідно строго дотримуватися норм положень з техніки безпеки і виробничої санітарії, строго виконувати інструкції з обслуговування апаратури, не допускати порушення встановленого технологічного режиму, слідкувати за станом обладнання і своєчасно усувати дефекти.

11. ВІДХОДИ ВИРОБНИЦТВА, СТІЧНІ ВОДИ І ВИКИДИ В АТМОСФЕРУ

Відходами виробництва є кубові залишки після перегонки ГЕМА та живильний спиртовий розчин після очистки пероксиду бензоїну.

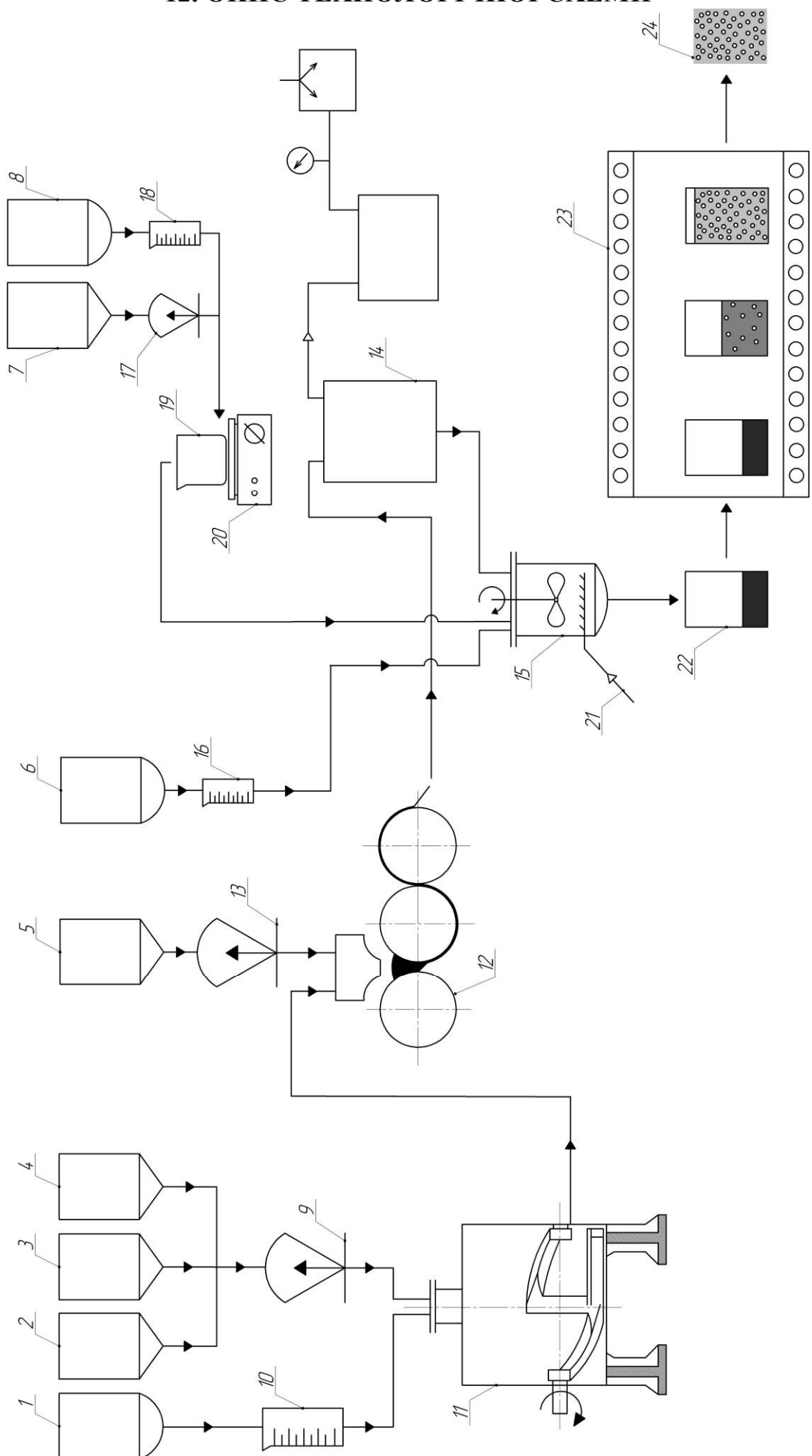
Ці відходи збираються в окрему ємність і знищуються або вивозяться на звалище.

Стічними водами є вода після миття хімічного посуду і вода, що використовується для холодильників установки для очистки під вакуумом. Стічні води при виробництві «СПМ» дозволяється зливати в загальноміську каналізацію.

Відходи мономеру ГЕМА (перша фракція і кубовий залишок після перегонки), переносять у відкриту поліетиленову ємність. Додають 0,5 мас.% від загальної відходів мономеру пероксиду бензоїну, перемішують 10 хвилин вручну, після чого додають 15 ± 5 мл 10%-ного водного розчину FeSO_4 (II), ГОСТ 4141-78. Ємність залишають під витяжною шафою на 48 годин. Твердий поліГЕМА, що утворюється, є нетоксичним продуктом (ТУ 6-01-2-753-85) і вивозиться на загальне звалище.

Відходи спиртового розчину. У процесі очистки пероксиду бензоїлу отримується спиртова суміш. Розчин направляють на регенерацію методом фракційної розгонки в звичайних умовах. Очистку проводять на водяній бані за атмосферного тиску. Основну фракцію етилового спирту збирають за температури $78,4^\circ\text{C}$. Очищений спирт повертають у виробництво.

12. ОПИС ТЕХНОЛОГІЧНОЇ СХЕМИ



13. ІНСТРУКЦІЯ З ТЕХНІКИ БЕЗПЕКИ ПІД ЧАС ВИГОТОВЛЕННЯ ПОРИСТОГО МАТЕРІАЛУ «СПМ»

Дана інструкція поширюється на усі роботи, що проводяться при виробництві «СПМ»: очищення мономерів та ініціаторів, приготування мономер-полімерних композицій, термopolімеризація, фізико-хімічний аналіз мономерів.

Під час виробництва «СПМ» використовують (мет)акриловий мономер ГЕМА; полімер – полівінілпіролідон; ініціатор - пероксид бензоїлу; органічний порутворювач – циклопентан; стабілізатор піни – ПЕГ-1500; мінеральні наповнювачі – гідроксіапатиту, воластоніт, монтморилоніт; нітрат срібла. Органічний пороутворювач відноситься до легкозаймистої речовини і має слаботоксичні властивості. Пероксид бензоїлу – токсична, пожежо-вибухонебезпечна речовина. Мономер та аргентуму нітрат характеризуються певною токсичністю. ПВП – не токсична речовина, яка часто застосовується у медичній практиці.

Під час роботи використовують електроприлади, електронагрівні пристрої та установки, балони під тиском.

До роботи в хімічній лабораторії допускаються особи, які пройшли інструктаж з техніки безпеки і склали іспит. При нещасних випадках або при появі небезпеки аварії необхідно припинити роботу, знеструмити лабораторію, надати першу допомогу потерпілому і терміново повідомити про те, що сталося, керівництво.

Перед початком роботи перевірити:

- справність електрообладнання і заземлення;
- наявність і справність індивідуальних засобів захисту (гумові рукавиці, захисна маска і окуляри, респіратор, гумовий фартух);
- наявність індивідуальних засобів пожежогасіння (хімічний та вуглекислотний вогнегасник, ковдра, пісок).

Після перевірки лабораторії робітник включає витяжну вентиляцію, одягає спецодяг і приступає до роботи.

Під час роботи.

В хімічній лабораторії можуть проводитися роботи з очищення мономерів і ініціаторів (розчинення, перекристалізація, вакуум-перегонка), з дослідження процесів полімеризації (термополімеризація, осадження з розчинників, екстракція), з вивчення властивостей полімерів (визначення хімічної стійкості в різних хімічних розчинниках, фізико-механічних властивостей). Роботи, які пов'язані з використанням легкозаймистих, горючих, токсичних рідин, електровимірювальних приладів, вакууму, балонів під тиском.

Правила безпечної роботи з акриловим мономером (ГЕМА)

Усі роботи з мономером необхідно проводити при включеній витяжній вентиляції, на відстані від відкритих джерел вогню.

Під час перегонки використовувати лише обігрівальні прилади з закритими спіралями. Зберігати мономери необхідно в темних бутлях в холодильнику при $\pm 5^{\circ}\text{C}$.

Зливи збирати в спеціальні ємності для органічних зливів.

При потраплянні мономеру в очі або на шкіру, необхідно їх промити великою кількістю проточної води.

Правила безпечної роботи з пероксидом бензоїлу (ПБ)

Працювати тільки під витяжними шафами, в захисних окулярах, з кількістю, що не перевищує 50 г.

Під час роботи з ПБ необхідно вживати заходи з попередження його перегріву та ударів.

Зберігати ПБ необхідно в темному, холодному місці в затемнених банках, які не мають притертих корків, в місці де немає концентрованих мінеральних кислот та аміаку, на відстані від нагрівних приладів та відкритого вогню.

ПБ з масовою часткою води не менше 20% є значно менше вибухонебезпечним.

Всі види робіт з ПБ слід проводити в спецодязі, гумових рукавицях і захисних окулярах. Приміщення повинно бути обладнане вентиляцією. ПБ має токсичну дію загального та місцевого характеру. При попаданні на шкіру та

слизові оболонки викликає опіки.

При виникненні пожежі ПБ гасять великою кількістю води. На складах і виробничих приміщеннях з великою кількістю ПБ засоби пожежегасіння повинні бути стаціонарними.

Заходи першої допомоги

У випадку ураження робітника електричним струмом необхідно відключити струм, винести потерпілого на повітря, при необхідності зробити штучне дихання.

При пораненні склом край рани змастити йодом і накласти стерильну пов'язку. При пораненні вен накладають джгут вище рани, прикріплюють записку з зазначеним часом накладання джгута.

При термічних опіках першого ступеню (почервоніння) на опік накладають спиртовий компрес, після чого змащують маззю для опіків. При опіках другого ступеню накладають марлю, змочену 5% розчином перманганату калію. При попаданні хімічних речовин в очі, їх необхідно промити великою кількістю проточної води з крана, при отруєнні хімічними речовинами потерпілого виносять на свіже повітря, звільняють від тісного одягу, терміново викликають швидку допомогу.

Про усі випадки аварій і нещасних випадків, що викликають травмування робітників, терміново повідомляють керівництво.

14. ІНСТРУКЦІЯ З ПРОТИПОЖЕЖНОЇ ТЕХНІКИ ПРИ ВИРОБНИЦТВІ МАТЕРІАЛУ «СПМ»

1. До роботи допускаються особи, які пройшли інструктаж з протипожежної техніки.

2. Робота дозволяється тільки за наявності індивідуальних засобів пожежегасіння (пісок, ковдра, вогнегасники - вуглекислотний і порошковий), при діючій вентиляції і наявності води.

3. При роботі з горючими речовинами дозволяється користуватись нагрівними приладами з закритими спіралями.

4. Запаси легкозаймистих рідин не повинні перевищувати денної норми,

але не більше 3 л. В кінці робочого дня залишки необхідно здати на склад. Всі горючі речовини необхідно зберігати в спеціальних металевих ящиках з азбестовим футеруванням та подушкою з піску.

5. Балони під тиском мають бути розміщені в окремих приміщеннях на відстані від нагрівних приладів та вогню.

6. У випадку виникнення пожежі необхідно терміново повідомити пожежну службу. Відключити подачу електроенергії та приступити до гасіння, використовуючи індивідуальні засоби пожежегасіння:

- при займанні ЛЗР та інших хімічних речовин використовувати пінний вогнегасник, пісок, ковдру, а також розпилену воду.

- при займанні електрообладнання або електропроводки - вуглекислотний вогнегасник типу ОУ.

Перелік ГОСТів і ТУ використаних реактивів і приладів

№ п/п	ДСТУ, ГОСТ, ТУ	Назва	Номер пункту, в якому подане посилання на НД
1.	ДСТУ 10157-79	аргон	4.2.2
2.	ГОСТ 215-73	термометр на шліфу зі шкалою 0-150°С	4.1
3.	ГОСТ 380-181-75	вакуумна змаска	4.1
4.	ГОСТ 450-77	кальцій хлористий “ч”	4.1
5.	ГОСТ 2768-84	ацетон марки «ч»	4.2.2
6.	ГОСТ 4164-79	безводна хлорна мідь “ч”	4.1
7.	ГОСТ 4204-77	соляна кислота марки «хч»	4.2.1
8.	ГОСТ 5100-85	сода кальцинована	4.2.1
9.	ГОСТ 6371-73	ексикатори типу Э-140, Э-190, Э-250	4.1
10.	ГОСТ 6709-72	дистильована вода	4.1, 4.2.2
11.	ГОСТ 10394-72	термостійкі стакани ємністю 0,15-0,5л, трьохгорла круглодонна колба типу КГУ-№КШ, плоскодонна колба типу П	4.1
12.	ГОСТ 10696-63	водострумний насос	4.1
13.	ГОСТ 12302-83	поліетиленові пакети	4.2.2
14.	ГОСТ 13032-77	силіконове масло марки ПМС-100	4.1
15.	ГОСТ 14888-95	пероксид бензоїлу (ПБ)	4.2.2
16.	ГОСТ 18300-87	спирт етиловий	4.2.1
17.	ТУ 6-01-1240-80, зм.1,2, 3	2-гідроксіетилметакрилат (ГЕМА)	4.2.2
18.	ТУ 0272-028- 00151638-99	циклопентан (ЦП)	4.2.2
19.	ТУ 6-09-07-16661	гідрохінон	4.1
20.	ТУ 25-11-280-69	приймач-павук	4.1
21.	ТУ 25-11-834-80	магнітна мішалка типу ММЗМ	4.2.2
22.	ТУ 25.11.1226-76	прямий холодильник типу ХТП-400	4.2.2
23.	ТУ 28-04-804-79	вакуум-насос 2НВР-5ДМ	4.1
24.	ТУ 64-1-909-80	термошафа	4.2.2
25.	ТУ 64-9-03-86, прим. 2	полівінілпіролідон (ПВП) М.М. 28 000±2000	4.2.2



„Затверджую”

Проректор з наукової роботи

НУ „Львівська політехніка”

проф. Чухрай Н.І.

„16 лютого 2016”

АКТ

випуску експериментальної партії остеопластичного пористого матеріалу „СПМ”

У лабораторії кафедри хімічної технології переробки пластмас Національного університету «Львівська політехніка» у період з 21 до 23.03.16 згідно тимчасового технологічного регламенту виготовлено експериментальну партію остеопластичного срібловмісного пористого матеріалу „СПМ” у кількості 1 кг.

Як вихідні компоненти композиції використовували 2-гідроксіетилметакрилат (ГЕМА), полівінілпіролідон (ПВП), пероксид бензоїлу, циклопентан, ПЕГ-1500, солі аргентуму (нітрат та ацетат), мінеральний наповнювач – гідроксіапатит.

Технологічний процес одержання матеріалу складався з таких стадій:

1. Підготовки сировини.
2. Приготування композиції.
3. Полімеризація композиції з одночасним спінюванням.
4. Охолодження композиту.
4. Вивантаження матеріалу.
5. Механічна обробка композиту.
6. Контроль якості та пакування матеріалу.

Під час виготовлення експериментальної партії встановлено:

1) Технологія приготування композицій та формування пористого композиту не ускладнені технологічно і можуть бути здійснені як у виробничих умовах, так і в умовах медико-біологічних і хімічних лабораторій.

2) Матеріал характеризується розвинутою пористою структурою, загальна пористість матеріалу – 68 %, середній діаметр пор – 0,93 мм, міцність під час стискання 103 МПа.

3) Виготовлену експериментальну партію використати для медико-біологічних та технологічних випробувань.

Зав. кафедри ХТПП, д.х.н., проф.

с.н.с., ас. кафедри ХТПП

аспірант

Суберляк О.В.

Мельник Ю.Я.

Дзяман І.З.