



НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР  
«КУРЧАТОВСКИЙ ИНСТИТУТ»

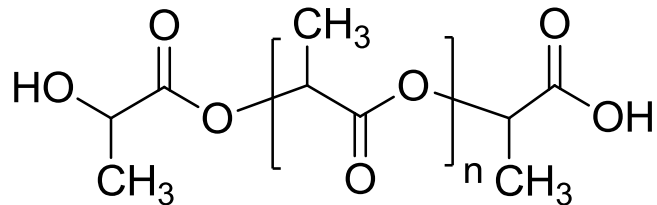
# Разработка биоразлагаемых полимерных и композиционных материалов с регулируемыми характеристиками для производства медицинских имплантатов нового поколения и систем доставки лекарств

Григорьев Т.Е., Чвалун С.Н.

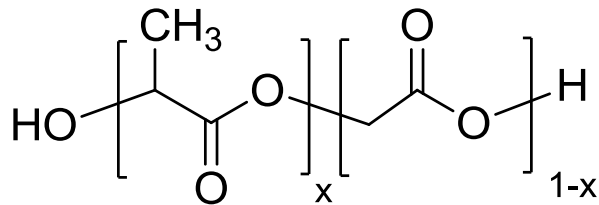


# Актуальность

Полилактид:



Сополимеры лактида с гликолидом:

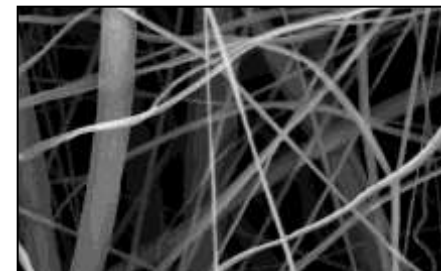


## Основные характеристики:

- В зависимости от состава – аморфные или частично кристаллические полимеры  
 $T_g = 40 - 60 \text{ }^\circ\text{C}$ ,  $T_m = 150 - 220 \text{ }^\circ\text{C}$ ;
- Биосовместимы;
- Разлагаются до  $\text{CO}_2$  и воды;
- Регулируемые сроки биодеградации от 2 мес. до нескольких лет.

## Биомедицинские применения:

- Шовные хирургические нити
- Винты, стержни и скобы для остеосинтеза
- Нетканые материалы для ожоговых и раневых повязок
- Скаффолды для регенеративной медицины
- Эндоваскулярные имплантаты
- Системы направленной доставки и пролонгированного высвобождения лекарств



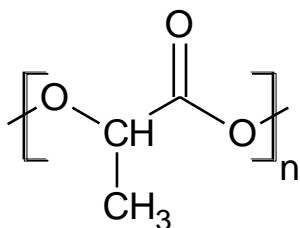
нетканый материал

TM-1000\_0141 2009.02.09 15:05 x5,0k 20um



нано-частиц

# Композиционные материалы на основе полилактида и ГАП



## Полилактид

- Возможность варьирования свойств для получения материала с нужными характеристиками;
- Разлагается до  $\text{CO}_2$  и воды;
- Температура стеклования:  $60^\circ\text{C}$ ;
- Температура плавления: до  $230^\circ\text{C}$ ;



Биоразлагаемый винт из композита полилактид-ГАП сочетает в себе высокие физико-механические характеристики и биоактивные свойства



- **Плюсы:**
- Высокая биологическая совместимость;
- Ускоряет рост, пролиферацию и дифференцировку остеобластов;
- Высокая скорость биорезорбции
- **Минусы:**
- низкие физико-механические характеристики



Биоразлагаемый винт из полилактида



Материал для замещения костных дефектов на основе ГАП

Цель - разработка биоразлагаемых наноструктурированных материалов и изделий на основе полилактонов с регулируемыми механическими характеристиками и сроками биodeградации

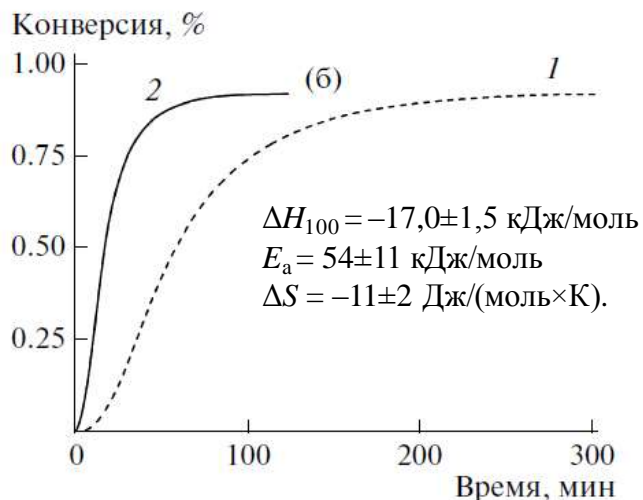
Новые биоразлагаемые крепежные изделия будут обладать следующими преимуществами по сравнению с аналогами:

- Регулируемые сроки биodeградации (6 – 18 мес).
- Улучшенные физико-механические характеристики.
- Улучшенная биосовместимость благодаря наполнителю, поддерживающему нейтральный pH среды.



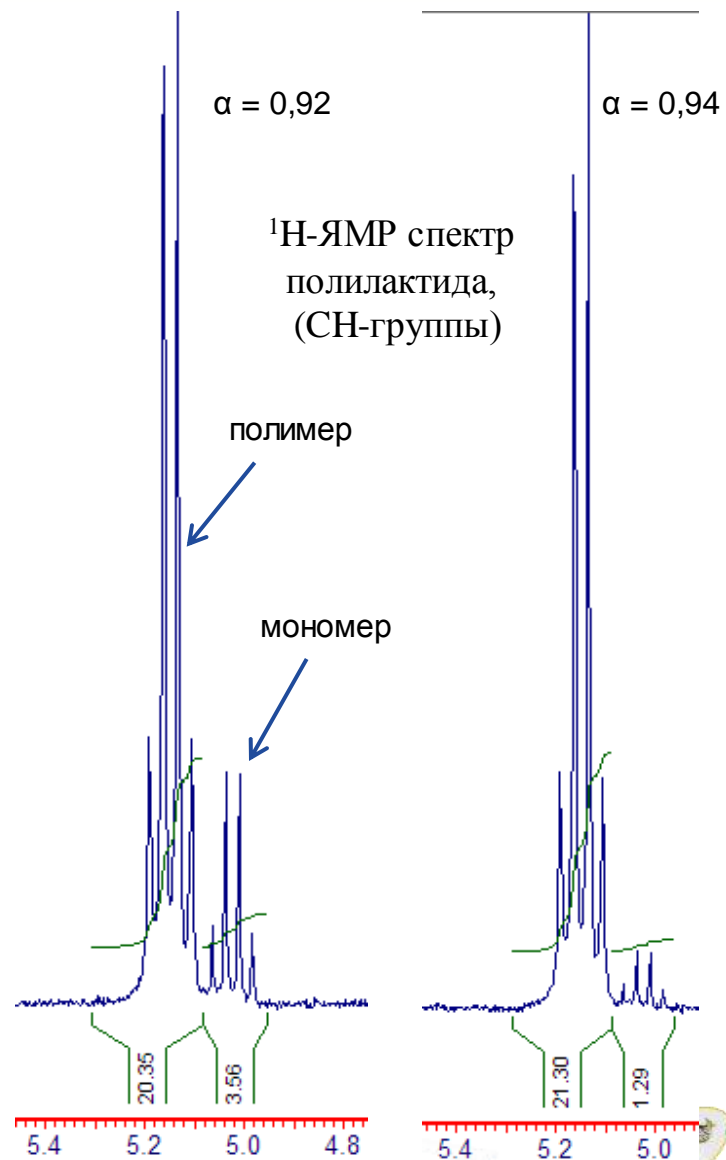
# Исследование кинетики и термодинамических параметров полимеризации D,L-лактида при варьировании условий реакции

Кинетические кривые полимеризации D,L-лактида при концентрации катализатора 500 м.д.

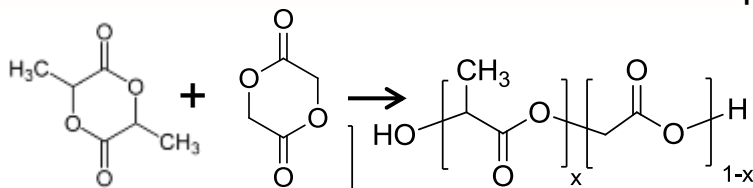


Влияние условий реакции на кинетические параметры полимеризации D,L-лактида

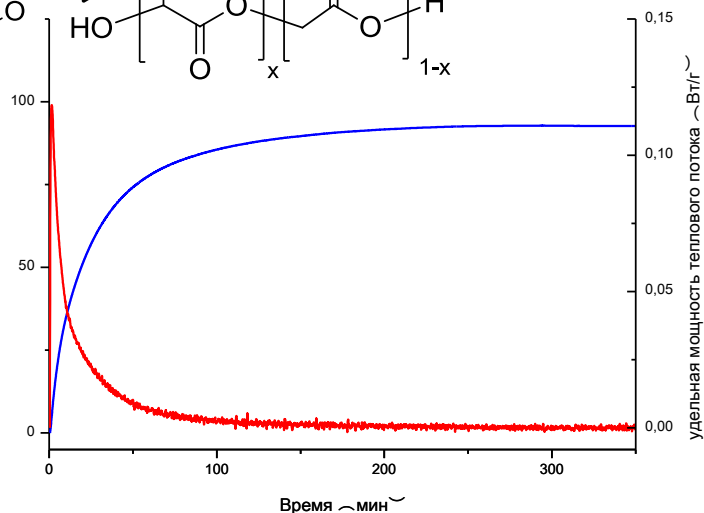
№	$T_{\text{реакции}}, ^\circ\text{C}$	$C_{\text{катализатора}}, \text{м.д.}$	$T_{\text{полупревращения}}, \text{мин}$	$T_{\text{реакции}}, \text{мин}$	Конверсия, %
1	200	500	55	280	94
2	220	500	15	100	93
3	200	830	30	100	94
4	220	830	10	70	94



# Исследование кинетики и термодинамических параметров сополимеризации лактида с гликолидом

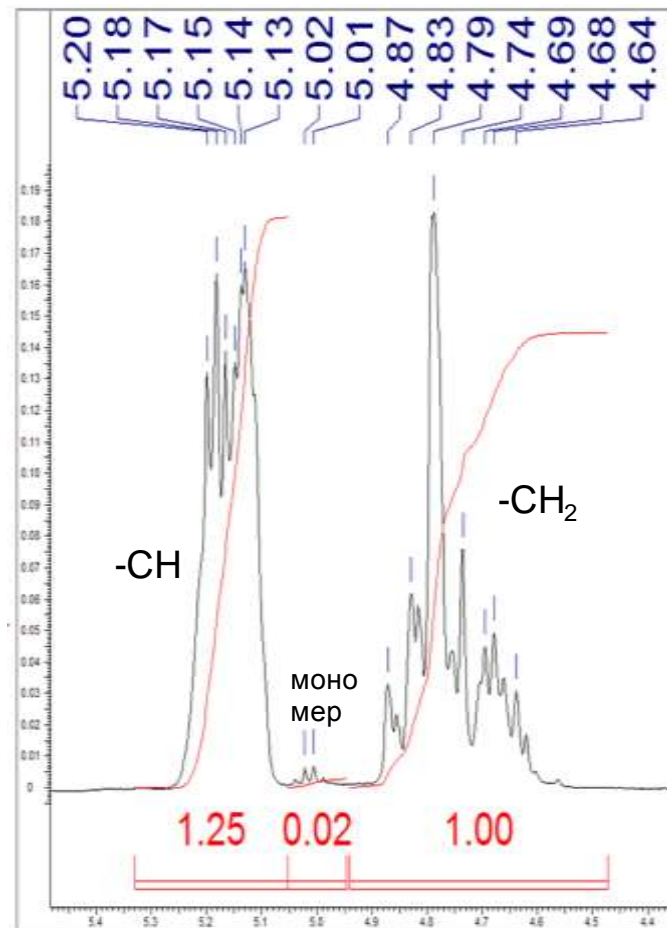


Термограмма и кинетическая кривая сополимеризации лактида с гликолидом 50/50 при температуре 180°C и концентрации октоата олова 200 м.д.



Влияние условий реакции на кинетические параметры сополимеризации D,L-лактида с гликолидом

Соотношение мономеров (Л/Г)	T <sub>реакции</sub> , °C	C <sub>катализатора</sub> , м.д.	T <sub>полупревращения</sub> , мин	T <sub>реакции</sub> , мин	Энтальпия, Дж моль <sup>-1</sup>	Конверсия, %
50/50	180	200	45	260	17,4	92,7
75/25	160	500	55	470	18,7	99*
75/25	180	200	43	340	16	96
75/25	180	500	20	190	16,3	97,6*
75/25	200	200	30	290	16,6	99*
75/25	200	500	9	115	17,3	99*

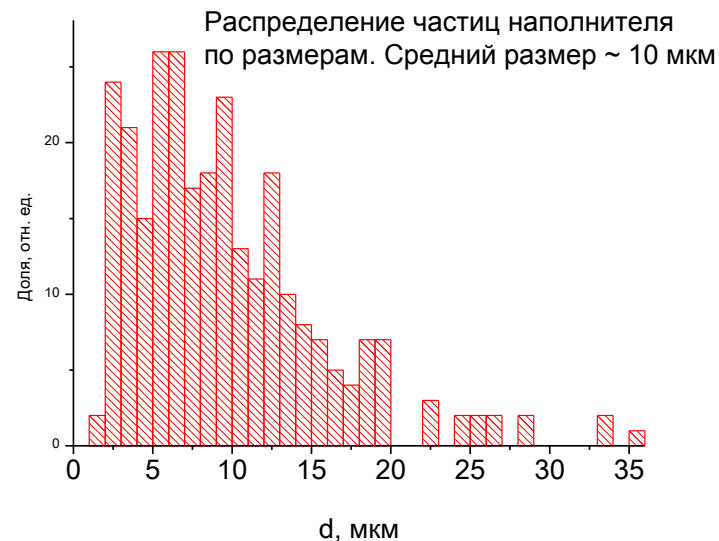
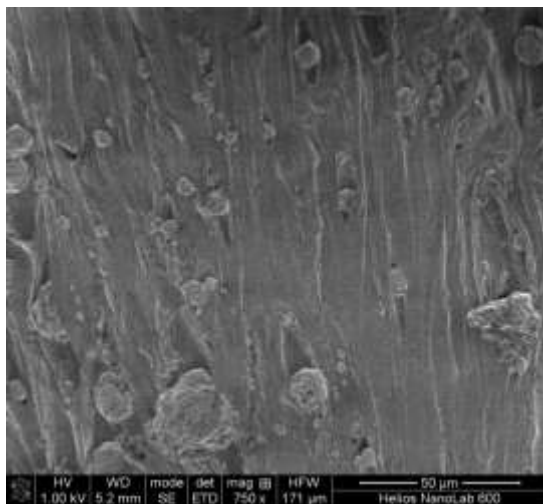


Фрагмент <sup>1</sup>H-ЯМР спектра очищенного поли(D,L-лактид-со-гликолида) с заданным составом 75:25, фактический состав – 72:28

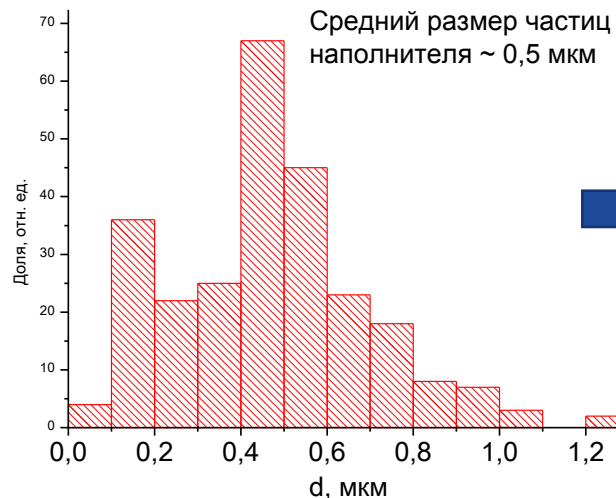
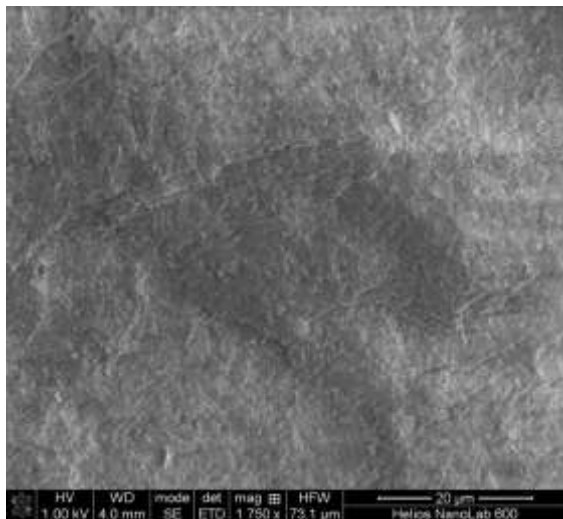


# Диспергирование наполнителя

Материал композитного винта Arthrex – наполнитель диспергирован на микро-уровне:



Разрабатываемый материал – наполнитель диспергирован на **субмикронном** уровне:



Модуль упругости (изгиб): до 6,3 ГПа

Прочность (изгиб): до 141 МПа



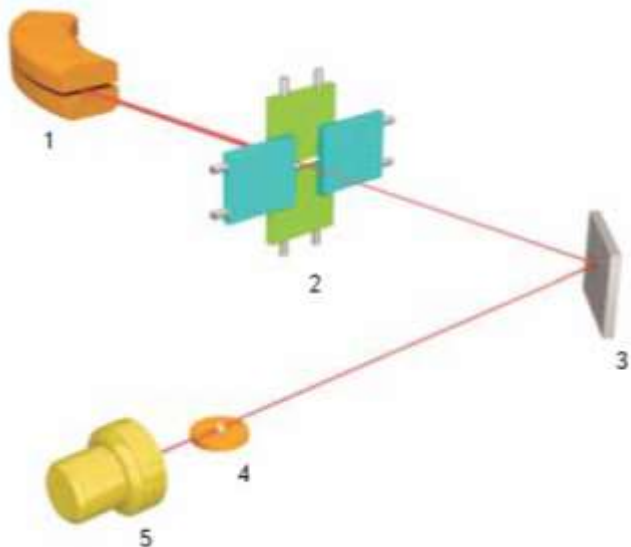
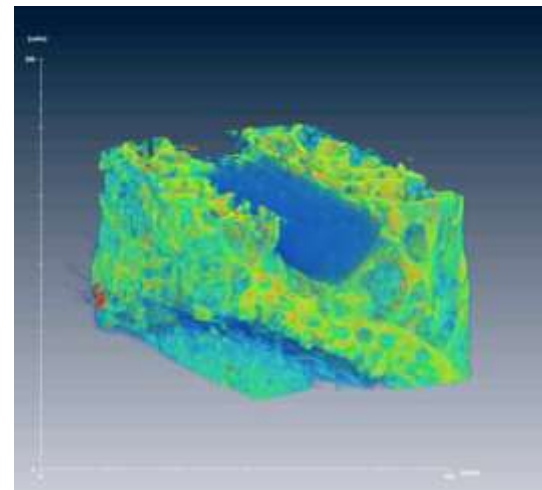
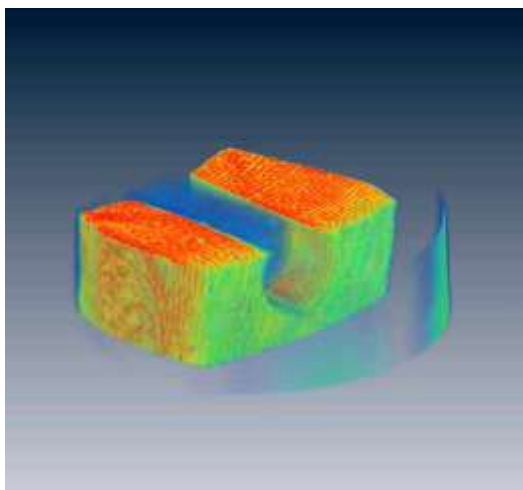
# Структурные исследования образцов биоразлагаемых наноструктурированных крепежных изделий на основе полилактонов с применением источника синхротронного излучения

Образцы пинов были имплантированы в кость и визуализированы на станции РТ-МТ Курчатовского комплекса синхротронно-нейтронных исследований

PLA + 5% ГАП

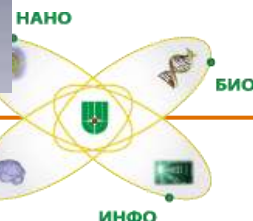
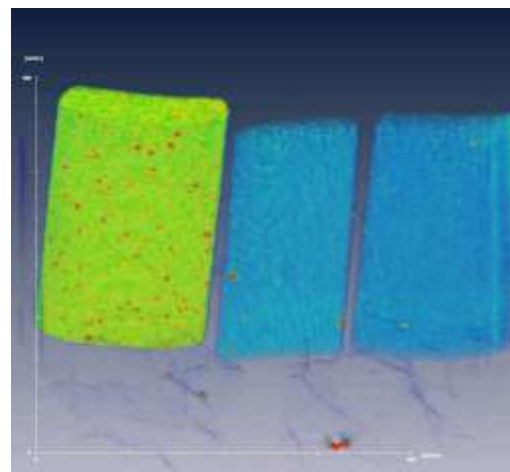
трубчатая кость

губчатая кость



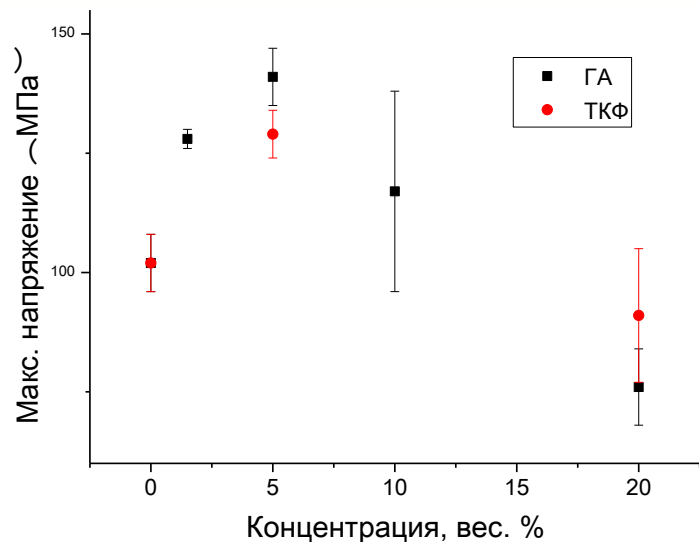
Режим микрофотографии на монохроматическом излучении

- 1 - поворотный магнит;
- 2 - коллимирующие щели;
- 3 - кристалл-монохроматор;
- 4 - образец на гониометре
- 5 - двухкоординатный детектор.

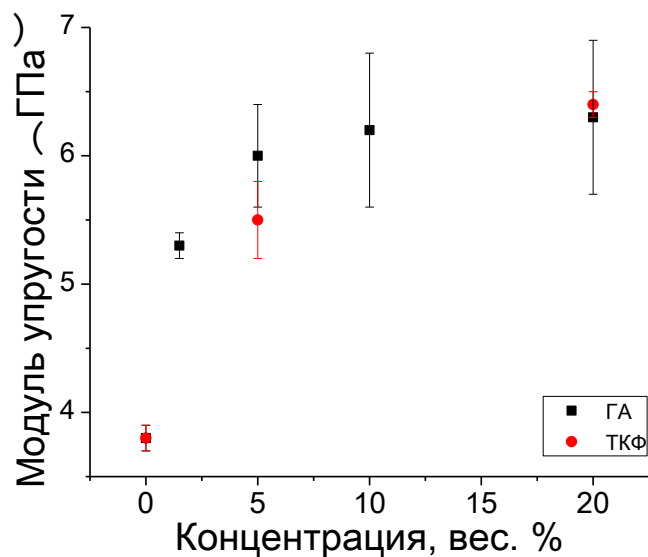




# Влияние типа и концентрации наполнителя на физико-механические характеристики композиционных материалов



Определение прочности изделия на изгиб



Модуль упругости (изгиб): до 6,3 ГПа  
Прочность (изгиб): до 141 МПа



# Исследование биосовместимости наполненных биоразлагаемых материалов

## *In vitro*

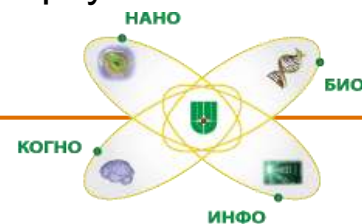
Данные МТТ теста демонстрируют, что биоразлагаемые полимерные материалы в виде лент из поли(L-лактида), наполненные гидроксиапатитами в различных концентрациях, не обладают токсическим действием в тесте, выполненном методом прямого контакта по ГОСТ 10993-5-2011. При этом жизнеспособность клеток на наполненных материалах оказалась выше, чем на ненаполненном полилактиде

## *In vivo*

Средние значения гематологических показателей крови животных.

Группа	Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	Эритроциты, $\times 10^{12}/\text{л}$	Гемоглобин, г/л	Гематокрит, %	Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$	Моноциты, $\times 10^9/\text{л}$	Гранулоциты, $\times 10^9/\text{л}$
Контроль	21,1 $\pm$ 2,5	7,2 $\pm$ 0,3	134,2 $\pm$ 2,8	41,1 $\pm$ 0,8	668,4 $\pm$ 58,4	13,2 $\pm$ 1,32	1,0 $\pm$ 0,2	6,9 $\pm$ 1,5
Композитный материал	19,1 $\pm$ 1,1	6,6 $\pm$ 0,3	122,0 $\pm$ 3,4	38,7 $\pm$ 1,2	629,8 $\pm$ 49,1	8,0 $\pm$ 1,2	1,4 $\pm$ 0,2	9,7 $\pm$ 2,0

На основании проведенного гематологического исследования можно сделать вывод, что биоразлагаемые крепежные изделия на основе полилактида, наполненного гидроксиапатитом, не влияют на гематологические показатели и лейкоцитарную формулу крови животных.



# Изделия на основе композиционных материалов

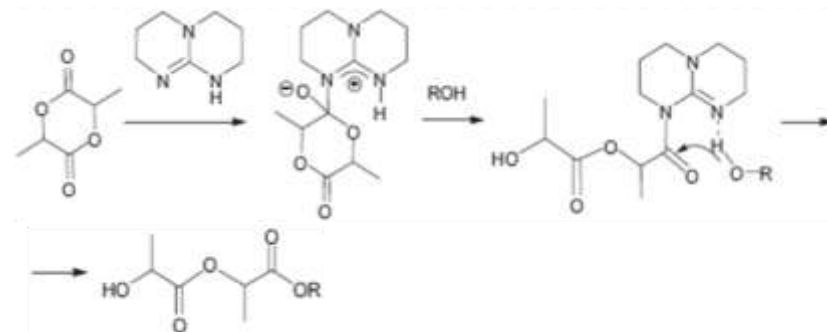
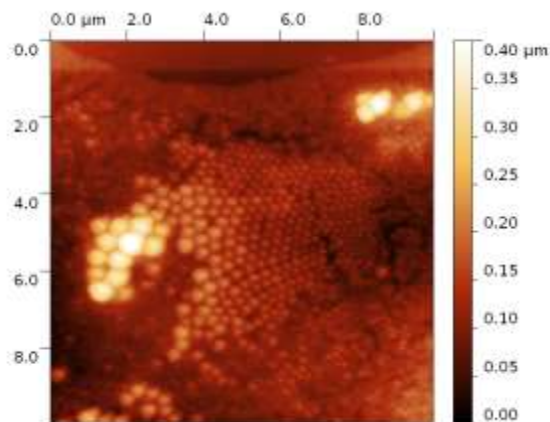


Винт из композита  
полилактид-ГАП 6x20 мм

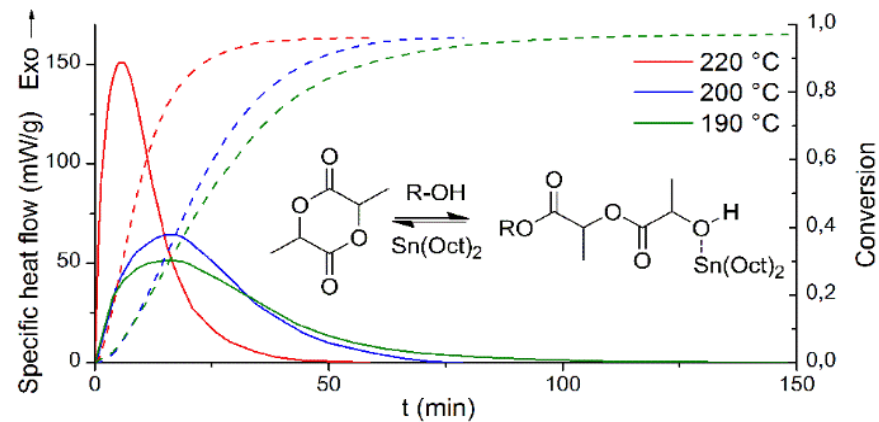


Винт из композита  
полилактид-ГАП 4x25 мм;  
инструмент для вкручивания

## Разработаны новые активные функциональные катализаторы полимеризации полилактида и его сополимеров для создания nano- и микрочастиц как средств доставки биологически активных соединений



Разработаны новые функциональные катализаторы полимеризации лактонов, обеспечивающие получение полилактида и его сополимеров различных составов и свойств. Высокая активность катализаторов позволяет синтезировать (со)полилактиды с молекулярной массой до 130 000 Да и конверсией 95 % за время, не превышающее 2-х часов



# Спасибо за внимание!

