

**ИЗУЧЕНИЕ СМАЧИВАЕМОСТИ PLGA-МОДИФИЦИРОВАННОГО КАЛЬЦИЙ-ФОСФАТНОГО ПОКРЫТИЯ В КАЧЕСТВЕ НОСИТЕЛЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ**

*Е.Б. АКИМОВА<sup>1,2</sup>, Е.Г. КОМАРОВА<sup>1</sup>, Е.А. КАЗАНЦЕВА<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Институт физики прочности и материаловедения СО РАН

<sup>2</sup>Томский политехнический университет

E-mail: [AkimovaEB@yandex.ru](mailto:AkimovaEB@yandex.ru)

Пористые кальций-фосфатные (КФ) покрытия, сформированные на поверхности костных имплантатов, являются перспективными носителями лекарственных средств благодаря их биоактивности, химическому сходству с костным матриксом, высокой удельной поверхности и высоким адсорбционным свойствам. При разработке КФ носителей главной проблемой является «взрывной» неконтролируемый выход лекарственных препаратов. Решением проблемы может быть инкапсуляция препаратов, как правило, с помощью синтетических полимеров. Главными критериями эффективной загрузки/выгрузки препаратов в/из носителей являются свойства поверхности носителей, такие как морфология, топография, химический состав, смачиваемость, свободная поверхностная энергия (СПЭ) и пр. В связи с этим, целью данной работы было изучение морфологии поверхности, шероховатости, смачиваемости и СПЭ КФ покрытий на поверхности титана, модифицированных биосовместимым полимером.

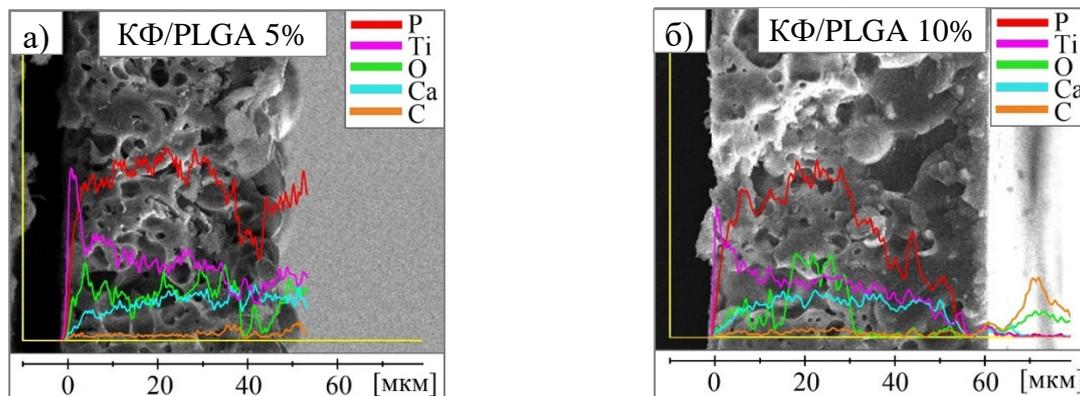
Экспериментальные образцы представляли собой пластины из чистого титана размером  $10 \times 10 \times 1$  мм<sup>3</sup>. Обработка поверхности титана проходила в два этапа. На первом этапе наносили КФ покрытие методом микродугового оксидирования в условиях приложенного ультразвука (МДО/УЗ). На втором этапе сформированные КФ покрытия модифицировали сополимером молочной и гликолиевой кислот (PLGA) путем многократного погружения образцов в 5, 8 и 10 % раствор PLGA. Технология и условия получения композитного носителя системы «КФ/PLGA» подробно описаны в работе [1]. Структуру, морфологию поверхности и элементный состав покрытий исследовали методами растровой электронной микроскопии (РЭМ) и энергодисперсионной рентгеновской спектроскопии (ЭДС). Шероховатость покрытий определяли по среднеарифметическому параметру  $R_a$  с помощью контактного профилометра. Смачиваемость образцов оценивали измерением краевых углов смачивания поверхности двумя тестовыми жидкостями (вода, глицерин) методом лежащей капли (объем капли – 3 мкл). Далее рассчитывали СПЭ с помощью уравнения Оуэнса-Вендта [2].

На рисунке 1 представлены РЭМ изображения, треки и карты элементов в поперечном изломе и на поверхности носителей системы «КФ/PLGA» с различной концентрацией полимера. Как было показано ранее в работе [1], МДО/УЗ КФ покрытия имеют многоуровневую пористую структуру толщиной ~55 мкм и шероховатую поверхность ( $R_a = 3,2$  мкм), представленную сфероидальными элементами (сферами) с внутренними и внешними порами. Элементный состав покрытий представлен элементами кальция (4,8 ат.%), фосфор (14,7 ат.%), титан (10,5 ат.%) и кислород (70 ат.%), равномерно распределенными по поверхности покрытий и повторяющимися их сложный рельеф. В то же время вдоль толщины покрытия наблюдается неоднородное распределение элементов, при переходе от подложки к поверхности: концентрация титана уменьшается, концентрация фосфора и кальция увеличивается, концентрация кислорода практически не изменяется.

Установлено, что модифицирование КФ покрытий в 5 % растворе PLGA не приводит к изменению толщины, макроструктуры, морфологии поверхности и шероховатости покрытий, рисунок 1 а, в. Увеличение концентрация раствора PLGA от 8 до 10 % приводит к увеличению толщины покрытия до 65 мкм за счет формирования на поверхности КФ покрытий полимерного слоя толщиной до 20 мкм, частично проникающего внутрь покрытия, рисунок 1 б, г. При этом происходит сглаживание рельефа – шероховатость поверхности уменьшается до 2,3 мкм, и происходит зарастивание пор в поверхностном и приповерхностном слоях покрытия. Методом ЭДС обнаружено, что при увеличении концентрации PLGA от 5 до 10 %

### Секция 3. Модификация поверхности

в носителях изменяется элементный состав следующим образом: концентрация углерода увеличивается от 23,0 до 38,5 ат.%, концентрации фосфора, кальция и титана уменьшаются, соответственно, от 10,4 до 5,4 ат.%, от 3,1 до 1,6 ат.% и от 6,7 до 3,3 ат.%, количество кислорода остается неизменным 51,2 – 56,8 ат.%, что согласуется с результатами РЭМ.



В)	Ca	P	O	Ti	C
КФ/PLGA 5%	3,1 ± 0,2 ат.%	10,4 ± 0,7 ат.%	56,8 ± 2,8 ат.%	6,7 ± 0,3 ат.%	23,0 ± 3,7 ат.%
Г)	Ca	P	O	Ti	C
КФ/PLGA 10%	1,6 ± 0,1 ат.%	5,4 ± 0,2 ат.%	51,2 ± 1,0 ат.%	3,3 ± 0,1 ат.%	38,5 ± 1,0 ат.%

Рисунок 1 – РЭМ-изображения, треки и карты элементов (Ca, P, O, Ti, C) в поперечном изломе (а, б) и на поверхности (в, г) КФ покрытий после погружения в 5 % (а, в) и 10 % (б, г) раствор PLGA

Исследование смачиваемости показало, что КФ покрытия являются гидрофильными, о чем свидетельствуют низкие краевые углы смачивания водой и глицерином соответственно 22,8 ° и 27,5 °, и высокая СПЭ 68,7 мН/м, таблица 1. При этом полярная компонента СПЭ (56,6 мН/м) практически в пять раз превысила дисперсионную составляющую (12,1 мН/м). Это указывает на наличие в покрытиях сильных полярных химических связей (ОН-группы, оксиды и фосфаты) [2]. Модифицирование КФ покрытий полимером привело к изменению смачиваемости образцов, поверхность стала гидрофобной: краевые углы смачивания водой и глицерином увеличилась соответственно до 96,4 и 88,4 °, а СПЭ уменьшилась до 16,8 мН/м, таблица 1. Важно отметить, что покрытия после модифицирования 5 % PLGA, несмотря на то что характеризуются схожей с КФ покрытием морфологией, шероховатостью и пористостью поверхности, приобрели также гидрофобные свойства: краевые углы смачивания водой и глицерином составили соответственно 94,1 и 86,5 °, а СПЭ – 17,9 мН/м.

Увеличение концентрации полимера на поверхности КФ покрытий и, как следствие, увеличение толщины полимерного слоя, уменьшение шероховатости и пористости поверхности, не повлияли на величину СПЭ. При этом основной вклад в СПЭ внесла дисперсионная компонента (10,8 – 14,3 мН/м), которая в два раза превысила полярную

(4,7 – 6,2 мН/м) составляющую. Таким образом, формирование полимерной пленки на поверхности КФ покрытий и, как следствие, изменение химического состава поверхности привели к уменьшению СПЭ в 4 раза и полярной составляющей СПЭ в 10 раз, в то время как дисперсионная компонента практически не изменилась.

Таблица 1 – Шероховатость, краевой угол смачивания и свободная поверхностная энергия

Группа образцов	$R_a$ , мкм	Краевой угол $\theta$ , град		СПЭ, мН/м		
		Вода	Глицерин	Дисперсионная составляющая	Полярная составляющая	Полная
КФ	$3,2 \pm 0,4$	$22,8 \pm 2,3$	$27,5 \pm 5,9$	$12,1 \pm 1,6$	$56,6 \pm 2,4$	$68,7 \pm 4,1$
КФ/ PLGA 5 %	$3,2 \pm 0,3$	$94,1 \pm 4,5$	$86,5 \pm 1,8$	$11,7 \pm 0,6$	$6,2 \pm 0,6$	$17,9 \pm 1,2$
КФ/ PLGA 8 %	$2,9 \pm 0,3$	$95,6 \pm 3,1$	$88,4 \pm 4,9$	$10,8 \pm 1,3$	$6,0 \pm 0,7$	$16,8 \pm 2,0$
КФ/ PLGA 10 %	$2,3 \pm 0,4$	$96,4 \pm 2,5$	$83,6 \pm 7,6$	$14,3 \pm 2,6$	$4,7 \pm 0,7$	$19,0 \pm 3,3$
Стекло/ PLGA 5 %	$0,7 \pm 0,1$	$69,6 \pm 0,7$	$65,4 \pm 0,8$	$12,3 \pm 0,2$	$21,0 \pm 0,2$	$33,3 \pm 0,5$
Стекло/ PLGA 8 %	$0,7 \pm 0,1$	$71,0 \pm 1,7$	$68,1 \pm 3,0$	$10,5 \pm 0,8$	$21,5 \pm 0,8$	$32,0 \pm 1,6$
Стекло/ PLGA 10 %	$0,7 \pm 0,1$	$72,8 \pm 1,2$	$67,9 \pm 1,0$	$12,7 \pm 0,3$	$18,2 \pm 0,3$	$31,0 \pm 0,6$

Известно, что на смачиваемость биоматериалов одновременно могут влиять структура, топография, химический состав и другие свойства поверхности. В нашем случае, чтобы определить, какие факторы поверхности оказывают наибольшее влияние на изменение смачиваемости от гидрофильного состояния до гидрофобного и уменьшение СПЭ, полимер PLGA с той же концентрацией 5, 8 и 10 % был нанесен капельно на поверхность предметного стекла. Шероховатость полимерного слоя на стекле составила 0,7 мкм для всех образцов независимо от концентрации полимера (табл. 1). Результаты исследования смачиваемости показали, что полимер на гладком стекле являлся гидрофильным, в отличие от полимера на шероховатом КФ покрытии, – краевые углы смачивания водой и глицерином составили, соответственно, 65,4 – 68,1 и 69,6 – 72,8 °, а СПЭ – 31,0 – 33,3 мН/м. При этом основной вклад в СПЭ был обусловлен полярной компонентой, превышающей в 2 раза дисперсионную компоненту. Мы связываем это с действием водородных внутри- и межмолекулярных связей на поверхности полимера.

Таким образом, было установлено, что модифицирование КФ покрытий полимером PLGA с концентрациями 5, 8 и 10 % привело к образованию на поверхности однородного полимерного слоя толщиной до 20 мкм, в результате чего снизилась шероховатость поверхности от 3,2 до 2,3 мкм, а краевые углы смачивания, наоборот, существенно увеличились от 22,8 до 96,4 °, обуславливая сильное снижение СПЭ от 68,7 до 16,8 мН/м. Однако, в данной работе нам не удалось объяснить влияние полимерного слоя на изменение смачиваемости от гидрофильного состояния до гидрофобного, для этого требуются дальнейшие исследования структуры и свойств поверхности композита.

*Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 21-73-10265.*

### Список литературы

1. Komarova E.G., Kazantseva E.A., Prosolov K.A., Kazantsev S.O., Lozhkomoev A.S. Structure, Morphology and Composition of Composite PLGA/CaP/Ti Scaffolds for Drug Delivery // AIP Conference Proceedings. – 2023. – V. 2899. – P. 020076(7).
2. Комарова Е.Г., Шаркеев Ю.П., Чебодаева В.В. Влияние параметров микродугового оксидирования на шероховатость и смачиваемость кальцийфосфатных покрытий // Известия высших учебных заведений. Физика. – 2014. – Т. 57, № 10/3. – С. 171–175.