

На правах рукописи

СОЛОВЬЕВА ВЕРА АЛЕКСАНДРОВНА

**КОМПОЗИЦИОННЫЕ МАТЕРИАЛЫ НА ОСНОВЕ  
БИОРАЗЛАГАЕМЫХ ПОЛИМЕРОВ ДЛЯ ИМПЛАНТАТОВ В  
ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ХИРУРГИИ**

05.17.06 – Технология и переработка полимеров и композитов

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата химических наук

Москва 2005 г.

Работа выполнена в лаборатории наполненных полимерных систем  
ИНЭОС им. А.Н.Несмеянова РАН и на кафедре технологии переработки  
пластических масс РХТУ им. Д.И. Менделеева

Научный руководитель:

доктор химических наук,  
профессор **Краснов Александр Петрович**

Официальные оппоненты:

доктор химических наук,  
профессор **Штильман Михаил Исаакович**

доктор химических наук,  
профессор **Ямсков Игорь Александрович**

Ведущая организация: Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН

Защита диссертации состоится \_\_\_\_\_ 2005 г. на заседании  
диссертационного совета Д 212.204.01 в РХТУ им. Д.И.Менделеева (125047, г.  
Москва, Миусская пл., д. 9) в конференц-зале в \_\_\_\_\_ часов.

С диссертацией можно ознакомиться в Научно-информационном центре РХТУ  
имени Д.И. Менделеева.

Автореферат диссертации разослан \_\_\_\_\_ 2005 г.

Ученый секретарь диссертационного  
совета Д 212.204.01

**Клабукова Л.Ф.**

## Общая характеристика работы

**Актуальность темы.** Основной особенностью традиционных материалов, используемых сегодня для восстановления функций костных тканей (металлы и их сплавы, биостекла, керамика, акриловые пластмассы), является биостабильность – недеградируемость в живом организме. Это обеспечивает биосовместимость имплантатов, однако в детской челюстно-лицевой хирургии приводит к необходимости повторного оперативного вмешательства.

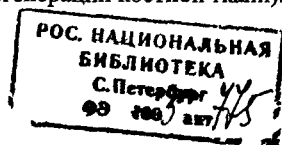
Биодеградируемые натуральные и синтетические материалы разрушают на нетоксичные вещества, выводимые из организма естественным путем, на месте имплантата происходит регенерация костной ткани. Задача использования биоразлагаемых полимеров в качестве конструкционных материалов особенно сложна для решения проблемы регенерации крупных участков костной ткани. В этом случае трудно сохранить эксплуатационные характеристики массивных имплантатов вследствие биогидролитического разложения полимера в организме.

Материал, предназначенный для регенерации поврежденной или отсутствующей костной ткани, должен отвечать многочисленным требованиям и представлять собой нетоксичный, биосовместимый и биоразлагаемый полимер с регулируемой скоростью деградации, обеспечивающей одновременную регенерацию костной ткани. Сложный комплекс требований не позволил до сего времени провести успешные исследования в этом направлении. Наибольший интерес при изучении этой проблемы представляют минерал-полимерные композиты. Использование гидроксиапатита (ГАП) является известным способом улучшения остеointegrационных свойств и биостабильности имплантатов.

В диссертации представлен способ регулирования процессов деградации и остеointegrации путем формирования пористых минерал-полимерных систем на основе полилактида (ПЛ) и ГАП.

**Цель работы** заключается в разработке биодеградируемого материала с требуемым комплексом биологических и физико-механических характеристик, обеспечивающим изготовление имплантатов для регенерации костной ткани.

**Научная новизна работы.** Впервые проведены систематические исследования по созданию биодеградируемых конструкционных наполненных ГАП материалов на основе полилактида и полилактогликолида с целью получения имплантатов для устранения дефектов костной ткани (проблема регенерации костной ткани).



Проведены исследования свойств полилактида различной структуры (L, D конфигурации, мезоформы), полилактогликолида (ПЛГЛ), поликапролактона (ПКЛ) и полигидроксибутирата (ПГБ) с целью использования в качестве связующих разрабатываемых наполненных материалов. Обоснован выбор полилактида DL и полилактогликолида в качестве основных объектов исследования, показавших оптимальные физико-механические и технологические свойства.

Впервые показан вклад процесса эрозии в биодеградацию минерал-полимерных систем (ПЛ+ГАП, ПЛГЛ+ГАП). Их распад при гидролизе проходит через стадию набухания полимера и усиливается в связи с диффузией жидких щелочных и биологических сред по микропорам в глубину образца. Показано, что появление значительных количеств молочной кислоты в имплантируемой зоне затрудняет остеоинтеграционные процессы.

Впервые исследован процесс регулируемого порообразования наполненных ГАП полилактида и полилактогликолида в присутствии растворителя в зависимости от его количества, содержания наполнителя и температуры.

**Практическая значимость работы** состоит в разработке композиционных биодеградируемых материалов на основе полилактида и полилактогликолида, наполненных полидисперсным гидроксипатитом, с целью изготовления имплантатов для регенерации костной ткани. Создана лабораторная технология получения материала и монолитных изделий из биодеградируемых композитов, включающая криоизмельчение связующих. Разработана методика изготовления имплантатов различной формы и размеров методами компрессионного и литьевого прессования. Полученные монолитные материалы испытаны с положительным результатом в качестве имплантатов на животных. Показано преимущество разработанных минерал-полимерных материалов по сравнению с имплантатами из ненаполненных биоразлагаемых полимеров.

Разработана лабораторная методика получения пористых композиционных биодеградируемых материалов, наполненных гидроксипатитом. Использование температурно-регулируемого порообразования в процессе вспенивания позволяет получить пористые биодеградируемые изделия сложной заданной формы.

**Публикации и апробация работы.** Содержание диссертации изложено в 5 статьях и тезисах 3 докладов. Результаты работы были представлены на Всероссийской конференции «Современные проблемы химии высокомолекулярных

соединений: высокоэффективные процессы синтеза природных и синтетических полимеров и материалов на их основе» (Улан-Удэ, 2002). IV Международной конференции «Полимерные композиты, покрытия, пленки» (Гомель, 2003) и International Conference dedicated to 50th Anniversary of A.N.Nesmeyanov Institute of Organometal Compounds (Moscow, 2005).

**Объем и структура работы.** Диссертация изложена на \_\_\_ страницах и включает введение, обзор литературы, экспериментальную часть, результаты и их обсуждение, выводы и список используемой литературы.

**Основное содержание работы.** Введение содержит обоснование актуальности исследования, определение его цели, научной новизны и практической значимости.

Обзор литературы посвящен анализу работ, в которых рассмотрены особенности изготовления имплантатов из биodeградируемых материалов и их свойства. Особое внимание уделено получению наполненных композиций, изучению влияния гидролиза на массу, форму и свойства имплантатов, а также формированию пористых структур.

В качестве объектов исследования были выбраны биоразлагаемые полимеры: полилактид различного типа, полилактогликолид, поликапролактон, полигидроксibuтират и наполнитель – гидроксипатит различной степени дисперсности.

Экспериментальная часть содержит описание характеристик основных материалов и веществ, использованных в работе, и методов исследования полученных материалов (рентгенофотозлектронный анализ, масс-спектрометрия, сканирующая электронная микроскопия, термомеханические и физико-механические испытания, определение степени гидролиза полимера)

**Исследование биоразлагаемых полимеров с целью их использования в качестве связующих имплантатов для реконструкции костной ткани.**

С целью определения наиболее перспективных полимеров для использования в качестве связующих биodeградируемых наполненных материалов было проведено исследование свойств полилактида различной структуры (L, D конфигурации, мезоформы) и полилактогликолида (табл. 1).

Проведены термомеханические и физико-механические испытания, исследованы молекулярно-массовые характеристики, степень кристалличности полимеров (включая кристаллические поликапролактон и полигидроксibuтират).

Таблица 1. Свойства биоразлагаемых полимеров.

Полимер	Молекулярная масса (Mw)	Структура	$T_{\text{переработки}}^{\text{OC}}$	Период полной деградации, год
Полилактид(L)	400 000	кристалл.	190	3 – 5
Полилактид (L/DL-70/30)	370 000	частично кристалл.	180	2 – 3
Полилактид(DL)	50 000	аморфная	100	1,5 – 2
Полилактогликолид (7525 DL)	75 000	аморфная	105	1 – 3

Показана оптимальность использования в качестве связующих аморфных полимеров – полилактида(DL) и полилактогликолида(DL) (рис. 1, табл. 2).

Эти полимеры (ПЛ и ПЛГЛ) обладают значительно более высокими значениями плотности, прочности и низкими температурами стеклования. (табл. 2). Ряд физико-

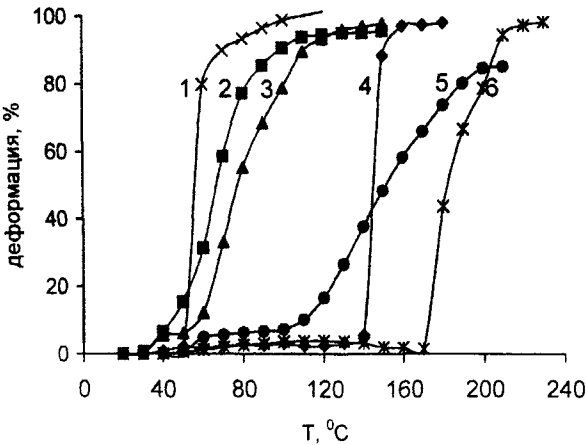


Рис.1. Термомеханические кривые биоразлагаемых полимеров 1-ПКЛ, 2-ПЛ(DL), 3-ПЛГЛ, 4-ПГБ, 5-ПЛ(L/DL), 6-ПЛ L

механических показателей исходного ПКЛ не позволяет использовать его в имплантатах сложной формы. Однако, высокие физико-механические и технологические свойства композиций ПКЛ с целлюлозой позволили разработать армированные материалы, которые были успешно испытаны как фиксирующие изделия в ветеринарии.

Для использования биodeградируемых полимеров в биомедицине особое значение имеет молекулярная масса, поскольку известно, что прочность возрастает при больших значениях молекулярной массы, а деградируемость полимеров резко ухудшается. Для исследования были использованы две партии полилактида-DL с различной молекулярной массой - 50 000 и 37 000.

Таблица 2 Физико-механические свойства биоразлагаемых полимеров и материалов.

Образец		$\rho$ , г/см <sup>3</sup>	$\sigma_{\text{плг}}$ , МПа	угол изгиба, °	Твердость, $H_B$ , кг/мм <sup>2</sup>	E, ГПа
ПЛ(DL)	исх.	1,25	90,0	32,0	11,5	4,2
	30%ГАП	1,69	80,4	26,0	13,6	--
ПЛГЛ (7525 DL)	исх.	1,28	98,0	35,0	11,0	--
	30%ГАП	1,53	51,0	23,0	13,0	--
ПКЛ	исх.	1,12	26,0	45,0	5,4	--
	30%ГАП	1,42	24,5	35,0	8,6	--
ПГБ	исх.	1,23	31,0	21,0	7,0	2,5
	30%ГАП	1,6	30,2	30,2	9,56	--

Различия в свойствах двух исследованных партий полилактида (ПЛ-1, из которого были изготовлены образцы изделий для испытания на животных и ПЛ-2), влияют и на комплекс характеристик наполненного гидроксипатитом полимера (табл. 3). Термомеханические испытания показали, что ПЛ-2, наполненный 30% ГАП, характеризуется более низкой температурой течения и, в то же время, потерей способности к течению выше 80-90°C, что может быть связано с резко ускоряющимися процессами структурообразования.

Таблица 3 Физико-механические показатели полилактида и композитов

Образец	E, ГПа	$\sigma_{\text{плг}}$ , МПа	угол изгиба, °	$H_B$ , кг/мм <sup>2</sup>
ПЛ-1 ( $M_w = 50\ 000$ )	4,2	90,0	32	11,5
ПЛ-2 ( $M_w = 37\ 000$ )	4,4	101,7	28	11,0
ПЛ-1 + 30%ГАП	4,5	80,4	26	13,6
ПЛ-2 + 30% ГАП	6,4	74,7	25	12,5

Для улучшения остеоинтеграционных свойств имплантатов были получены полимер-минеральные композиты с различным содержанием ГАП. Показано, что молекулярная масса влияет на физико-механические свойства наполненных ПЛ более существенно, чем в ненаполненных образцах (табл.3).

Биомедицинское направление использования материалов в значительной степени определяло и выбор технологии получения монолитных образцов, которая включала этап криоизмельчения. В начале технологического процесса проводилось криоизмельчение гранул полилактида со средней молекулярной массой 50000, при этом молекулярная масса снижалась до 47600. Наиболее критичной является стадия

прессования наполненных гидроксиапатитом образцов, где происходит более заметное снижение молекулярной массы с 47600 до 37000.

#### Влияние дисперсности гидроксиапатита на свойства биodeградируемых композитов.

На процесс деградации изделий из наполненных материалов, содержащих биосовместимый наполнитель ГАП, может оказывать значительное влияние состав и строение поверхностных слоев (табл. 4). Для исследования поверхности композитов использовали метод РФЭС. В наполненном изделии (20-30% ГАП) на основе ПЛ химический состав поверхности слабо зависит от содержания наполнителя, практически вся поверхность покрыта полимерной пленкой, что определяется по незначительному содержанию кальция в спектрах РФЭС.

Таблица 4. Химический состав поверхности отпрессованных образцов (РФЭС).

Группа	Содержание, % ат.		
	ПЛ исх.	ПЛ+20%ГАП	ПЛ+30%ГАП
C(O)O	8.19	12	10,5
CO	8.207	12	10,5
ССO	8.206	12	10,5
Ca2p	-	0,3	0,4

Результаты (табл.4) свидетельствуют о сохранении стехиометрического соотношения между функциональными группами молекулы полилактида в образцах, что подтверждает достаточно высокую стабильность макромолекул в условиях криоизмельчения, подготовки, смешения и прессования изделий из наполненного полилактида.

В работе исследовали влияние степени наполнения гидроксиапатитом от 20 до 40 % масс. на свойства композитов. Были использованы ГАП полидисперсный (д) с размером основной фракции 1-20 мкм, монодисперсный (мд) с размером около 40 мкм и ультрадисперсный (уд) с размером менее 1 мкм.

Таблица 5. Плотность образцов исходного и наполненного полилактида.

Образец	Плотность, г/см <sup>3</sup>		
	20%	30%	40%
ПЛ - 1	1,25		
ПЛ+ГАП(д)	1,40	1,53	1,66
ПЛ+ГАП(мд)	1,36	1,42	1,44
ПЛ + ГАП(уд)	1,37	1,49	1,65



Данные таблицы 5 и рисунка 2 свидетельствуют о снижении физико-механических свойств и плотности композитов в ряду ГАП(д) > ГАП(уд) > ГАП(мд)

Гидрофильность поверхности имплантата при смачивании водой является одним из основных показателей, благоприятно влияющих на биосовместимость имплантатов *in vivo*. Свойства поверхности исследовали с помощью методики

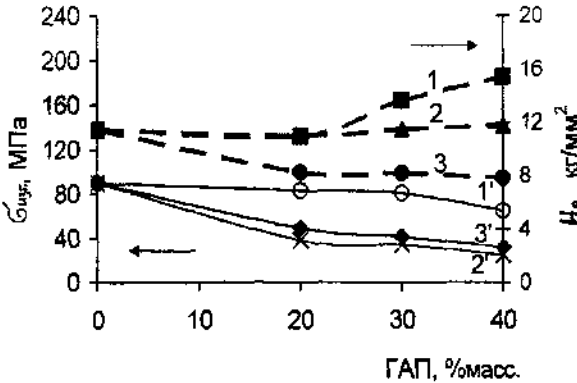


Рис. 2. Зависимость предела прочности при изгибе (1', 2', 3') и твердости (1, 2, 3) полилактида от типа ГАП: 1,1'-ПЛ+ГАП(д), 2,2'-ПЛ+ГАП(уд), 3,3'-ПЛ+ГАП(мд)



Рис. 3. Измерение краевого угла смачивания композита ПЛ+ГАП (1-ПЛ, 2-20% ГАП(д), 3-30% ГАП(д), 4-40% ГАП(д), 5-20% ГАП(мд), 6-30% ГАП(мд))

определения краевого угла смачивания (рис. 3)

Наблюдение за смачиванием поверхности в течение 8-10 мин. (в отличие от стандартной методики) позволило установить, что изменение краевого угла смачивания ПЛ+ГАП(д) определяется процессом диффузии воды в массу материала.

Создание микропористой структуры в полилактиде, наполненном полидисперсным гидроксиапатитом, является важным результатом, поскольку реализуется возможность непосредственного контакта биосреды с частицами гидроксиапатита в массе образца. Характер микропористости зависит от типа и количества ГАП и наиболее

резко проявляется при наполнении монодисперсным гидроксиапатитом. В образцах, наполненных 30 и 40% ГАП(мд), резко усиливается эффект "всасывания" жидкости по сравнению с полидисперсным ГАП.

Таким образом, формируется структура образцов полилактида наполненных ГАП(мд), обладающая значительной пористостью, пониженной плотностью, меньшей прочностью и твердостью изделия.

На рисунке 4 приведены термомеханические свойства образцов, в которых степень наполнения биodeградируемых полимеров изменялась от 20% до 60%(масс.).

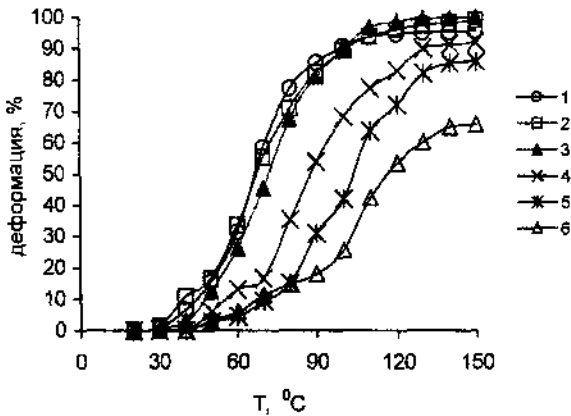


Рис. 4. Термомеханические кривые. 1-ПЛ, 2-ПЛ+20%ГАП, 3-ПЛ+30%ГАП, 4-ПЛ+40%ГАП, 5-ПЛ+50%ГАП, 6-ПЛ+60%ГАП

Показано, что температура перехода в вязко-текучее состояние почти не зависит от степени наполнения и сохраняется близкой к температуре тела человека. Это является важным показателем для имплантатов, контактирующих с костной тканью.

### Исследование влияния гидролитического разложения на свойства биodeградируемых имплантатов

Поведение в процессе гидролиза является одним из основных показателей возможного использования полимерных материалов в качестве деградируемых имплантатов. Было исследовано три этапа гидролиза: 5-10, 10-20, 20-30 суток. Для увеличения площади контакта со средой предварительно исследовали диски ( $\varnothing = 20$  мм,  $h = 1$  мм) из ПЛ наполненного ГАП(д). На дисках была обнаружена стадия набухания деградируемых образцов при гидролизе слабощелочным раствором. В дальнейшем было проведено комплексное исследование влияния гидролиза на

цилиндрические образцы ( $\varnothing = 3$  мм,  $h = 4$  мм) с одновременным измерением массы и размеров (рис. 5, 6).

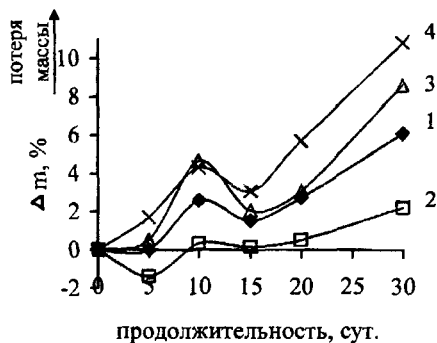


Рис. 5. Изменение массы цилиндрических образцов ПЛ+ГАП(д) в условиях гидролиза при 40°C. 1-ПЛ, 2-ПЛГЛ, 3-ПЛ+ГАП, 4-ПЛГЛ+ГАП

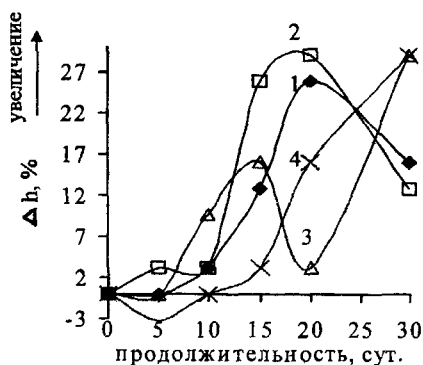


Рис. 6. Изменение высоты цилиндрических образцов ПЛ+ГАП(д) в условиях гидролиза при 40°C. 1-ПЛ, 2-ПЛГЛ, 3-ПЛ+ГАП, 4-ПЛГЛ+ГАП

В цилиндрических образцах уже на первых этапах (5-10 суток) гидролиза развиваются и конкурируют два процесса: набухание (увеличение размеров, шриес) и потеря массы (эрозия, деградация).

По данным РФЭС поверхностный слой практически не содержит наполнителя, и, вероятно, уже на первом этапе подвергается активным гидролитическим процессам с потерей массы. Увеличение, а не ожидаемое уменьшение размеров образцов на первых этапах гидролиза, следует учитывать при дальнейшей работе по созданию имплантатов, поскольку это требует внесения корректив в конструкцию эндопротезов.

На последнем этапе исследования (20-30 суток) потеря массы сопровождается значительным изменением размеров, что свидетельствует об активной диффузии гидролитической жидкости на значительную глубину. Наиболее активно процессы набухания и потери массы протекают в наполненных образцах. Вероятно, это связано с тем, что введение наполнителя создает в образцах дополнительную микропористость за счет агломерации частиц ГАП, обладающих высокой свободной поверхностной энергией.

Наполнение полилактида ультрадисперсным ГАП придает образцу некоторые особенности, наиболее существенной из которых является резко возросшая интенсивность процесса гидролиза. Так за 15 суток ПЛ+ГАП(д) теряет около 2 % массы, а ПЛ+ГАП(уд) – около 8 %.



а)

б)

Рис. 8. Электронные микрофотографии а) ПЛ+ГАП(д), б) ПЛ+ГАП(уд)

При исследовании характера гидролиза наполненных образцов показано (рис. 8), что в образце ПЛ+ГАП(д) наблюдается четко выраженная эрозия с отделением крупных частиц композита. В случае ГАП(уд) эрозия выражена значительно слабее, чему способствуют микропоры, образующиеся при введении ультрадисперсного наполнителя.

Таблица 6. Исследование поверхности образца ПЛ+ГАП(д) после гидролиза.

Продолжительность гидролиза, сутки	--	10	15
Содержание Ca2p, % ат.	0,4	1,9	2,17

Содержание ГАП на поверхности образцов оценивалось методом РФЭС-анализа по количеству кальция (табл. 6). В течение 15 суток гидролиза содержание гидроксиапатита увеличивается в 5 раз вследствие растворения полимера и высвобождения «каркаса» из гидроксиапатита. Это определяет большую стабильность композитов.



Рис. 9. Схема введения имплантата в костную ткань.

При проведении исследований *in vivo* образцы исходного и наполненного полилактида, полилактидогликолида были имплантированы в дистальные эпифизы бедренной кости крыс.

Сравнительный анализ показывает, что общим эффектом на первых этапах гидролиза щелочным раствором и в условиях имплантации образцов в костную ткань является деграляция поверхностного слоя, приводящая к потере массы и деформации образцов. Процесс

набухания, обнаруженный при гидролизе, в костной ткани привел к частичному “выпадению” имплантатов из костного ложа. В отличие от щелочного гидролиза, в случае *in vivo* взаимодействуют три объекта – имплантат, костное ложе и периостальная поверхность (рис. 9). В этом случае важную роль в процессах остеointеграции играют продукты, образующиеся в промежуточных слоях между имплантатом и костной тканью, и, в первую очередь, молочная кислота.

Важно отметить, что лучшие результаты при операциях на животных получены на наполненных ГАП композитах. Наиболее устойчивым является материал из полилактида, в несколько меньшей степени – из полилактогликолида, наполненный ГАП(д).

### Исследование терморегулируемого порообразования биodeградируемых полимеров

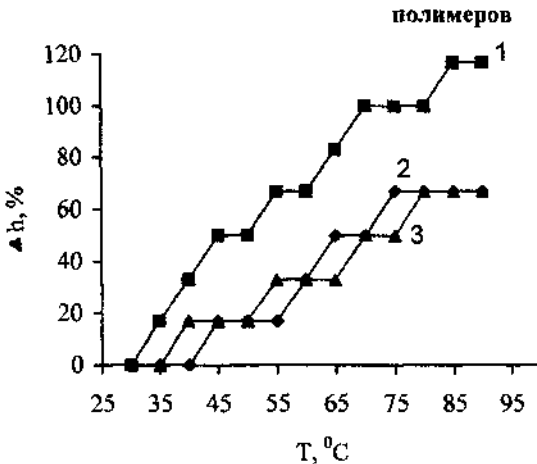


Рис. 10. Зависимость изменения высоты образца от содержания растворителя (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). 1-ПД+50% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 2-ПД – 30% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 3-ПДГЛ+30% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>

в процессе регулируемого вспенивания. Для этого была разработана методика температурно-регулируемого порообразования, где роль вспенивающего агента играет растворитель, специально вводимый в композицию.

Исследована зависимость вспенивания образцов от количества растворителя (метиленхлорида) и температуры опыта (рис. 10). Показано, что порообразование начинается у ПД в интервале температур 40-45°C, у ПДГЛ при 35-40°C, что, вероятно, обусловлено его более низкой температурой стеклования.

При решении проблемы реконструкции кости в детской челюстно-лицевой хирургии особые надежды возлагаются на биodeградируемые поропласты, позволяющие активизировать процессы остеointеграции.

Направление исследований этой части работы заключалось в создании лабораторной технологии получения пористых биodeградируемых изделий заданной сложной формы, непосредственно

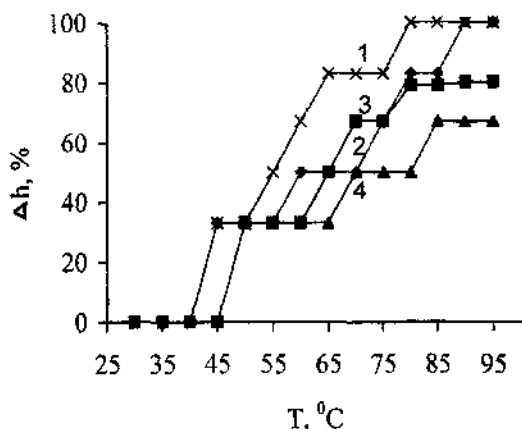


Рис. 11. Зависимость изменения высоты образца от содержания гидроксиапатита.  
1-ПЛ. 2-ПЛ+20%ГАП. 3-ПЛ+30%ГАП,  
4-ПЛ+40%ГАП

При увеличении количества растворителя в системе. интенсивность порообразования возрастает: при введении 50% метилхлорида порообразование ПЛ начинается в интервале 30–35°C. Введение наполнителя стабилизирует процесс порообразования и в композициях с большим количеством ГАП (40%) оно происходит менее интенсивно (рис.11).

На электронных микрофотографиях (рис. 12) приведены сколы полученных порошков.

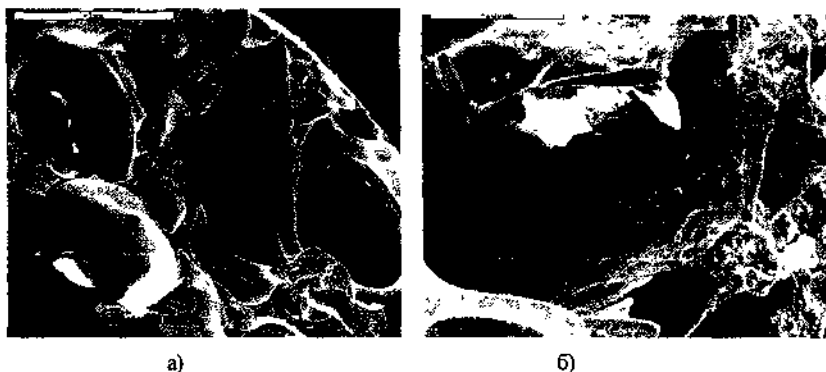


Рис. 12. Электронные микрофотографии сколов пористых образцов. (а) ПЛ, б) ПЛ+30%ГАП)

На снимках образца из ПЛ видны крупные (от 100 до 1000 мкм) поры. Введение дисперсного наполнителя приводит к некоторому уменьшению размера пор (от 70 до 400 мкм), в которых ГАП распределен более равномерно, чем в монолитных образцах.

Разработанная методика обеспечивает получение пористых изделий из порошкообразной композиции. Наиболее высокие значения прочности на изгиб получены при 30% ГАП и 50% растворителя. Введение 40% ГАП резко снижает прочность, что связано с большей хрупкостью образца, а 30% растворителя



Рис. 13. Зависимость потери массы образца от продолжительности гидролиза. 1-ПЛ мон., 2-ПЛ пор., 3-ПЛ+ГАП(д) мон., 4-ПЛ+ГАП(д) пор.

недостаточно для придания исходной композиции необходимой консистенции.

На рисунке 13 показано изменение массы образцов от их строения при гидролизе. В отличие от монолитных, в пористых образцах потеря массы выше в случае чистых полимеров, что определяется преобладанием процесса деградации над набуханием. Это обусловлено, вероятно, повышением интенсивности

деградации из-за легкого проникновения раствора внутрь образцов по образовавшимся крупным открытым порам. Введение ГАП стабилизирует процесс, не наблюдается резкого изменения формы образцов (рис. 14).

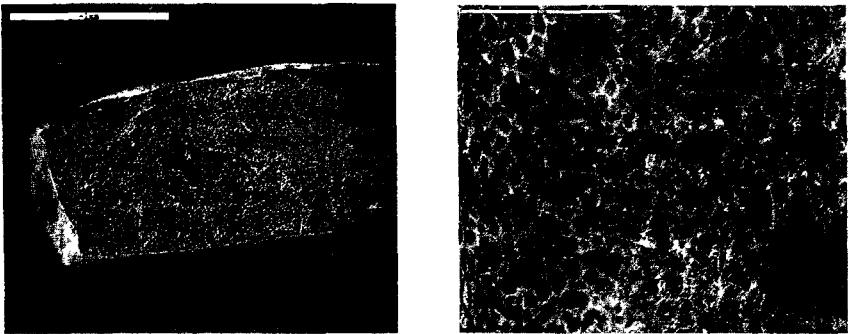


Рис. 14. Скол пористого образца ПЛ+ГАП(д) после гидролиза (16 суток, 40 °C)

Причина этого обусловлена, вероятно, тем, что в пористых композитах ГАП более равномерно распределен в ориентированных пленках, окружающих поры

(рис.12 б) Процесс деградации идет медленнее, чем в ненаполненных образцах, что было отмечено и при испытании на животных.

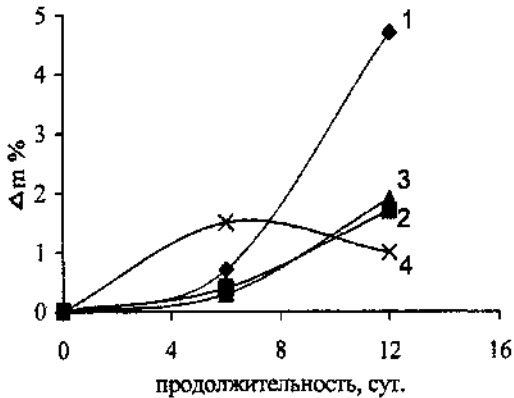


Рис. 15. Зависимость потери массы образца от продолжительности гидролиза 1-ПЛ пор., 2-ПЛ+20%ГАП, 3-ПЛ+30%ГАП, 4-ПЛ+40%ГАП

в отличие от материалов с ГАП(д) эти образцы имеют не только крупнопористую структуру, но и в пленках, ограничивающих крупные ячейки образуется мелкая ячейчатая пористая структура. Это резко увеличивает площадь возможного контакта гидролитической жидкости и полимера.

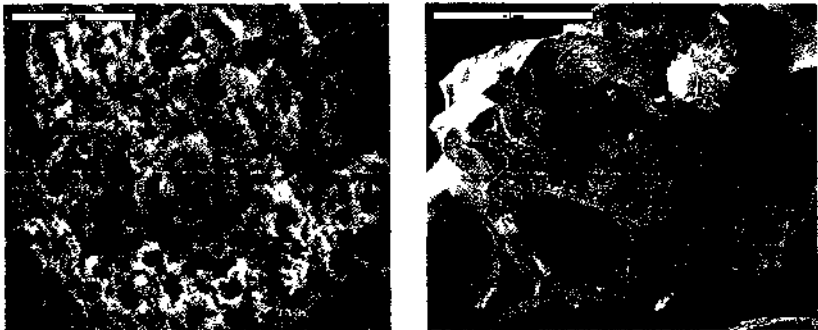


Рис. 16. Электронная микрофотография пористого образца ПЛ+ГАП(уд)

В МГМСУ проведены испытания разработанных монолитных имплантатов на животных. В результате испытаний было достигнуто частичное восстановление утраченной костной ткани. Показано преимущество ГАП-наполненных образцов, они обеспечивают высокие начальные показатели прочности и постепенный процесс

Подобная роль наполнителя подтверждается и исследованием влияния количества ГАП на процесс гидролиза, где его увеличение уменьшает потерю массы (рис. 15).

В пористых композитах с ультрадисперсным ГАП(уд) гидролиз идет значительно более интенсивно.

Методом электронной микроскопии установлено, что



регенерации кости со стороны сохранившейся костной ткани, что делает их перспективными для применения в черепно-лицевой хирургии.

### Выводы

1. Разработаны биodeградируемые материалы на основе полилактида и полилактидогликолида, наполненные гидроксиапатитом. Получены монолитные имплантаты, обладающие необходимым комплексом физико-механических и физико-химических свойств, показавшие положительные результаты при регенерации костной ткани животных, перспективные для применения в клинической практике.
2. Исследовано влияние свойств стереорегулярного полилактида на физико-механические и термомеханические свойства материала. Показана перспективность использования аморфных полимеров: полилактида(DL) и полилактидогликолида(7525 DL), в качестве связующих наполненных ГАП материалов, обладающих высоким комплексом физико-механических свойств ( $\sigma_{\text{изл}} = 80$  МПа,  $H_B = 14$  кг/мм<sup>2</sup>) и технологичностью.
3. Определен гранулометрический состав гидроксиапатита (1-20 мкм), обеспечивающий высокие технологические, физико-механические и термомеханические свойства биodeградируемых композитов. Впервые обнаружено образование микропор в массе композита, создающее капиллярный эффект "всасывания" жидкости в поверхность.
4. Исследовано влияние начальных этапов процесса гидролиза в слабощелочном растворе и при введении в костную ткань на свойства имплантатов. Была выделена стадия набухания, приводящая к значительному увеличению размеров образцов, одновременно с протеканием процесса деградации, что необходимо учитывать при конструировании имплантатов.
5. Разработана лабораторная методика, позволяющая проводить регулируемое порообразование как ненаполненных, так и наполненных ГАП полимеров, с целью получения биodeградируемых изделий сложной формы.
6. Полученные биodeградируемые монолитные материалы простой и сложной формы использованы в МГМСУ в качестве имплантатов для регенерации костной ткани животных (крыс, собак) с положительным результатом.
7. Разработанный материал на основе поликапролактона и целлюлозы с успехом опробован на животных для фиксации частей костного скелета при переломах.

**Основные результаты диссертации изложены в следующих работах:**

1. Бондаренко В.А., Краснов А.П., Афоничева О.В., Холодов С.В., Клабукова Л.Ф. Физико-механические свойства полилактида, наполненного гидроксипатитом. // Сб. докладов Всероссийской конференции с международным участием «Современные проблемы химии высокомолекулярных соединений: высокоэффективные и экологически безопасные процессы синтеза природных и синтетических полимеров и материалов на их основе», Улан-Удэ, 20-27 августа 2002 г. - С. 98.
2. Краснов А.П., Бондаренко В.А., Клабукова Л.Ф., Попов В.К., Воложин А.И., Афоничева О.В., Глухан Е.Н., Жарков А.В. Полилактид наполненный гидроксипатитом, физико-механические свойства и анализ поверхности. // Пластмассы, № 12, 2003. – С. 35-38
3. Краснов А.П., Бондаренко В.А., Воложин А.И., и др. Свойства композитов биорезорбируемого полимера – полилактида для имплантации в костную ткань. // В кн.: Биомедицинские технологии / Труды НИЦ БМТ ВИЛАР. – 2004, вып. 7. – М. – С. 105-116
4. Краснов А.П., Соловьева В.А., Клабукова Л.Ф. Влияние различных типов гидроксипатита на свойства наполненных изделий из полилактида. // Успехи в химии и химической технологии: Сб. научн. тр. Т. XVII, № 4(29). – М.: РХТУ им. Д.И.Менделеева, 2003. – С. 86-92
5. Solovieva V.A., Krasnov A.P., Klavukova L.F. Influence of molecular weight distributions on the properties of mineral-polymeric systems. // Book of abstracts International Conference dedicated to 50<sup>th</sup> Anniversary of A.N.Nesmeyanov Institute of Organoelement Compounds. – М. 2004. – P. 87
6. Соловьева В.А., Краснов А.П., Клабукова Л.Ф. Влияние молекулярно-массового распределения полилактида на свойства минерал-полимерных систем. // Успехи в химии и химической технологии: Сб. научн. тр. Т. XVIII, № 2. – М.: РХТУ им. Д.И.Менделеева, 2004. – С. 17-21
7. Соловьева В.А., Краснов А.П., Клабукова Л.Ф., Шорстов Я.В., Афоничева О.В., Мить В.А. Наполненные полимерные системы на основе поликапролактона: возможности использования в качестве биорезорбируемых и биосовместимых материалов. // Пластмассы, № 9, 2005. – С. 3-6

Принято к исполнению 21/11/2005  
Исполнено 21/11/2005

Заказ № 1333  
Тираж: 100 экз.

---

ООО «11-й ФОРМАТ» ИНН 7726330900  
Москва, Варшавское ш., 36  
(095) 975-78-56  
(095) 747-64-70  
[www.autoreferat.ru](http://www.autoreferat.ru)

№ 19367

РНБ Русский фонд

2006-4

21298