Перевод: английский - русский - www.onlinedoctranslator.com

Синтез, Очищение и Модификация из Поли(метил) Микросферы (метакрилат) для протезирования зубов

Константин К. Ширшин[1,2,*], Владимир Павлович Чуев[3] и Виктория Игошина[1]

[1]Нижегородский государственный технический университет им. Р.Э. Алексеева, Российская Федерация, 603950, г. Нижний Новгород, ул. Минина, 24

[2]Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет имени Н.И. Лобачевского (603022, Россия, г. Нижний Новгород, пр. Гагарина, 23), Российская Федерация

[3]Опытный завод ВладМиВа, Белгород, Россия

Абстрактный: Большое количество полимеров используется для различных целей в протезировании. Микросферы полиметилметакрилата (ПММА) обычно используются для протезирования зубов, включая изготовление искусственных зубов, зубных протезов, баз зубных протезов, обтураторов, ортодонтических ретейнеров, временных или предварительных коронок, а также для ремонта зубных протезов. Очевидно, что можно найти много статей, посвященных синтезу ПММА. С другой стороны, к материалам, используемым в протезировании, предъявляются весьма специфические требования. Таким образом, в данной работе выявлено влияние всех этапов производства микросфер ПММА (включая синтез и, особенно, очистку) на характеристики полимеров.

Ключевые слова:Поли(метилметакрилат); микросферы; суспензионная полимеризация; очистка; модификация.

ВВЕДЕНИЕ

Микросферы полиметилметакрилата (ПММА) уже используются во многих различных областях применения, но наибольшее внимание привлекает их использование в клинической стоматологии и хирургии [1]. Микросферы ПММА чаще всего используются в зуботехнических лабораториях (для изготовления ортодонтических ретейнеров и зубных протезов, а также для ремонта), стоматологических клиниках (для перебазировки зубных протезов и временных коронок) и в промышленности (например, для изготовления искусственных зубов) [2-4]. ПММА приобрел популярность для различных стоматологических применений благодаря своим уникальным свойствам, включая низкую плотность, эстетичность, экономическую эффективность, простоту манипулирования и настраиваемые физические и механические свойства [3, 5].

Согласно ISO 20795-1 2013, продукты на основе ПММА можно разделить на продукты термического, холодного, светового и микроволнового отверждения. Независимо от предполагаемого применения продукты на основе ПММА обычно доступны в виде системы порошок-жидкость. В большинстве случаев жидкий компонент содержит мономер метилметакрилата (ММА) и сшивающие агенты [5]. Порошок содержит прозрачный полимер (микросферы ПММА), инициатор полимеризации и различные добавки.

Очевидно, что именно свойства порошка влияют на свойства конечного продукта. Среди всех ПММА

* Адрес для корреспонденции с авторами: Нижегородский государственный технический университет им. Р.Е. Алексеева, 603950, Российская Федерация, г. Нижний Новгород, ул. Минина, 24; E-mail: kkshirshin@mail.ru

Из свойств порошка наибольшую ценность представляют: геометрия и средний размер частиц, концентрация инициатора, находящегося внутри пор ПММА, чистота полимера (особенно наличие солей) и молекулярная масса (в меньшей степени), состав сополимера (в случае использования сополимеров). Таким образом, данная работа посвящена исследованию синтеза ПММА с заданными характеристиками для использования в зубопротезной промышленности. Кроме того, должно быть выявлено влияние всех технологических стадий синтеза ПММА на свойства полимера.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЙ

ММА (Sigma Aldrich) использовался без какой-либо очистки. Остальные использованные реагенты имели чистоту более 96% (использовались без какой-либо очистки).

Поли(2-акриламидо-2-метилпропансульфокислота) (PolyAMPS) была синтезирована согласно процедуре [6].

ПММА получали суспензионной полимеризацией ММА в воде в присутствии инициатора дибензоилпероксида (БПО) и диспергатора по методике [7]. В реактор загружали расчетные количества дистиллированной воды и диспергатора, содержимое реактора перемешивали и начинали нагрев. При достижении температуры 30–50°C загружали заранее приготовленную смесь ММА с инициатором и продолжали нагрев до 80°C. Весовое соотношение [H_2O] : [ММА] было равно 3 : 1. Реакционную массу выдерживали в течение 4 ч при 80°C со скоростью перемешивания 140-1300 об/мин (для различных экспериментов). По окончании полимеризации

Полученный полимер промывали водой и сушили до тех пор, пока его содержание не превышало 0,5 мас.%. Выход ПММА в каждом эксперименте составлял не менее 85 мас.%.

Вид поверхности и распределение размеров частиц ПММА определялись с помощью сканирующего микроскопа C-2500 (Hitachi).

Средние и числовые молекулярные массы ПММА и микросфер ПММА определяли методом гель-проникающей хроматографии (ГПХ) с УФ-детектором (модель показателя преломления 410). Образцы элюировали тетрагидрофураном через линейную колонку ультрастирогеля (размер пор 10 и 100 Å) со скоростью потока 1 мл/мин при 30°C в течение 50 мин. Молекулярную массу определяли относительно стандартов полистирола с использованием компьютерной программы Millennium.

Все эксперименты повторялись не менее двух раз. Относительные отклонения не превышали ±5%.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что свойства ПММА и его дальнейшее применение существенно зависят от способа полимеризации ММА (Схема**1**). С другой стороны, в протезировании можно использовать только микросферы ПММА. Таким образом, для начала следует сделать выбор подходящего метода полимеризации ММА. Микросферы ПММА можно синтезировать эмульсионной полимеризацией [8], суспензионной полимеризацией [9, 10], дисперсионной полимеризацией [11] и затравочной полимеризацией [12]. Среди всех этих методов суспензионная полимеризация ММА имеет много преимуществ. Например, суспензионная полимеризация обеспечивает легкое рассеивание тепла и точный контроль температуры через водную фазу.

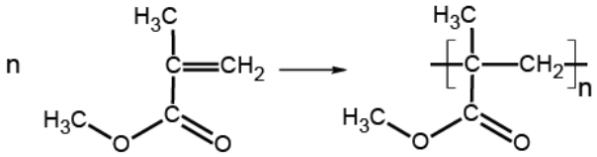

Схема 1:Полимеризация метилметакрилата.

В общем случае процесс суспензионной полимеризации ММА состоит из нескольких стадий (рис.**1**). Первый этап - подготовка органической фазы (ММА и инициатора полимеризации) и водной фазы (воды, суспендирующего агента или/и диспергатора и стабилизатора). Следующий этап - смешивание обеих фаз в реакторе и только после этого начинается реакция полимеризации. После синтеза реактор охлаждается и происходит разделение водной фазы и влажного ПММА. На этом этапе

Разделение похоже на процесс декантации, поскольку нет необходимости полностью разделять фазы. Затем влажный ПММА следует промыть водой (в некоторых случаях кислотными или щелочными растворами) для удаления остатков диспергатора или стабилизатора. В некоторых случаях порядок первичной декантации и промывки может быть изменен. После этого влажный ПММА фильтруют или центрифугируют, а затем сушат.

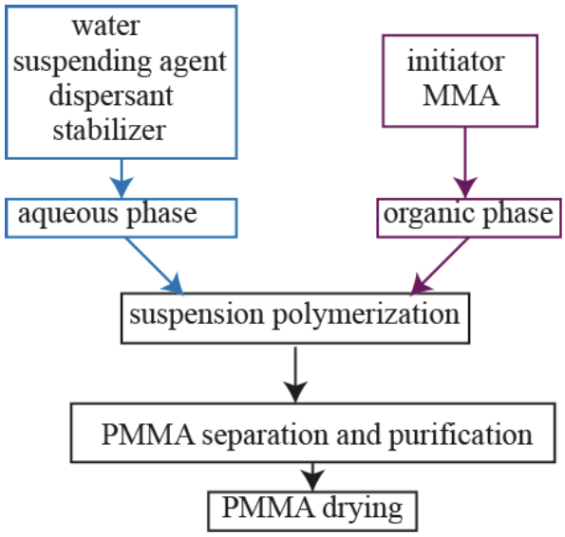

Рисунок 1:Типичный процесс суспензионной полимеризации ММА.

Размер частиц

Влияние типа суспендирующего агента и скорости перемешивания на средний размер микросфер ПММА показано в таблице.**1**. Как видно, средний диаметр частиц ПММА резко уменьшается с увеличением скорости перемешивания. Такая же зависимость наблюдается при сравнении фракционного состава ПММА (рисунок**2**). Суспензионная полимеризация ПММА происходит в нерастворимых в воде каплях. Увеличение скорости перемешивания приводит к большему разрушению этих капель и, как следствие, к прекращению процесса полимеризации и образованию мелких частиц продукта. Такие известные зависимости имеют место независимо от того, какой тип суспендирующего агента используется. Выбор суспендирующего агента определяется доступностью реагентов, требуемым размером частиц и наличием оборудования для дальнейшей нейтрализации и удаления остатков суспендирующего агента. В данной работе мы используем два принципиально разных типа суспендирующих агентов для определения общих закономерностей технологического процесса.

Как видно из таблицы**1**, скорость перемешивания и тип суспендирующего агента не влияют на молекулярную массу ПММА и $M_{вт}/M_{н}$. В случае скорости перемешивания

Таблица 1: **Влияние типа суспендирующего агента и скорости перемешивания на средний размер частиц ПММА. T=80°C; $C_{приостанавливающий\ агент}$= 0,5% В., $C_{инициатор}$= 2,2 % Вт**

№	Суспендирующий агент	Перемешивание скорость, об/мин	Свойства ПММА		среднее значение d, мкм	Ссылки
			$M_{вт}$*103	$M_{вт}/M_{н}$		
1	Na-PolyAMPS	140	445	3,3	200	Эта работа
2		340	387	3,7	92	Эта работа
3		450	388	3,2	68	Эта работа
4		800	391	3,2	54	Эта работа
5		1300	383	3,2	16	Статья 7
6	$Mг(OH)_2$	700	379	3,3	10	Эта работа, статья 7
7		1000	385	3,4	2	Эта работа
8		1300	382	3,2	1	Эта работа

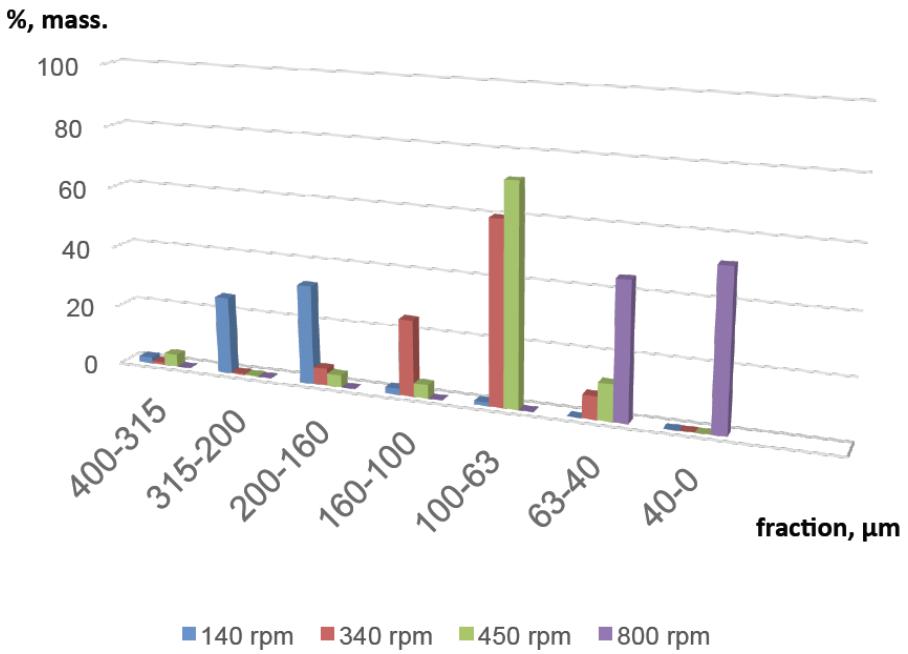

Рисунок 2:Влияние скорости перемешивания на средний размер частиц ПММА. T=80°C; Суспендирующий агент – Na-PolyAMPS; $C_{суспендирующий\ агент}$= 0,5% масс., $C_{инициатор}$= 2,2 % масс.

ниже 150 об/мин (таблица**1**, строка 1) Молекулярная масса ПММА увеличивается, что вполне объясняется изменением гидродинамических свойств системы при очень слабом и недостаточном перемешивании.

Чистота полимера

Установлено, что для получения качественных зуботехнических заготовок исходный полимер должен содержать минимальные включения примесей (так как даже небольшие количества диспергатора или других примесей резко ухудшают характеристики полимерных изделий). При получении зуботехнических полимеров надлежащего качества необходимо не только строго контролировать исходное сырье, но и тщательно промывать ПММА после синтеза. Визуальный

Различия между протезами, изготовленными на основе чистых и непромытых полимеров, наглядно продемонстрированы на рисунке.**3**.

Можно увидеть существенную разницу в протезах, показанных на рисунке.**3**. Протез на основе чистого ПММА (а) характеризуется однородной поверхностью, где степень окраски прямо пропорциональна толщине слоя. При использовании непромытого ПММА (б) на поверхности протеза остаются частицы загрязнений, что приводит к невозможности равномерной окраски и появлению пятен разной формы и цвета на поверхности протеза. Фотографии промытого и непромытого ПММА представлены на рисунке**4**.

Рисунок 3:Протезы, изготовленные на основе чистого (**а**) и немытые (**б**) ПММА.

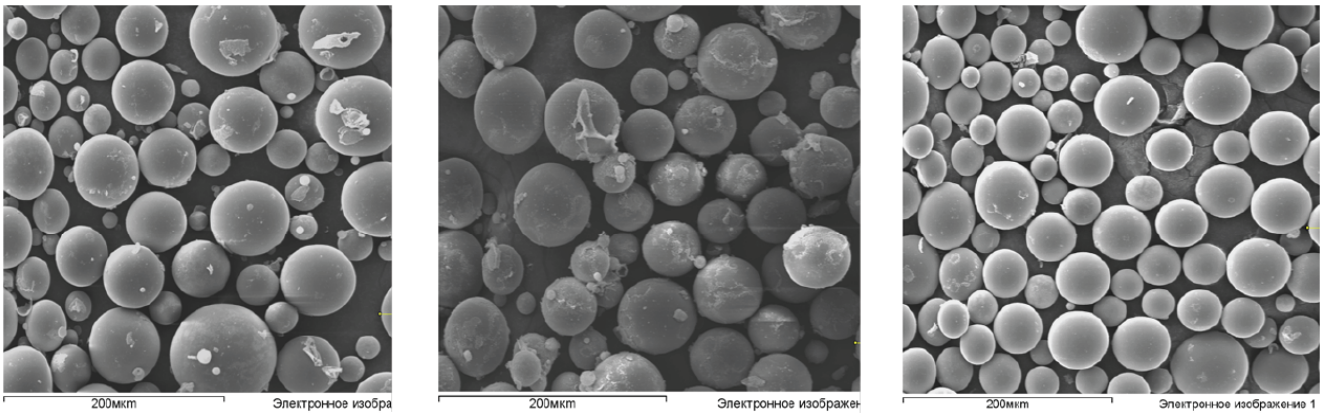

Рисунок 4:Фотографии немытых (**а**), промывали 3 раза (**б**) и промывали 8 раз (**с**) Микросферы ПММА.

Причиной загрязнения ПММА является наличие на его поверхности остатков суспендирующего агента или продуктов его нейтрализации. Рассмотрим еще раз два случая: использование Поли-АМПС или $Mg(OH)_2$в качестве суспендирующих агентов. В случае использования Poly-AMPS или даже частично нейтрализованного Na-PolyAMPS нейтрализация реакционной смеси производится основными растворами. В случае использования $Mg(OH)_2$– используется кислый раствор (например, водный раствор серной кислоты). В любом случае стадия нейтрализации приводит к образованию солей, загрязняющих поверхность полимера. Таким образом, многократная промывка ПММА выглядит как единственный способ очистить полимер.

Существуют некоторые способы, позволяющие контролировать чистоту полимера. Известно, что присутствие солей приводит к изменению электропроводности системы. Предлагается использовать электропроводность водной вытяжки полимера в качестве критерия ее чистоты. Такой быстрый и простой анализ позволяет оценить степень промывки полимера и необходимость дополнительной очистки. При этом можно определить количество циклов, достаточное для получения продукта удовлетворительного качества. Пример эксперимента представлен в таблице.**2**.

Концентрация инициатора в микросферах ПММА

Как было написано во Введении, микросферы ПММА, используемые в протезировании, должны содержать определенное количество бензоилпероксида (BPO) (от 0,2% в холодноотвержденном ПММА до 2,5% в костных цементах). BPO можно смешивать с сухим ПММА механически после синтеза или фиксировать в порах ПММА во время синтеза. Смешивание ПММА с BPO требует специализированных миксеров и складских помещений, поскольку BPO разлагается под воздействием света с образованием цветной пигментации, что может быть неприемлемо в некоторых случаях. Таким образом, фиксация определенных количеств BPO в порах ПММА во время синтеза выглядит довольно

Таблица 2: Изменения электропроводности водного экстракта ПММА за 10 циклов

Цикл стирки	Электропроводность, мкСм/см	Качество протезов
1	152,9	-
2	144,2	-
3	131,1	-
4	119,2	-
5	99,6	+
6	76,5	+
7	58,3	+
8	29,3	+
9	27,9	+
10	17,9	+

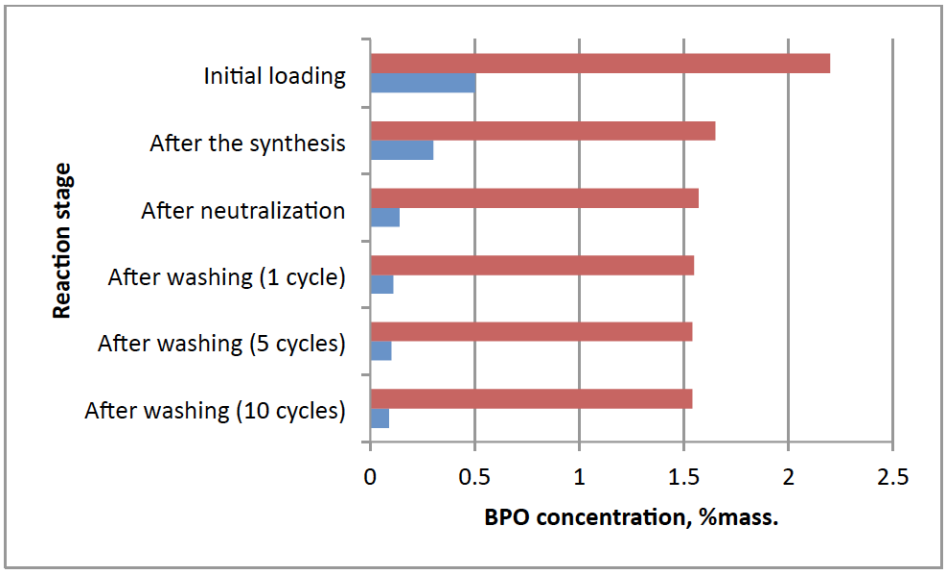

Рисунок 5:Потеря инициатора при синтезе ПММА с различной начальной загрузкой БПО.

привлекательным. Теоретически количество ВРО, зафиксированное в порах, может быть рассчитано на основе начальной загрузки инициатора или легко обнаружено при проведении нескольких экспериментов. С другой стороны, некоторые факторы, влияющие на концентрацию ВРО, проявляются при синтезе чистых микросфер ПММА. Как видно из рисунка**5**, основная потеря инициатора происходит на стадии синтеза, что объясняется участием инициатора в реакции. В то же время потеря инициатора происходит на последующих стадиях (особенно на стадии нейтрализации). Очевидно, что образование солей из кислого или основного диспергатора по реакции нейтрализации является достаточно экзотермическим процессом, который может активировать разложение инициатора. Потеря инициатора на стадиях промывки выглядит весьма незначительной.

Перспективы модификации микросфер ПММА

Для получения хороших технологических свойств формовочной полимерной массы из ПММА порошки должны иметь не только оптимальный средний размер, но и необходимое время «тестообразования» (от смешивания порошковой и жидкой фаз до тестообразной стадии) [5]. В некоторых случаях необходимое время тестообразования не может быть достигнуто путем варьирования среднего размера ПММА, молекулярной массы или концентрации ВРО. Таким образом, ПММА нуждается в модификации, которая может быть получена двумя химическими путями. В первом случае сложноэфирная группа микросфер ПММА может быть переведена в карбоксильную или гидроксильную группу путем гидролиза или гидрирования соответственно. Во-вторых, функционализированные микросферы ПММА могут быть разработаны и изготовлены

через сополимеризацию ММА с другими мономерами [13]. По мнению авторов, второй путь выглядит более привлекательным.

Таким образом, модификация ПММА осуществлялась путем введения в полимерную цепь небольших количеств (со)мономеров, таких как этилакрилат (ЭА) и бутилметакрилат (БМА). Такая модификация должна была снизить жесткость макромолекул ПММА, в результате чего полимер быстрее набухает и легче растворяется в мономере. Полученные результаты обобщены на графике в виде зависимости влияния концентрации добавки на время формования полимерного теста (рисунок**6**).

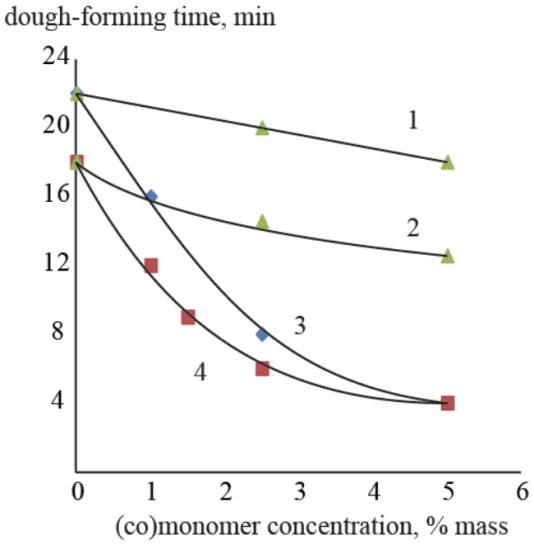

Рисунок 6:Влияние концентрации (со)мономера (БМА – 1,2; ЭА – 3,4) на время формирования полимерного теста.

На основании полученных результатов следует, что модификация ПММА ЭА более эффективна, чем модификация БМА. В то же время использование ЭА имеет один большой недостаток. ЭА является канцерогеном, а его пары имеют резкий запах. Таким образом, использование ЭА в производстве полимеров медицинского назначения представляется весьма сомнительным.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подводя итог, были представлены некоторые подробности синтеза и очистки микросфер полиметилметакрилата для применения в протезировании зубов.

Показано, что средний размер микросфер ПММА в значительной степени зависит от скорости перемешивания процесса. Приведены потери инициатора, адсорбированного в порах микросфер на всех технологических стадиях синтеза. Показано, что чистота ПММА может существенно влиять на качество протезов.

Представлены также перспективы модификации ПММА для получения микросфер с требуемым временем формирования теста. Дальнейшие исследования будут направлены на производство микросфер ПММА медицинского назначения в промышленных объемах.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Конфликта интересов, подлежащего заявлению, нет.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Эта работа была поддержана текущим институциональным финансированием. Никаких дополнительных грантов на проведение или руководство этим конкретным исследованием получено не было.

ССЫЛКИ

[1] Sivakumar M, Panduranga Rao K. Синтез и характеристика поли(метилметакрилатных) функциональных микросфер. Reactive and Functional Polymers 2000; 46(1): 29-37 https://doi.org/10.1016/S1381-5148(00)00033-X

[2] Деб С. Полимеры в стоматологии. J Eng Med 1998; 212: 453- 464. https://doi.org/10.1243/0954411981534213

[3] Хассан М., Асгар М., Дин СУ, Зафар М.С. В книге «Термореактивные материалы на основе полиметакрилата для стоматологического применения». Elsevier: Амстердам, Нидерланды, 2019; 8: 273-308. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-816874-5.00008-6

[4] Nejatian T, Pezeshki S. Yaqin Syed AU. Акриловые материалы для базисных зубных протезов. В 5 Advanced Dental Biomaterials. Кембридж 2019; 79–104. https://doi.org/10.1016/B978-0-08-102476-8.00005-0

[5] Зафар, М.С. Применение полиметилметакрилата (ПММА) в протезировании: обновление. Полимеры 2020; 12(10): 2299. https://doi.org/10.3390/polym12102299

[6] Беллини М.П., Манчестер К.Л. Использование полимеров поли(2-акриламидо-2-метил-1-пропансульфоновой кислоты) в качестве спейсеров для изотахофореза в матрицах просеивающего геля. Analyt Biochem 1999; 268: 21-29. https://doi.org/10.1006/abio.1998.2979

[7] Ладилова Н., Куликова Г., Корниенко П., Ширшин К. В., Ширшин К. К. Влияние условий суспензионной полимеризации метилметакрилата на распределение размеров частиц полимера. Rus J of App Chem 2023; 96: 429-433. https://doi.org/10.1134/S1070427223040055

[8] Choul SH, Geun OH, Kangseok L, HLB, Soonja C. Эмульсионная полимеризация метилметакрилата с использованием метода полимеризации с обратным переносом йода (RITP). Polymer 2009; 50: 4299-4307. https://doi.org/10.1016/j.polymer.2009.06.074

[9] Villanova JCO, Ayres E, Carvalho SM, Patrĺcio PS, Pereira FV, Oréfice RL. Фармацевтические акриловые шарики, полученные суспензионной полимеризацией, содержащие нановискеры целлюлозы в качестве вспомогательного вещества для доставки лекарств. Eur J Pharmacol 2011; 42: 405-416. https://doi.org/10.1016/j.ejps.2011.01.005

[10] Лиюн З., Госян С., Конг Ф. Синтез и характеристики гранул с тирозиновым отпечатком с помощью суспензионной полимеризации. React Funct Polym 2003; 56: 167-173. https://doi.org/10.1016/S1381-5148(03)00054-3

[11] Тан Дж., Чжао Г., Лу И., Цзэн З., Винник МА. Синтез микрочастиц ПММА с узким распределением размеров методом

Фотоинициированная полимеризация дисперсии RAFT с макромономером в качестве стабилизатора. Макромолекулы 2014; 47: 6856-6866. https://doi.org/10.1021/ma501432s

[12] Ван Д., Ян Р., Лю Х., Су И. Изготовление иерархических микрочастиц путем осаждения синтезированных in situ поверхностных наночастиц на микросферы во время полимеризации затравочной эмульсии. J Colloid Interf Sci 2012; 367: 249-256. https://doi.org/10.1016/j.jcis.2011.10.016

[13] Гао И, Чжан Дж, Лян Дж, Юань Д, Чжао В. Прогресс в исследовании микросфер полиметилметакрилата: получение, функционализация и применение. Eur Polym J 2022; 175: 111379. https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2022.111379

Получено 14-01-2025 Принято 21-02-2025 Опубликовано 25-03-2025

https://doi.org/10.6000/1929-5995.2025.14.03

© 2025 Ширшин *и др.*.

Это статья с открытым доступом, лицензированная в соответствии с условиями лицензии Creative Commons Attribution (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), что позволяет неограниченное использование, распространение и воспроизведение на любом носителе при условии надлежащего цитирования работы.