Министерство образования и науки Российской Федерации
НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ТОМСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
Химический факультет
Кафедра высокомолекулярных соединений и нефтехимии

ДОПУСТИТЬ К ЗАЩИТЕ В ГЭК
Руководитель ООП
канд. хим. наук, доцент
_____ В. В. Шелковников
«_16_»_____06_____2016 г.

ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА БАКАЛАВРА

ПОЛУЧЕНИЕ И СВОЙСТВА БИОРАЗЛАГАЕМЫХ КОМПОЗИЦИОННЫХ МАТЕРИАЛОВ НА ОСНОВЕ ПОЛИЛАКТИДА И ГИДРОКСИАПАТИТА

по основной образовательной программе подготовки бакалавров
направление подготовки 04.03.01 –Химия

Сюсюкина Владислава Александровна

Зав. каф. ВМС и НХ
профессор, д.т.н.
_____ Л. К. Алтунина
«_10_»_____06_____2016 г

Руководитель ВКР
Профессор, д.ф-м.н.
_____ И.А. Курзина
«_10_»_____06_____2016 г.

Автор работы
студент группы № 08205
_____ В.А. Сюсюкина

Томск 2016

Томский государственный университет
Химический факультет
Кафедра ВМС и НХ

«УТВЕРЖДАЮ»
Руководитель ООП, к.х.н., доцент
уч.степень, звание
В.В. Шелковников
подпись инициалы, фамилия
«15» 03 2016 г.

ЗАДАНИЕ НА ВЫПУСКНУЮ РАБОТУ БАКАЛАВРА

студенту Сюсюкиной Владиславе Александровне группа 08205
фамилия, имя, отчество

1. **Тема выпускной работы** Получение и свойства биоразлагаемых композиционных материалов на основе полилактида и гидроксиапатита

2. **Цели и задачи исследования**

Цель: получить композиционные материалы при вариации соотношения ПЛ/ГА и установить влияние их состава и структуры на физико-химические свойства и биорезорбцию.

Задачи:

1) Получить композиционные материалы на основе ПЛ и ГА с массовым соотношением компонентов ПЛ/ГА: 90/10, 80/20, 70/30, 60/40 путем смешения компонентов и последующего прессования;
2) Исследовать элементный и фазовый состав композиционных материалов;
3) Оценить скорость формирования кальций-фосфатного слоя на поверхности композиционных материалов в модельном SBF растворе;
4) Исследовать физико-химические характеристики поверхности композитов (смачиваемость, шероховатость);
5) Изучить гидролиз молочной кислоты на ПЛ и на дополнительно полученных композитах в соотношениях 50/50 и 75/25.

3. **Объекты, методы исследования и оценка достоверности результатов** Объекты: полилактид, гидроксиапатит, композиционные материалы на основе полилактида и гидроксиапатита.

Методы исследования: ГПХ, АЭС, ВЭЖХ, ИК, СЭМ, РФА, определение краевого угла смачивания, определение параметра R_a(шероховатость).

4. **Перечень основных этапов работы (сроки выполнения), ожидаемые результаты**

1. Литературный обзор (01.01.2015 – 01.04.2016)
2. Экспериментальная часть (01.10.15 - 31.05.16г.).
3. Представление результатов исследования в виде таблиц и графиков (01.03.16.-15.06.16).

Ожидаемые результаты: новые полимерные композиционные материалы на основе ПЛ/ГА и их физико-химические характеристики

5. **Предприятие, организация, по заданию которого выполняется работа** кафедра ВМС и НХ

Зав. кафедрой ВМС и НХ
д.т.н., профессор _____ Л. К. Алтунина
подпись инициалы, фамилия

Руководитель выпускной работы
_____ _____ И.А. Курзина
должность, место работы подпись инициалы, фамилия

Задание принял к исполнению 15.03.2016 _____
дата подпись студента

Реферат

Выпускная квалификационная работа состоит из 64 страниц, 14 рисунков, 5 таблиц, и 59 литературных источников.

Объектом данного исследования являются полилактид, гидроксиапатит и композиционные материалы на их основе.

Цель работы заключается в получении композиционных материалов при вариации соотношения ПЛ/ГА и установлении влияния их состава и структуры на физико-химические свойства и биорезорбцию.

Получены композиционные материалы на основе полилактида (ПЛ) и гидроксиапатита (ГА) в массовом соотношении компонентов ПЛ/ГА: 90/10, 80/20, 70/30 и 60/40, предназначенные для замещения и восстановления поврежденной костной ткани.

Физико-химические свойства образцов исследованы с применением методов: ИК-спектроскопии, рентгенофазового анализа, сканирующей электронной микроскопии. Определены поверхностные характеристики композиционных материалов (морфология, смачиваемость) Проведена оценка биорезорбируемости материалов в модельном растворе SBF.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ 5
1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР 7
1.1 Биосовместимые материалы на основе полимеров. Классификация.... 7
1.2 Костные имплантаты. Строение костной ткани 17
1.3 Методы получения композиционных материалов на основе полилактида и гидроксиапатита 23
2 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ 34
2.1 Получение композиционных материалов 34
2.2 Методы исследования физико-химических свойств 38
3 РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ 41
ЗАКЛЮЧЕНИЕ 57
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 59

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ПЛ – полилактид

ГА – гидроксиапатит

ПММА – полиметилметакрилат

ПЭ – полиэтилен

УЗ – ультразвук

SBF – Simulated Body Fluid, раствор искусственной межтканевой жидкости

ОКР – область когерентного рассеяния

R_a – среднее арифметическое отклонение профиля

ИК – инфракрасная спектроскопия

РФА – рентгенофазовый анализ

СЭМ – сканирующая электронная микроскопия

ВВЕДЕНИЕ

Поиск оптимальных материалов для имплантатов [1, 2], разработка и создание различных медицинских биокомпозитов на основе гидроксиапатита [3, 4], полимеров и олигомеров молочной кислоты являются перспективными направлениями исследований на стыке химии и биомедицины [5, 6]. Имплантаты на основе таких биокомпозитов, механические и другие важные свойства которых сопоставимы со свойствами кости, обладают достаточной прочностью и биосовместимостью [7]. Способность к биодеградации в течение времени, оптимального для восстановления костного дефекта, и отсутствие у продуктов распада нежелательной биологической активности являются обязательными требованиями к таким композиционным материалам [8, 9].

Имплантаты, попавшие в человеческий организм, вызывают иммунный ответ, что проявляется в виде воспаления и даже отторжения, поэтому актуальной задачей является поиск материалов, которые являются иммуннотолерантными и не вызывают отрицательных ответов иммунной системы организма [10, 11]. Для решения этой задачи используется регенеративный подход, который предполагает полную биосовместимость материала и тканей организма, а также последующие деградацию и удаление материала. Работы в этом направлении активно ведутся учеными РФ и других стран в последнее десятилетие [12, 13, 14].

Важным принципом при создании биоматериалов для имплантации является воспроизведение основных характеристик натуральной костной ткани, так как именно уникальное строение кости (химический состав, морфология и структура) оказывает сильное влияние на процессы регенерации. Из-за низкой растворимости синтетического гидроксиапатита (ГА) $Ca_5(PO_4)_3OH$ скорость нарастания новой костной ткани на поверхности имплантата выше скорости биодеградации ГА, что зачастую приводит к образованию костных наростов (мозолей) и необходимости проведения

повторной операции [15]. Таким образом, создание композиционного материала – имплантата костной ткани, с оптимальной скоростью растворения компонентов имплантируемого материала (резорбции) и роста костной ткани является актуальной задачей. Наиболее перспективным направлением является получение композиционных материалов на основе полилактида и гидроксиапатита.

Цель работы заключалась в получении композиционных материалов при вариации соотношения ПЛ/ГА и установлении влияния их состава и структуры на физико-химические свойства и биорезорбцию.

1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

1.1 Биосовместимые материалы на основе полимеров. Классификация.

Биоматериалы – это материалы, которые призваны улучшить качество и продолжительность жизни человека путем замены поврежденных участков его организма: отдельных органов и тканей, которые по разным причинам утратили способность выполнять возложенные на них функции [16]. К биоматериалам можно отнести пломбировочные материалы в стоматологии, имплантаты в челюстно-лицевой хирургии, медико-косметические средства и слуховые аппараты.

Биоматериалы должны обладать совместимостью с тканями организма и не причинять им вред. Наш организм наделен особым механизмом самозащиты: посторонние предметы или живые тела, попавшие в тело, воспринимаются как угроза, и организм сразу старается нейтрализовать их или избавиться разными способами. Поэтому любой внедренный в тело материал оценивается как угроза и незамедлительно отторгается.

Биосовместимость – это свойство материалов не вызывать реакции со стороны иммунной системы, приводящие к отторжению помещенного в тело материала. Иными словами, биосовместимость предполагает беспрепятственную работу биоматериала. Если в тело внедряется биоматериал, со временем может возникнуть множество разных реакций: взаимодействие биоматериала и белков в тканях, реакция иммунной системы, рост числа лейкоцитов, прилипание друг к другу кровяных пластинок и возникновение опухоли. Такие процессы серьезно влияют на работу биоматериалов в теле человека.

Высокая степень устойчивости к коррозии является одним из требований к металлическому биоматериалу: отсутствие коррозии означает отсутствие нежелательных химических реакций металла с тканями и межтканевыми жидкостями, в результате которых металл делится на оксиды,

гидроксиды и другие химические соединения. Тканевая жидкость в теле человека с содержащимися в ней водой, растворенным кислородом, белками и многими ионами представляет собой благоприятную среду для коррозии. Поэтому коррозионная стойкость биоматериала очень важна. Например, в первых протезах для тела человека использовался виталлиум – сплав на основе кобальта. Но исследования показали, что его коррозионная стойкость весьма низка, что ставит под угрозу здоровье человека. Вместо него стали использовать другие материалы, например, нержавеющую сталь и титановые сплавы.

Биоматериалы также должны обладать механическими свойствами, схожими со свойствами заменяемого ими органа или конечности. Например, протез, который будет вставлен вместо кости, должен обладать со схожими с костью свойствами. Костная ткань является сложным природным композитом из мягкого и твердого костных коллагенов (белковые вещества в составе волокон соединительной ткани), белков и хрупкого апатита (минерала класса фосфатов). Кость также является анизотропным материалом – материалом, отличающимся неодинаковыми (механическими, оптическими, магнитными и др.) свойствами по различным направлениям [16]. Существует несколько классификаций биоматериалов. Одна из них предполагает систематизацию по типу материала.

Типы биоматериалов

1) Синтетические (металлы, полимеры, керамика, композиты)

2) Природного происхождения (например, растительного происхождения, полученные из ткани)

3) Полусинтетические (полимеры, например кодеин (метилморфин) и гидрокодон)

Синтетические биоматериалы включают следующие категории: металлы, полимеры, керамика и композиты.

а) металлы

Металлические материалы (металлы и сплавы) в основном используются для несущих нагрузку, таких как ортопедические, имплантатов (проводов, пластин, винтов) для полной или частичной замены суставов. Наиболее распространены металлы и сплавы, используемые в медицинских целях, различные сорта нержавеющей стали, чистого титана и его сплавов, а так же сплавы на основе кобальта [16].

б) биополимеры

Полимеры – неорганические и органические, аморфные и кристаллические вещества, состоящие из «мономерных звеньев», соединённых в длинные макромолекулы химическими или координационными связями. Полимер – это высокомолекулярное соединение: количество мономерных звеньев в полимере (степень полимеризации) должно быть достаточно велико (в ином случае соединение будет называться олигомером). Во многих случаях количество звеньев может считаться достаточным, чтобы отнести молекулу к полимерам, если при добавлении очередного мономерного звена молекулярные свойства не изменяются. Как правило, полимеры – вещества с молекулярной массой от нескольких тысяч до нескольких миллионов.

Существует широкое разнообразие полимеров в медицине. Они используются для сосудистых протезов, катетеров, средств доставки лекарств, и в сочетании с металлами в ортопедии и стоматологии.

Преимущество полимеров заключается в том, что они легко могут быть обработаны в сложные формы с помощью методов, являющихся уникальными для этих материалов [16].

в) биокерамика

Биокерамика – это тугоплавкие поликристаллические соединения. Биокерамика, как правило, твердая и хрупкая, также имеет высокий предел прочности и сжатия. Из-за высокой степени сжатия и износостойкости керамика традиционно используется в стоматологической реставрации, а также для некоторых ортопедических приложений (например, в качестве

искусственных суставов). Керамика в виде порошка также используется в сочетании с полимерами, чтобы заполнить костные полости, как костные цементы в стоматологических и ортопедических применениях [16].

г) композиты

Композиты относительно новый класс синтетических биоматериалов. Композитные материалы, композит – искусственно созданный неоднородный сплошной материал, состоящий из двух или более компонентов с чёткой границей раздела между ними. Большинство природных конструкционных биологических материалов являются полимерными композитами. Типичным примером является кость, которая представляет собой коллаген (белок) и апатит (керамика). Используя две фазы, мы можем управлять свойствами композита. Композиты могут быть изотропными, что означает, что композит имеет те же самые свойства во всех направлениях, или анизотропными, т.е. когда композит имеет разные свойства в разных направлениях. Конструкционные биологические композиты усовершенствованы с точки зрения их соотношения прочности к весу. Металл или пластмасса обычно не считаются композитом, даже если материал содержит две фазы – твердую и пустоты. Если пористая структура инфильтруется тканью, она все-таки может вести себя как композитный материал, но только если стык ткани и материала является достаточно прочным для передачи напряжений.

Как правило, композитные материалы предназначены для того, чтобы обеспечивать сочетание свойств, которые не могут быть достигнуты с помощью материала, имеющего одну фазу. Известным примером является стекловолокно, в котором стеклянные волокна используются для придания жесткости полимерному компоненту (смоле), создавая таким образом легкий, прочный, упругий композит. Эта концепция была использована много лет тому назад в эпоксидно-керамическом биокомпозите Серозиуме, который был разработан Хегером Пофферизом в США в целях имитации упругих свойств кости. Имплантаты, однако, вышли из строя из-за биораспада полимера и разрыва связи между полимером и керамикой. Отказ Серозиума –

это пример необходимости того, чтобы медицинский имплантат выполнял одновременно функциональные требования и требования к совместимости. Большинство коммерческих композитных материалов, как правило, не могут выполнить этот критерий. Композиционные материалы должны быть специально разработаны для конкретного применения [3, 16].

д) биоактивные керамико-полимерные композиты

Наиболее успешные биокомпозиты были разработаны исследовательской группой профессора У. Бонфильда в Лондонском университете для того, чтобы их характеристики соответствовали природным компонентам кости: 45% объема составляет гидроксиапатит и 55% объема – коллаген. В композите природный ГА (гидроксиапатит) был заменен состоящим из микроскопических частиц ГА, полученным по синтетической технологии. Коллаген был заменен полиэтиленом (ПЭ). Полученный в результате материал был разработан в качестве аналога кости, а не в качестве несущего нагрузку ортопедического устройства и был назван HAPEX.

Все новые биоматериалы разрабатываются и конструируются для удовлетворения конкретной клинической потребности. Материал HAPEX был успешным, потому что и клиницисты, и ученые-разработчики материалов принимали участие в исследованиях совместно.

Разработка важного композита включала пять этапов и представляет собой хороший пример передачи технологии и решения нормативных вопросов по биоматериалам [3, 16].

- **Природные биоматериалы**

Натуральные материалы, как правило, позволяют избежать проблем токсичности. Большим недостатком природных полимеров является то, что они могут денатурировать или разлагаться при низких температурах, что делает их обработку и стерилизацию сложной.

Природные биоматериалы в основном состоят из трех типов биополимеров:

1) белки – цепи аминокислот (шелк, коллаген, эластин, фибрин);
2) полисахариды – цепи сахара (хитин, гликозаминогликаны);
3) полинуклеотиды – цепи нуклеотидов (ДНК, РНК) [3, 16].

Критерии выбора биокомпозитов

Нет такой шкалы, по которой можно было бы определить лучший биоактивный композит для материалов-аналогов подвергаемой нагрузке кости. Для оценки качества материала по сравнению с качеством натуральной кости, предложен индекс, который основывается на том, что следующие свойства имеют большое значение при оценке искусственных материалов, заменяющих кость:

1) модуль упругости;
2) прочность;
3) трещиноустойчивость;
4) биоактивность;
5) биосовместимость;
6) не токсичность.

При помощи четырех переменных имеется возможность создать индекс качества (I_q) эффективности материала в сравнении с натуральной костью:

Индекс качества (I_q) = (трещиноустойчивость * показатель биоактивности * прочность на растяжение)/модуль Юнга.

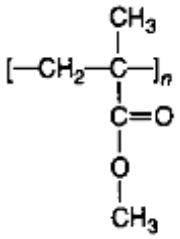
Заключение по композитам

То, что композиты играют важную роль в современной медицине, доказывалось и подчеркивалось неоднократно, однако разработка технологий их получения требует много времени и средств. Многие хирурги требуют, чтобы ученые, занимающиеся материалами, срочно решили эту проблему, что может привести к преждевременным клиническим испытаниям без серии испытаний на механические и токсикологические свойства. Статистика, свидетельствующая о том, что композиты вызвали серьезные клинические проблемы, очень незначительна. Однако, один из материалов, о котором

стоит упомянуть, – это Proplast. Этот материал был разработан в качестве композита политетрафторэтилена и пиролизованного углерода для усиления мягких тканей, где он имел клинический успех. Получившийся черный материал имел 70-90% пористости с порами размером в пределах 80-400 мкм, которые способствовали врастанию мягких соединительных тканей. Применение этого композита под нагрузкой, в частности, в височном нижнечелюстном суставе закончилось неудачно. При имплантации в подбородочной области у собаки материал проявил очень плохую биосовместимость. Все имплантаты были свободными и не имели врастания кости. Однако имелись большие объемы волокнистой ткани, содержащие клетки-гиганты, макрофаги и лейкоциты. Были также отмечены некоторые признаки того, что материал вызвал эрозию находящейся в его основе кости. Прилегающие ткани также содержали гранулемы с фрагментами материала Proplast. Основной недостаток этого материала – это распад и выделение углерода, который выходил из материала и вызывал воспалительную реакцию. Испытание данного материала с нагрузкой помогло бы выявить потенциальные проблемы и позволило бы избежать клинических неудач [3].

Полимерные материалы для получения биокомпозитов

- **ПММА (полиметилметакрилат)**



ПММА – это твердый, жесткий, стеклообразный, но хрупкий полимер с температурой стеклования, равной приблизительно 100 °С. Температура плавления минус 48,2 °С. ПММА классифицируется как биоинертный. В затвердевших формах он используется в качестве внутриглазовых линз и твердых контактных линз. Формы отвердевания *in situ* (известные как холодное отвердевание) используются в качестве костных цементов в

хирургии при замене суставов. Так же, ПММА применяется в полной замене бедренной кости. Но данный материал не является успешным в качестве костного цемента. Полимеризация присоединением сопровождается сильным нагревом – свыше 90 °С, что может привести к термическому некрозу кости во время полной замены бедра [3, 17].

- **Полиэтилен**

Представляет собой массу белого цвета (тонкие листы прозрачны и бесцветны). Химически- и морозостоек, диэлектрик, не чувствителен к удару (амортизатор), при нагревании размягчается (80-120 °С), адгезия (прилипание) очень низкая.

Полиэтилен имеет следующую химическую структуру $[-CH_2 -CH_2]_n$. Три типа полиэтилена используются в биомедицинских сферах:

а) полиэтилен низкой плотности LDPE (более низкая степень кристалличности);

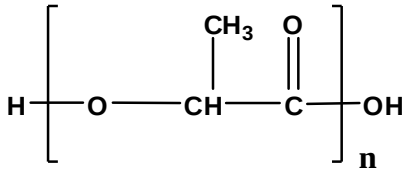
б) полиэтилен высокой плотности HDPE (более высокая степень кристалличности);

в) полиэтилен ультравысокого молекулярного веса UHMWPE (молярная масса > 10^6).

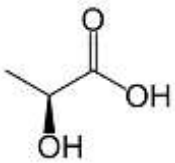
Для большинства конструкторских сфер применения полиэтилен имеет слишком низкий предел текучести. Предел текучести увеличивается с молекулярным весом и степенью кристалличности. UHMWPE применяется в качестве несущей поверхности, в качестве вертлужного компонента при полной замене бедра, и используется также в ортопедии. LDPE и HDPE легко поддаются формованию. UHMWPE не поддается формованию и, так же как и PTFE, спекается и механически обрабатывается до получения определенной формы. Полиэтилен, так же как и ПТФЭ, является гидрофобным и биоинертным полимером. Однако в то время, как полиэтилен классифицируется как биоинертный, частицы UHMWPE в диапазоне микронных размеров, возникающие в результате износа вертлужных впадин,

являются очень токсичными и вызывают некроз кости и остеолитические поражения, являющиеся основным фактором асептического разрушения бедренных суставов [3, 17].

- **Полилактид**



Наиболее перспективным для получения композиционных материалов является полилактид благодаря своему свойству – биосовместимости. Полилактид (ПЛ) – биоразлагаемый, биосовместимый, термопластичный, алифатический полиэфир, мономером которого является молочная кислота.



Сырьем для производства служат ежегодно возобновляемые ресурсы, такие как кукуруза и сахарный тростник. В природных условиях срок разложения составляет от 2-х месяцев до 2-х лет.

Свойства и структура поли-L-лактида

Как молочная кислота, так и лактид, проявляют оптическую активность, то есть существуют в виде двух L- и D- стереоизомеров, являющихся зеркальным отображением друг друга. Варьируя относительное содержание этих форм в полилактиде, можно задавать свойства получаемого полимера, а также получать различные классы полилактидных материалов. Полилактид из 100 % L-лактида (L-ПЛ) имеет высокую степень стереорегулярности, что придает ему кристалличность. Температура стеклования L-ПЛ: 54-58 °С, температура плавления 170-180 °С. Используя при полимеризации смесь D- и L- форм лактида, получают аморфный

полилактид (L,D-ПЛ), температура стеклования которого составляет 50-53 °С, плавление отсутствует, так как нет кристаллической фазы.

Самая высокая температура плавления у стереокомплекса, состоящего из чистого L-ПЛ и чистого D-ПЛ. Две цепочки сплетаются, и образующиеся дополнительные взаимодействия между ними ведут к повышению температуры плавления (до 220 °С).

В воде и водных растворах щелочей и кислот полилактид медленно гидролизуется до молочной кислоты. Полилактид нетоксичен; в тканях живого организма подвергается биодеструкции с образованием нетоксичных продуктов.

Свойства полилактида:

1) биологически безопасен, нетоксичен;
2) не имеет усадки;
3) не растворим в спиртах и воде;
4) биоразлагаемый материал;
5) растворим в большинстве органических растворителей.

Применение полилактида

Полилактид применяется для производства экологически чистой биоразлагаемой упаковки, одноразовой посуды, средств личной гигиены. Ввиду своей биосовместимости, полилактид широко применяется в медицине, для производства хирургических нитей и штифтов, а также в системах доставки лекарств. Полилактид также применяется в 3D-принтерах в качестве исходного материала для печати [3, 17].

Выводы о биосовместимых полимерах:

Полимеры, которые являются биосовместимыми, т.е. они могут быть имплантированы в организм без последующей токсической реакции. Биоинертные полимеры, в частности такие, как полиэтилен и полиметилметакрилат, используются при замене суставов и предназначены для того, чтобы оставаться на своем месте без изменения в течение многих

лет. Полиэтилен использовался в таких композитах, как HAPEX, который применялся в качестве протезов среднего уха. Сложные полиэфиры, в частности такие, как полигликолевые и полимолочные кислоты, используются в качестве рассасывающихся полимеров в таких случаях, как растворяющиеся швы. Рассасывающиеся полимеры также изучаются на предмет применения в качестве каркаса (шаблона) для инжиниринга тканей [3, 17].

Анализ литературных данных показал, что для получения биосовместимых композиционных материалов необходимо вводить дополнительный полимерный компонент, который бы способствовал увеличению скорости биорезорбции и не вызывал бы воспалительных реакций в организме. Наиболее перспективным в этом плане является полилактид, который при взаимодействии в организме образует молочную кислоту, является биосовместимым компонентом и может положительно влиять на скорость биорезорбции композита. Поэтому в работе для получения композитов был выбран полилактид. Кроме того в состав композиционного материала должна входить неорганическая составляющая, в качестве которой в работе использовали гидроксиапатит. Выбор ГА обусловлен его составом, который максимально близок к химическому составу кости.

1.2 Костные имплантаты. Строение костной ткани

Лечение переломов при помощи различных имплантатов, фиксирующих костные отломки внутри тела пациента называется *внутренним остеосинтезом*. **Костные имплантаты** – это штифты, пластины, винты, спицы или проволока. Изготавливаются имплантаты из металла, устойчивого к окислению в условиях внутренней среды организма (нержавеющая сталь, сплавы титана, молибденхромоникелевые сплавы), кости из искусственно произведенных материалов, рассасывающихся в теле пациента.

Поверхность костных имплантатов может быть гладкой, отполированной или иметь специальные поры для возможности врастания в ткани организма. Остеосинтез обеспечивает прочную фиксацию отломков относительно друг друга, правильное сопоставление отломков и удержание их в нужной позиции, плотный контакт между отломками, необходимый для хорошего срастания костей.

Для успеха остеосинтеза необходимо:

1) анатомически точное сопоставление костных отломков;

2) прочная фиксация отломков;

3) минимальная травматизация отломков костей и окружающих их мягких тканей с максимальным сохранением кровоснабжения участков перелома;

4) ранняя активизация пораженной конечности, восстановление движений в ее суставах.

Лечение переломов с помощью остеосинтеза проводят в первые дни (через 2-3 дня после травмы) или при общем тяжелом состоянии пациента, после его нормализации на второй - третьей неделе после перелома. Для остеосинтеза применяются штифты, пластины, винты, спицы, проволока.

Остеосинтез при помощи штифтов

Такой вид оперативного лечения называется еще внутрикостным или интрамедуллярным. Штифты при этом вводят во внутреннюю полость кости (костномозговую полость) длинных трубчатых костей, а именно их длинной части – диафизов. Он обеспечивает прочную фиксацию отломков. Преимуществом остеосинтеза штифтами считаются его минимальная травматичность и возможность нагружать сломанную конечность уже через несколько дней после оперативного лечения.

Используются штифты без блокирования, которые представляют собой округлые стержни. Их вводят в костномозговую полость и заклинивают там. Такая методика возможна при поперечных переломах бедренной, большеберцовой и плечевой костей, которые имеют костномозговую полость

достаточно большого диаметра. Для увеличения прочности фиксации применяются специальные штифты с блокированием. Такие штифты изготавливаются отдельно для бедренных или плечевых костей. Штифты с блокированием снабжены специальными отверстиями на верхнем и нижнем конце. Через эти отверстия вводят винты, которые проходят через кость. С помощью винтов достигают прочной фиксации.

Остеосинтез пластинами

Этот вид внутреннего остеосинтеза называется наружным. Пластины располагают внутри тела человека, но снаружи кости. Пластинами производят фиксацию костных отломков к поверхности кости. Для фиксации пластин к кости используют винты, которые называются кортикальными и спонгиозными. Пластины делят на шунтирующие и компрессирующие. Отверстия для винтов в пластинах бывают круглыми, овальными, прорезанными под углом.

В процессе оперативного лечения пластины моделируют и изгибают. Этим достигается компрессия костных отломков. Недостатком остеосинтеза пластинами считается повреждение надкостницы при фиксации пластины, что может привести к атрофии кости и остеопорозу, вследствие нарушения кровоснабжения в этой зоне. Чтобы избежать этого, в настоящее время производятся пластины со специальными вырезками, которые уменьшают площадь давления на надкостницу. Для лечения различных переломов производятся пластины различной формы и размеров.

Остеосинтез винтами

Используется чаще при околосуставных и внутрисуставных переломах костей, при отрыве диафизов или для фиксации отломков небольших размеров. Для фиксации больших отломков винты не применяются, так как они не обеспечивают хорошей прочности фиксации. Винты применяются и для фиксации косых и винтообразных переломах больших трубчатых костей. Производятся винты кортикальные (вводятся в ткань плотных плоских костей) и винты губчатые (применяются для лечения переломов губчатых

костей, таких как тела позвонков, пяточная кость и т.д. Винты с блокирующей головкой применяются для фиксации пластин. Сейчас производятся самонарезающие винты и самосверлящие. Некоторые из них бывают канюлированными. Это значит, что по всей длине винта имеется отверстие. Такие винты можно вводить по направляющей спице. В этом случае можно не производить открытое оперативное вмешательство, а вводить канюлированные винты под контролем рентгеновской аппаратуры. После оперативного лечения и фиксации костных отломков винтами, накладывают гипсовую повязку. Нагрузка на конечность разрешается только по истечении срока иммобилизации.

Остеосинтез спицами

Применяется в настоящее время реже для фиксации костных отломков мелких костей кисти, или для предварительной фиксации перед использованием другого метода остеосинтеза. Чаще применяются спицы, называемые спицами Киршнера. Остеосинтез при помощи проволоки называется серкляж. Применяется он для фиксации отломков маленьких размеров, для фиксации костных трансплантатов [18].

Строение костной ткани

Костная ткань — разновидность соединительной ткани, из которой построены кости — органы, составляющие опорно-двигательный аппарат человека. Костная ткань имеет важное место с точки зрения опорно-двигательного аппарата, так и других систем тела. Например, при имплантации зубов от ее состояния будет зависеть результат вмешательства, что показывает тесную связь костной и эпителиальной тканей.

Костная ткань состоит из взаимодействующих структур:

1) клеток кости,

2) межклеточного органического матрикса кости (органического скелета кости),

3) основного минерализованного межклеточного вещества.

Клетки костной ткани

Клетки занимают всего лишь 1-5% общего объёма костной ткани скелета взрослого человека. Различают четыре типа клеток костной ткани.

Остеобласты – молодые клетки многоугольной формы, располагаются в поверхностных слоях кости. Они синтезируют и выделяют межклеточное вещество, которое представляет собой аморфное вещество которое затем кальцинируется, так как главный химический элемент кости это кальций, представленный в основном в виде кристаллов гидроксиапатита (рисунок 1 а).

Остеокласты – клетки, выполняющие функцию рассасывания, разрушения кости. Совместная функция остеобластов и остеокластов лежит в основе непрерывного управляемого процесса разрушения и воссоздания кости. Этот процесс перестройки костной ткани лежит в основе адаптации организма к многообразным физическим нагрузкам за счет выбора наилучших сочетаний жесткости, упругости и эластичности костей и скелета (рисунок 1 б).

Остеоциты – клетки, происходящие из остеобластов. Они полностью замурованы в межклеточном веществе и контактируют отростками друг с другом. Остеоциты обеспечивают метаболизм (белков, углеводов, жиров, воды, минеральных веществ) костной ткани (рисунок 1 в).

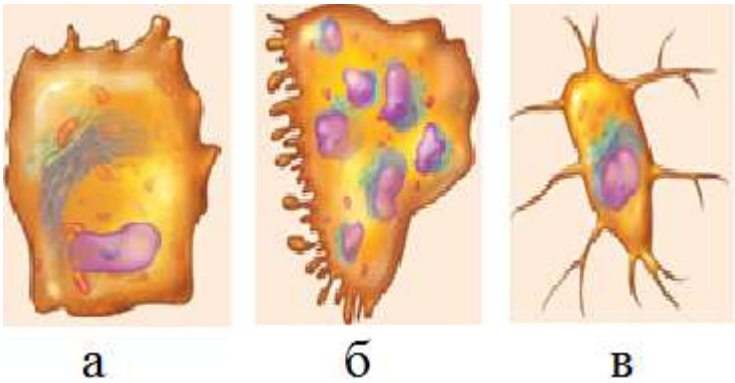


Рисунок 1 – а) остеобласт; б) остеокласты; в) остеоцит

Недифференцированные мезенхимальные клетки кости (остеогенные клетки, контурные клетки). Они находятся главным образом на

наружной поверхности кости (у надкостницы) и на поверхностях внутренних пространств кости. Из них образуются новые остеобласты и остеокласты.

Костная ткань – основа скелета человека и позвоночных животных. Костная ткань представляет собой депо минеральных солей и участвует в обмене веществ.

Органический скелет кости

Межклеточное вещество кости представлено **органическим межклеточным матриксом**, построенным из коллагеновых (оссеиновых) волокон (≈90-95%) и **основным минерализованным веществом** (≈5-10%).

Коллаген внеклеточного матрикса костной ткани отличается от коллагена других тканей большим содержанием специфических полипептидов. Коллагеновые волокна в основном расположены параллельно направлению уровня наиболее вероятных механических нагрузок на кость и обеспечивают упругость и эластичность кости.

Основное минерализированное вещество кости состоит главным образом из экстрацеллюлярной жидкости, гликопротеидов и протеогликанов (хондроитинсульфаты, гиалуроновая кислота). Функция этих веществ пока не вполне ясна, но несомненно то, что они участвуют в управлении минерализацией основного вещества – перемещением минеральных компонентов кости.

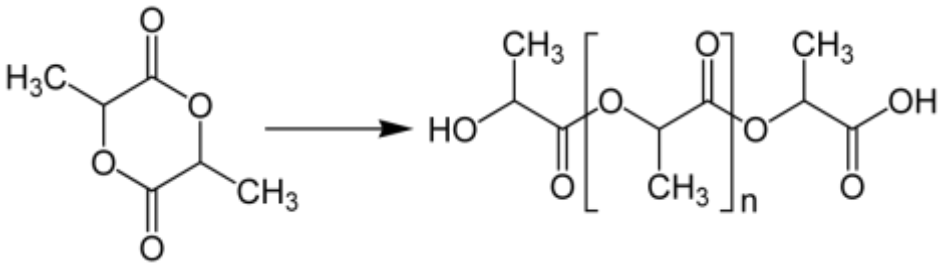
Минеральные вещества, размещенные в составе основного вещества в органическом матриксе кости представлены кристаллами, построенными главным образом из **кальция** и **фосфора**. Отношение кальций/фосфор в норме составляет ≈1,3-2,0. Кроме того, в кости обнаружены ионы магния, натрия, калия, сульфата, карбоната, гидроксильные и другие ионы, которые могут принимать участие в образовании кристаллов. Каждое коллагеновое волокно компактной кости построено из периодически повторяющихся сегментов. Длина сегмента волокна составляет ≈64 нм ($64 \cdot 10^{-10}$ м). К каждому сегменту волокна примыкают кристаллы гидроксиапатита, плотно его опоясывая.

Помимо того, сегменты примыкающих коллагеновых волокон перекрывают друг друга. Соответственно, как кирпичи при кладке стены, перекрывают друг друга и кристаллы гидроксиапатита. Такое тесное прилегание коллагеновых волокон и кристаллов гидроксиапатита, а также их перекрытия, предотвращают «разрушение сдвига» кости при механических нагрузках. Коллагеновые волокна обеспечивают эластичность, упругость кости, ее сопротивление растяжению, в то время как кристаллы обеспечивают её прочность, жесткость, её сопротивление сжатию. Минерализация кости связана с особенностями гликопротеидов костной ткани и с активностью остеобластов.

Различают **грубоволокнистую** и **пластинчатую костную ткань**. В грубоволокнистой костной ткани (преобладает у зародышей; у взрослых организмов наблюдается только в области черепных швов и местах прикрепления сухожилий) волокна идут неупорядоченно. В пластинчатой костной ткани (кости взрослых организмов) волокна, сгруппированные в отдельные пластины, строго ориентированы и образуют структурные единицы, называемые остеонами [19, 20].

1.3 Методы получения композиционных материалов на основе полилактида и гидроксиапатита

Синтез полилактида



лактид поли-*L*-лактид

Рисунок 2 – Полимеризация лактида с раскрытием цикла

Существует два способа синтеза полилактида: поликонденсация молочной кислоты и полимеризация лактида. В промышленности используется их комбинация. Поликонденсацией молочной кислоты можно получать только низкомолекулярный полилактид, так как в процессе выделяется побочный продукт – вода, отвести которую из реакции сложно, и, поэтому, растущая полимерная цепь разрушается. Получившийся низкомолекулярный полилактид деполимеризуют до димера молочной кислоты, лактида. Затем полученный лактид полимеризуют при высокой температуре, с добавлением катализатора октоноата олова, получая высокомолекулярный полилактид.

Так же полилактид может быть получен из полностью возобновляемых природных материалов. Благодаря наличию в своем составе сложноэфирной группы, полилактид способен постепенно гидролизоваться в относительно мягких условиях. При гидролизе полилактида образуется молочная кислота, поэтому считается, что использование материалов на основе полилактида не наносит ущерб биосфере; полимер быстро разлагается в природной среде под действием бактерий (в течение двух месяцев), образуя в конечном итоге H_2O и CO_2.

Синтез гидроксиапатита

Для получения гидроксиапатита существуют так называемые мокрые, сухие и гидротермальные способы [21, 22]. Каждый из них имеет как свои преимущества, так и недостатки.

1) Сухие (твердофазные) способы предполагают получение ГА путем применения твердофазных реакций, диффузионных процессов в результате прокаливания при 1000-1300 °С смесей соединений, содержащих ионы кальция и фосфат-ионы, в определенных количествах. В качестве источника OH^--групп используют атмосферу паров воды. Одним из примеров сухого синтеза служит способ получения ГА из солей щелочноземельных металлов (Ca, Sr, или Ba) и ортофосфорной кислоты.

Другой пример твердофазного синтеза ГА – прокаливание смесей $Ca_3(PO_4)_2$ и $CaCO_3$; $Ca_2P_2O_7$ и $CaCO_3$; $CaHPO_4 \cdot 2H_2O$ и CaO при 900-1300 °C в присутствии паров воды:

$$6CaHPO_4 \cdot 2H_2O + 4CaCO_3 \rightarrow Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2 + 14H_2O + 4CO_2\uparrow$$

Сухие методы считаются стандартными для образования ГА стехиометрического состава с соотношением Ca/P = 1,67, но они требуют много времени, энергоемкости и высоких температур. Кроме того, с помощью этих методов трудно достичь гомогенности продуктов.

2) Гидротермальные способы включают реакции, проходящие при высоких давлениях и температуре, и требующие дорогостоящей аппаратуры. В качестве исходных материалов применяют $CaCO_3$ с $(NH_4)_3PO_4$, $Ca(NO_3)_2$ и $(NH_4)_2HPO_4$ в водном растворе аммиака, а также пирофосфат кальция с оксидом кальция и водой:

$$3Ca_2P_2O_7 + 4CaO + H_2O \rightarrow Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$$

Введение в систему жидкого раствора аммиака увеличивает скорость реакции. Гидротермальный синтез проводят в золотых капсулах: количество исходных реагентов вместе с водой должно занимать 50-60 % объема автоклава (в зависимости от температуры, при которой проводится синтез). Гидроксиапатит, полученный гидротермальным способом, как правило, является очень чистым и высокостехиометричным, но его получение требует высоких материальных затрат.

3) Мокрые (жидкофазные) способы основаны на образовании осадка ГА при реакции осаждения в результате смешивания водных растворов соединений, содержащих ионы кальция и фосфат-ионы при сохранении pH выше 7 и выдерживании осадка в соответствующих условиях. В качестве источников ионов кальция в большинстве случаев используют $CaCl_2$, $Ca(NO_3)_2$, $Ca(OH)_2$, $CaCO_3$, $CaSO_4 \cdot 2H_2O$, иногда $(CH_3COO)_2Ca$; а источником фосфора – H_3PO_4, $NH_4H_2PO_4$, $(NH_4)_2HPO_4$, а также Na_3PO_4 и

K_3PO_4. Для регулирования pH часто применяют газообразный аммиак, раствор аммиака или гидроксид натрия.

При использовании мокрых способов весьма характерно образование на начальной стадии осадка, несоответствующего составу ГА. При выдерживании первоначального осадка фосфата кальция в соответствующих условиях в нем возрастает величина соотношения Ca/P и происходит кристаллизация гидроксиапатита. На скорость кристаллизации первичного осадка в ГА влияют многие факторы: концентрация исходных солей, скорость перемешивания, pH, температура реакции, время выдерживания и др. Поэтому для получения воспроизводимых результатов необходимо строго соблюдать все условия синтеза. Ранее уже отмечалось, что важным параметром, определяющим биосовместимость материала, является не только состав, но и морфология кристаллов. Синтетические кристаллы гидроксиапатита должны быть подобны костным в форме уплощенных призм размером $60 \times 20 \times 5$ нм. Сложность одновременного контроля большого числа управляющих параметров синтеза гидроксиапатита методом осаждения на практике может привести к плохой воспроизводимости состава и морфологии получаемых частиц [21].

Среди множества мокрых методов можно выделить несколько классических, которые с теми или иными изменениями приводятся в 70 % зарубежных статей и патентов. Одним из них является метод, в котором в качестве источника ионов кальция используют $Ca(NO_3)_2$ и который основан на следующей реакции:

$$10Ca(NO_3)_2 + 6(NH_4)_2HPO_4 + 8NH_4OH \rightarrow Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2 + 20NH_4NO_3$$

С целью формирования микрокристаллического ГА и достижения Ca/P ~ 1,67 (близкого к биологическому) синтез проводят с применением кальций-натриевой соли этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТА) в качестве комплексообразователя [23]. Гомогенное осаждение с ЭДТА позволяет избежать локальных пересыщений раствора. Натриевая соль ЭДТА образует прочный комплекс с Ca^{2+} в соотношении 1 : 1. Под действием

осадителя из этого комплекса постепенно высвобождается кальций, образуя нерастворимый в воде осадок ГА. К неклассическим методам можно отнести, например, синтез, основанный на взаимодействии $CaCO_3$ и водного раствора H_3PO_4. Среди всего обилия способов получения ГА предпочтение отдается последней группе методов как наиболее простых, не требующих специальной аппаратуры.

Поэтому в настоящее время все большее внимание уделяется методикам синтеза ГА при условии постоянного состава раствора. Основные факторы, определяющие размер кристаллов ГА, получаемых в водных растворах, – температура и наличие примеси [22]. При высоких температурах (~80 °C) форма частиц в основном определяется совместным влиянием pH и начальных концентраций растворов. При высоких температурах водных растворов обычно получают игольчатые кристаллы ГА с размерами от нескольких нанометров до миллиметров. При синтезе ГА методом осаждения влияние факторов, в том числе и совместное, обусловлено ионными равновесиями в растворе, поскольку изменение температуры, pH, исходной концентрации приводит к изменению концентраций ионных форм.

Помимо трёх описанных выше групп методов получения гидроксиапатита, существуют так называемые комбинированные методы синтеза [22]. Использование комбинированных методик низко- и высокотемпературных синтезов находит широкое применение на практике: методами золь-гель технологии и осаждения получают прекурсоры порошков и керамик, высокотемпературные фосфаты кальция подвергают гидролизу при получении ГА в водных растворах и цементных смесях.

Золь-гель методы синтеза направлены на получение однородного продукта при относительно невысоких температурах синтеза 400-700 °C. Для получения требуемого продукта исходные реагенты переводят в коллоидный раствор, затем – в гель, сухую массу которого после удаления растворителя подвергают термическому разложению [22, 24]. Основным недостатком данного подхода является относительно высокая стоимость исходных

реагентов. При получении ГА в качестве прекурсоров берут этилат, ацетат или нитрат кальция и алкилфосфаты (или фосфиты, которые гидролизуются значительно быстрее), а в качестве растворителя используют водно-спиртовые смеси:

$$10Ca(CH_3COOH)_2 + 6(C_2H_5O)_3PO + 20H_2O \rightarrow \text{золь} \rightarrow \text{гель} \rightarrow$$
$$\rightarrow Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2 + 20CH_3COOH\uparrow + 18C_2H_5OH\uparrow$$

При получении ГА методом *гидролиза* (т.е. за счет взаимодействия реагента с водой) плохо растворимых ортофосфатов кальция $CaHPO_4$, $CaHPO_4 \cdot 2H_2O$, α,β-$Ca_3(PO_4)_2$, $Ca_8(HPO_4)_2(PO_4)_4 \cdot 5H_2O$, $Ca_4(PO_4)_2O$ состав раствора можно считать квазиравновесным – он задан произведениями растворимости твердых фаз. Основные параметры, определяющие протекание процесса гидролиза:

1) соотношение массы порошка к объему жидкости, г/л (при малом количестве воды получаются цементные системы);

2) температура синтеза (высокие температуры > 70 °С приводят к ускоренному росту игольчатых кристаллов ГА);

3) pH среды;

4) скорость перемешивания.

В зависимости от стехиометрии выбранного фосфата кальция, реакция гидролиза индивидуального соединения может приводить к подкислению (при n(Ca)/n(P) < 1,67) или подщелачиванию (при n(Ca)/n(P) > 1,67) исходного раствора:

$$10CaHPO_4 + 2H_2O \rightarrow Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2 + 4H_3PO_4$$
$$3Ca_4P_2O_9 + 3H_2O \rightarrow Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2 + 2Ca(OH)_2$$

Для обеспечения полноты протекания реакции гидролиза кислых фосфатов кальция, как правило, используют щелочные буферные растворы.

Также активно возрастает интерес к получению нанопорошков гидроксиапатита. Так, например, в работе [25] синтез ГА проводили в водном растворе желатина, что позволило получить порошок с размером частиц до 100 нм. Такие порошки могут быть использованы для доставки

лекарственных препаратов в организм человека на клеточном уровне, а также для изготовления нанокристаллической керамики.

Представленная характеристика большого числа разнообразных способов синтеза гидроксиапатита показывает, что каждый из них имеет и преимущества, и недостатки. Пока нет метода, позволяющего получить однофазный продукт с хорошей воспроизводимостью. Поскольку проблема создания способа промышленного производства ГА остается, поиск новых методов его получения, отвечающих поставленным требованиям, продолжается.

Получение композиционных материалов

1) **Электроспиннинг** – широко используемый электрохимический способ получения наноразмерных сеток для тканевой инженерии. Это процесс получения сверхтонких нитей, волокон и продукции из них под действием электростатических сил создаваемых источником питания высокого напряжения. Под действием электростатических сил из жидкости (раствора, расплава) может происходить вытягивание тонкого волокна. Сам принцип известен достаточно давно, но широкое применение он нашел только с развитием нанотехнологий [26, 27]. Используя электроспиннинг можно получать сверхтонкие волокна, трубки и т.п. из полимеров, композитов и даже полупроводников и металлов.

2) **Стереолитография** (SL) – технология аддитивного производства моделей, прототипов и готовых изделий из полимеров. Отвердевание полимера происходит за счет облучения ультрафиолетовым лазером или другим схожим источником энергии. Построение модели производится слой за слоем. Каждый слой вычерчивается лазером согласно данным, заложенным в трехмерной цифровой модели. Облучение лазером приводит к полимеризации (т.е. затвердеванию) материала в точках соприкосновения с лучом. Главным преимуществом стереолитографии можно считать высокую точность печати. Существующая технология позволяет наносить слои

толщиной 15 микрон, что в несколько раз меньше толщины человеческого волоса. Точность изготовления достаточно высока для применения в производстве прототипов стоматологических протезов [28].

3) Лазерное спекание или плавление

Выборочное лазерное спекание (SLS) – метод аддитивного производства, используемый для создания функциональных прототипов и мелких партий готовых изделий. Технология основана на последовательном спекании слоев порошкового материала с помощью лазеров высокой мощности. В сравнении с другими методами аддитивного производства, SLS отличается высокой универсальностью в плане выбора расходных материалов. Сюда входят различные полимеры (например, нейлон или полистирол), металлы и сплавы (сталь, титан, драгоценные металлы, кобальт-хромовые сплавы и др.), а также композиты и песчаные смеси.

Выборочная лазерная плавка (SLM) – метод аддитивного производства, использующий лазеры высокой мощности (как правило, иттербиевые волоконные лазеры) для создания трехмерных физических объектов за счет плавки металлических порошков. Технология выборочной лазерной плавки применяется для построения объектов сложной геометрической формы, зачастую с тонкими стенками и полостями. Возможность комбинирования гомогенных и пористых структур в одном объекте полезна при создании имплантатов – например, ацетабулярных чашек или других ортопедических имплантатов с пористой поверхностью, способствующей остеоинтеграции (сращиванию с костной тканью). Кроме того, SLM успешно применяется в аэрокосмической отрасли, позволяя создавать высокопрочные элементы конструкций, недосягаемые по геометрической сложности для традиционных механических методов изготовления и обработки (фрезеровки, резки и т.д.). Качество готовых изделий настолько высоко, что механическая обработка готовых моделей почти не требуется. Побочным положительным эффектом служит экономия материалов, ибо SLM в силу своей специфики является практически безотходным производством [29, 30].

4) Электронно-лучевая плавка (EBM) – метод аддитивного производства металлических изделий. Данная технология зачастую классифицируется как метод быстрого производства. Электронно-лучевая плавка (EBM) схожа с выборочной лазерной плавкой (SLM), главное отличие заключается в использовании электронных излучателей (электронных пушек) вместо лазеров в качестве источников энергии для плавки. В основе технологии лежит использование электронных пучков высокой мощности для сплавки металлического порошка в вакуумной камере с образованием последовательных слоев, повторяющих контуры цифровой модели. В отличие от технологий спекания, электронно-лучевая плавка позволяет создавать детали особо высокой плотности и прочности [31, 32].

Использование в качестве расходных материалов титановых сплавов позволяет применять технологию EBM для производства медицинских имплантатов.

5) Моделирование методом послойного наплавления (FDM) – технология аддитивного производства, широко используемая при создании трехмерных моделей, при прототипировании и в промышленном производстве. Технология FDM подразумевает создание трехмерных объектов за счет нанесения последовательных слоев материала, повторяющих контуры цифровой модели. Как правило, в качестве материалов для печати выступают термопластики, поставляемые в виде катушек нитей или прутков.

Моделирование методом послойного наплавления (FDM) применяется для быстрого прототипирования и быстрого производства. Быстрое прототипирование облегчает повторное тестирование с последовательной, пошаговой модернизацией объекта. Быстрое производство служит в качестве недорогой альтернативы стандартным методам при создании мелкосерийных партий. Среди используемых материалов числятся ABS, полифенилсульфон, поликарбонат и полиэфиримид [33, 34].

6) Химические подходы к получению композитов

В работе Tormala и коллектива ученых [35] рассмотрена возможность получения композиционного биоматериала на основе ГА и поли-*L*-лактида в виде ламинатов, были использованы подходы, связанные с одновременным синтезом компонентов. Верхейену и другим ученым [36] удалось получить композиционный материал путем смешивания ГА с раствором ПЛ до полимеризации, в этом случае получается высокопористый материал. Shikinami и Okuno [37] подробно описал и процедуру для получения композитного биоматериала путем прессования смеси ПЛ/ГА на основе непрокаленного и неспеченного ГА. Интересной работой для практического применения являются работы Ignjatovic и других ученых [38, 39], в которых были синтезированы блоки ПЛ/ГА композитного биоматериала с высоко-кристаллической компонентой ГА в две стадии. Первая стадия включала производство ГА и порошка ПЛ. Конечный продукт представлял собой порошкообразный композиционный биоматериал ПЛ/ГА с соответствующим соотношением фаз. На втором этапе, полученный порошок уплотняли / прессовали путем холодного и горячего прессования для получения блоков. Путем горячего прессования при температуре плавления полимера можно существенно изменять пористость композита, молекулярную массу и аморфные / кристаллические отношение. В работе Furukawa и его коллег [40, 41] предложен подход к получению композита ПЛ/ГА сверхвысокой прочности.

Подход к получению композиционного материала, основанный на прессовании, также был использован Ignjatovic и другими учеными [42] для получения широкого спектра различных ПЛ/ГА композитных биоматериалов с различной плотностью, пористостью, сжимающей прочностью и модулем упругости. Варьируя параметры горячего прессования, такие как температура, давление и время, могут быть получены композиты с заданным комплексом структурных и функциональных свойств. Можно сделать вывод, что подход, связанный с прессованием компонентов в твердом состоянии,

является наиболее перспективным для получения композитов с необходимым набором свойств.

Таким образом, анализ литературы показал что получение композитов на основе гидроксиапатита и полилактида является наиболее перспективным направлением. Выбор гидроксиапатита обусловлен близостью химического состава к составу кости; полилактида обусловлен биосовместимыми свойствами полимера. Смешение компонентов в твердом состоянии или в растворе с последующим прессованием позволит получить композиционные материалы с необходимым набором свойств, пористостью, биорезорбцией и т.д. Целью работы являлось получение композиционных материалов при вариации соотношения ПЛ/ГА и установление влияние их состава и структуры на физико-химические свойства и биорезорбцию.

В связи с данной целью были поставлены следующие задачи:

1) Получить композиционные материалы на основе ПЛ и ГА с массовым соотношением компонентов ПЛ/ГА: 90/10, 80/20, 70/30, 60/40 путем смешения компонентов и последующего прессования;

2) Исследовать элементный и фазовый состав композиционных материалов;

3) Оценить скорость формирования кальций-фосфатного слоя на поверхности композиционных материалов в модельном SBF растворе;

4) Исследовать физико-химические характеристики поверхности композитов (смачиваемость, шероховатость);

5) Изучить гидролиз молочной кислоты на ПЛ и на дополнительно полученных композитах в соотношениях 50/50 и 75/25.

2 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

2.1 Получение композиционных материалов

Приборы и реактивы

2.2 Методы исследования физико-химических свойств

3 РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Получены композиционные материалы путем смешения раствора ПЛ в хлороформе и порошка ГА, при массовом соотношении компонентов 90/10, 80/20, 70/30 и 60/40, соответственно.

Согласно данным ИК-спектроскопии и РФА установлено, что в композитах не происходит изменений кристаллографической структуры исходных компонентов (ПЛ и ГА); на спектрах присутствуют основные линии, характерные для исходных компонентов. Однако наблюдается уменьшение значения ОКР гидроксиапатита от 9 до 5 нм с уменьшением содержания полилактида в составе композитов.

Установлено, что все полученные образцы являются гидрофильными ($\Theta<90°$). С уменьшением содержания ПЛ в составе композитов образцы становятся более гидрофильными. С ростом содержания ПЛ в составе композиционных материалов наблюдается повышение поверхностного натяжения $\sigma_{тв/г}$ от 29,13 до 74,35 мДж/м^2.

Установлено, что наибольшей шероховатостью (R_a = (4,21±0,39) мкм) среди композиционных материалов обладает образец с массовым соотношением ПЛ/ГА 70/30.

Рассмотрен механизм роста кальций-фосфатного покрытия на поверхности композитов Исследование биорезорбции материалов в модельном SBF растворе показало, что при выдерживании образцов в растворе при 37 °С в течение 28 суток на поверхности композитов формируется новый кальций-фосфатный слой, что свидетельствует о возможной способности к остеоинтеграции. На поверхности чистого ГА и композита с массовым соотношением ПЛ/ГА 70/30 происходит активная адсорбция ионов Ca^{2+} и Mg^{2+} из SBF раствора в течение всего времени выдерживания подложек в растворе.

Рассмотрены процессы растворения ПЛ в составе композитов ПЛ/ГА 50/50 и ПЛ/ГА 75/25 в физиологическом растворе в течение 28 суток.

Установлено, что в сравнении с исходным материалом скорость гидролиза полилактида в составе композиционных материалов примерно в 7 раз выше. Введение ГА в материал позволяет контролировать скорость деградации композита и, соответственно, изделий на его основе.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Севастьянов В. И. Биосовместимые материалы / В. И. Севастьянов, М. П. Кирпичников. – М. : МИА, 2011. – 569 с.
2. Дженкинс М. Полимеры в биологии и медицине : пер. с англ. под ред. О. И. Киселевой. – М. : Научный мир, 2011. – 256 с.
3. Хэнч Л. Биоматериалы, искусственные органы и инжиниринг тканей / Л. Хэнч, Р. Джонс. – М. : Техносфера, 2007. – 304 с.
4. Синтез нанопорошков гидроксиапатита для медицинских применений / А. С. Фомин [и др.] // Перспективные материалы. – 2006. – № 2. – С. 51–54.
5. Баринов С. М. Биокерамика на основе фосфатов кальция / С. М. Баринов, В. С. Комлев. – М. : Наука, 2005. – 204 с.
6. Путляев В. И. Современные биокерамические материалы // Соросовский образовательный журнал. – 2004. – Т.8. – №1. – С. 44–50.
7. Ben-Nissan B. Advances in Calcium Phosphate Biomaterials / B. Ben-Nissan. – New York. : Springer, 2014. – P. 547.
8. Штильман М. И. Полимеры медико-биологического назначения / М. И. Штильман. – М. : ИКЦ «Академкнига», 2006. – 400 с.
9. Biomedical production of implants by additive electro-chemical and physical processes / Bartolo P. [et al.] // CIRP Annals – Manufacturing Technology. – 2012. – № 61. – P. 635–655.
10. Kasuga T. Preparation and mechanical properties of polylactic acid composites containing hydroxyapatite fibers / T. Kasuga, Y. Ota // Biomaterials. – 2001. – № 22. – P. 19–23.
11. Yu Q. Fabrication and formation mechanism of poly(L-lactic acid) ultrafine multi-porous hollow fiber by electrospinning / Q. Yu, Qin Y. // eXPRESS Polymer Letters. – 2013. – № 1. – P. 55–62.

12. Sun F. Various preparation methods of highly porous hydroxyapatite/polymer nanoscale biocomposites for bone regeneration / F. Sun, H. Zhou // Acta Biomaterialia. – 2011. – № 7. – P. 3813–3828.

13. In vitro degradation of hydroxyapatite nanoparticle-coated biodegradable microspheres / Fujii S. [et al.] // Polymer Degradation and Stability. – 2013. – № 98. – P. 377–386.

14. Peng F. In vitro cell performance on hydroxyapatite particles/poly(l-lactic acid) nanofibrous scaffolds with an excellent particle along nanofiber orientation / F. Peng, X. Yu, M. Wei // Acta Biomaterialia. – 2011. – № 7. – P. 2585–2592.

15. Nano-hydroxyapatite reinforced polyhydroxybutyrate composites: A comprehensive study on the structural and in vitro biological properties / Diao H. [et al.] // Material Science and Engineering C. – 2012. – № 32. – P. 1796–1801.

16. Kulinets I. Biomaterials and their applications in medicine // Regulatory Affairs for Biomaterials and Medical Devices / Edited by S. Amato, B. Ezzell. – Brookline : Woodhead Publishing, 2015. – P. 1–10.

17. Энциклопедия: в 3 т. / гл. ред. В. А. Кабанов. – М.: Советская энциклопедия, 1977.

18. Внутренний остеосинтез – костные имплантаты [Электронный ресурс]. / Медицина Израиля. – Электрон. дан. – Израиль, 2007. – URL: http://www.israelmedicine.ru/orthopedy/osteosynthesis/osteosynthesis-inner/ (дата обращения: 16.02.2016).

19. Строение костной ткани [Электронный ресурс]. – Электрон. дан. : Строение костной ткани, 2014. – URL: http://pro-analizy.ru/stroenie-kostnoj-tkani/ (дата обращения 12.02.2016)

20. Костные ткани [Электронный ресурс] / Гистология, цитология и эмбриология. – Электрон. дан. : Костные ткани, 2016. – URL: http://cytohistology.ru/tkani/soedinitelnye-tkani/skeletnye-tkani/kostnye-tkani/ (дата обращения: 16.02.2016).

21. Баринов С. М. Биокерамика на основе фосфатов кальция / Баринов С. М., Комлев В. С. – М. : Наука, 2005. – 204с.

22. Вересов А. Г. Химия неорганических биоматериалов на основе фосфатов кальция / А. Г. Вересов, В. И. Путляев, Ю. Д. Третьяков // Ж. Рос. хим. об-ва Д. И. Менделеева. – 2004.– № 4.– С. 52–64.

23. Леонова Л. А. Изучение процесса синтеза гидроксиапатита / Л. А. Леонова, Т. И. Гузеева, В. В. Гузеев // Химия в интересах устойчивого развития. – 2010. – № 18. – С. 107–110.

24. Золь-гель синтез на основе фосфата кальция / Химич Н.Н. [и др.] // Журн. прикладной химии. – 2010. – Т. 83, вып. 12. – С. 1965–1971.

25. Синтез нанопорошков гидроксиапатита для медицинских применений / Фомин А. С. [и др.] // Перспективные материалы. – 2006. – № 2. – С. 51–54.

26. Agrawal S. Use of Electrospinning Technique for Biomedical Applications / S. Agrawal, J. Wendorff, A. Greine // Polymer. – 2008. – N 49. – P. 5603–5621.

27. Nanofiber Technology: Designing the Next Generation of Tissue Engineering Scaffolds / Barnes C. [et al.] // Advanced Drug Delivery Reviews. – 2007. – N 59. – P. 1413–1433.

28. Bartolo P. Stereolithographic Processes // Stereolithography: Materials, Processes, Applications. – Springer, 2011. – P. 340.

29. Averyanova M. Manufacture of Co–Cr Dental Crowns and Bridges by Selective Laser Melting Technology / M. Averyanova, P. Bertrand, B. Verquin // Virtual and Physical Prototyping. – 2011. – N 6. – P. 179–185.

30. Gas Flow Effects on Selective Laser Melting (SLM) Manufacturing Performance / Ferrar B. [et al.] // Journal of Materials Processing Technology. – 2012. – N 212. – P. 355–364.

31. Аброян И. А. Физические основы электронной и ионнной технологии / И. А. Аброян, А. Н. Андронов, А. И. Титов. – М. : Высшая школа, 1984. – 320 с.

32. Evaluation of Titanium Alloy Fabricated Using Electron Beam Melting System for Dental Applications / Koike M. [et al.] // Journal of Materials Processing Technology. – 2011. – N 211. – P. 1400–1408.

33. U.S. Pat.5121329 United States. Apparatus Method for Creating Three-dimensional Objects [Electronic resource] / S. S. Crump. – Pub. date 1992.06.09.

34. Gronet P. Preformed Acrylic Cranial Implants Using Fused Deposition Modelling: A Clinical Report / P. Gronet, G. Waskewicz, C. Richardson // Journal of Prosthetic Dentistry. – 2003. – N 90. – Issue 5. – P. 429–433.

35. P. Tormala, S. Vainionpaa, P. Rokkanen, P. Helevirta, M. Pellinen, Surgical biocomposite material and a method for producing the material, 1993.

36. Evaluation of hydroxyapatite/ poly(L-lactide) composites: physic-chemical properties / C. Verheyen [et al.] // J. Mater. Sci.: Mater. – 1993. – N 4. – P. 58–65.

37. Shikinami Y. Bioresorbable devices made of forged composites of hydroxyapatite (HA) particles and poly-L-lactide (PLLA): part I. Basic characteristics / Y. Shikinami, M. Okuno // Biomaterials. – 1999. – N 20. – P. 859–877.

38. The designing of properties of calcium-hydroxyapatite/polylactide composite biomaterials by hot pressing / N. Ignjatovic [et al.] // Z. Metallkunde. – 2001. – N 92. – P. 145–149.

39. Structure and characteristics of the hot pressed hydroxyapatite/poly-L-lactide composite biomaterial / N. Ignjatovic [et al.] // Sci. Sint. – 2002. – N 34. – P. 79–93.

40. Biodegradation behavior of ultra-high- strength hydroxyapatite/poly(L-lactide) composite rods for internal fixation of bone fractures / T. Furukawa [et al.] // Biomaterials. – 2000. – N 21. – P. 889–898.

41. Histomor- phometic study on high-strength hydroxyapatite/polylactide composite rods for internal fixation of bone fractures / T. Furukawa [et al.] // J. Biomed. Mater. Res. – 2000. – N 50. – P. 410–419.

42. Synthesis and properties of hydroxyapatite/poly-L-lactide composite biomaterials / N. Ignjatovic [et al.] // Biomaterials. – 1999. – N 20. – P. 809–816.

43. Воскресенский П. И. Техника лабораторных работ. – М. : Химия, 1973. – 717 с.

44. Гордон А. Спутник химика : пер. с англ. / Е. Розенберг, С. Коппель. – М. : Мир, 1976. – 541 с.

45. Rasskazova L. Microwave synthesis of hydroxyapatite and physicochemical study of its properties / L. Rasskazova, N. Korotchenko, G. Zeer // Russ. J. Appl. Chem. – 2013. – V. 86. – № 5. – P. 691–695.

46. Лабораторные работы и задачи по коллоидной химии : под ред. Ю. Г. Фролова, А. С. Гродского. – М. : Химия, 1986. – 216 с.

47. Apatite-forming ability of sodium-containing titania gels in a simulated body fluid / Uchida M. [et al] // J. Am Ceram Soc. – 2001. – № 84. – P. 2969–2974.

48. X-ray photoelectron spectroscopy study on the process of apatite formation on a sodium silicate glass in simulated body fluid / Takadama H. [et al] // J. Am Ceram Soc. – 2002. – № 85. – P. 1933–1936.

49. Takadama H, Kim H. M, Kokubo T, Nakamura T. TEM-EDX study of the mechanism of bonelike apatite formation on bioactive titanium metal in simulated body fluid // J. Biomed Mater Res. – 2001. – № 57. – P. 441–448.

50. Накамото К. ИК-спектры и спектры КР неорганических и координационных соединений / К. Накамото. – М. : Мир, 1991. – 536 с.

51. Mechanism of stereocomplex formation between enantiomeric poly(lactide)s / Brizzolara D. [et al.] // Macromolecules. – 1996. – N 29. – P. 191–197.

52. Patterson A. L. The Scherrer Formula for X-Ray Particle Size Determination / A. L. Patterson // Phys. Rev. – 1939. – N 56. – P. 978.

53. Особенности оценки смачивания полимерных поверхностей / Миронюк А. В. [и др.] // Технологии органических и неорганических веществ. – 2014. – С. 23–26.

54. Обработка экспериментальных данных : [методические указания к лабораторным работам для студентов 1, 2 и 3-го курсов всех специальностей] / В. В. Курепин [и др.]. – СПб : Изд-во Санкт-Петербургского ун-та, 2003. – 57 с.

55. Шарло Г. Методы аналитической химии. Количественный анализ неорганических соединений / Г. Шарло. – М. : Химия, 1966. – 976 с.

56. Лурье Ю. Ю. Справочник по аналитической химии / Ю. Ю. Лурье. – М. : Альянс, 2007. – 447 с.

57. In vitro исследование магнетронных покрытий на основе кремний замещенного гидроксиапатита / Сурменева М. А. [и др.] // Поверхность. Рентгеновские, синхротронные и нейтронные исследования. – 2011. – № 12. – С. 81–87.

58. Transmission electron microscope observation of glass-ceramic A-W and apatite layer formed on its surface in a simulated body fluid / Ohtsuki C. [et al] // J Ceram Soc Japan. – 1995. – N 103. – P. 449–454.

59. Tanahashi M. Surface functional groups dependence on apatite formation on self-assembled monolayers in a simulated body fluid / M. Tanahashi, T. Matsuda // J Biomed Mater Res. – 1997. – N 34. – P. 305–315.

ОТЗЫВ
РУКОВОДИТЕЛЯ ВЫПУСКНОЙ РАБОТЫ БАКАЛАВРА

Тема выпускной работы бакалавра: Получение и свойства биоразлагаемых композиционных материалов на основе полилактида и гидроксиапатита
Автор Сюсюкина Владислава Александровна
(Ф.И.О.)
Факультет Химический
Кафедра высокомолекулярных соединений и нефтехимии
Направление Химия
Специализация Высокомолекулярные соединения и нефтехимия
Руководитель Курзина Ирина Александровна, профессор, д.ф-м.н.
(Ф.И.О., место работы, должность, ученое звание, степень)

Оценка соответствия требованиям Государственного Образовательного Стандарта подготовленности автора выпускной работы бакалавра

Требования к профессиональной подготовке	Соответствует	Не соответствует
Уметь собирать и анализировать литературу, формулировать и ставить задачи своей деятельности	+	
Знать и уметь использовать при выполнении работы экспериментальные методы, эффективно использовать учебно-научную аппаратуру	+	
Владеть современными методами анализа и интерпретации полученной научной информации	+	
Уметь формулировать объективные рекомендации по итогам проведенной работы	+	

Характеристика отношения студента к выполнению работы: содержание выпускной квалификационной работы свидетельствует о том, что автор глубоко и разносторонне изучила различные источники по заявленной проблеме. Работа выполнена согласно заданию, грамотно, компактно. Материал хорошо структурирован и изложен последовательно в соответствии с требованиями, предъявляемыми к выпускным квалификационным работам. Сюсюкина В. самостоятельно проводила синтез исходных компонентов и композиционных материалов с различным массовым соотношением компонентов, использованы современные физико-химические методы изучения образцов, обработаны и проанализированы результаты исследований.

Отмеченные достоинства: Сюсюкина Владислава проявила себя как трудолюбивая студентка, добросовестно выполняющая свою работу, стремящаяся к получению знаний, навыков и умений, необходимых в области химии. Ко всем заданиям своей выпускной работы относилась очень ответственно.

Отмеченные недостатки: нет

Заключение: проведен полный цикл синтеза с различным массовым соотношением компонентов. Получены новые востребованные материалы, которые могут быть весьма перспективными в области применения биомедицины.

Оценка руководителя: Сюсюкина Владислава заслуживает отличной оценки.

Руководитель ФИО _____ « 10 » июня 2016 г.
Курзина И.А.

Уважаемый пользователь! Обращаем ваше внимание, что система «Антиплагиат» отвечает на вопрос, является ли тот или иной фрагмент текста заимствованным или нет. Ответ на вопрос, является ли заимствованный фрагмент именно плагиатом, а не законной цитатой, система оставляет на ваше усмотрение.

Отчет о проверке № 1

ФИО: Сюсюкина Владислава
дата выгрузки: 20.06.2016 18:47:27
пользователь: vlada050594@mail.ru / ID: 3159945
отчет предоставлен сервисом «Антиплагиат»
на сайте http://www.antiplagiat.ru

Информация о документе

№ документа: 14
Имя исходного файла: Сюсюкина В.А. бакалаврская_2016.pdf
Размер текста: 990 кБ
Тип документа: Не указано
Символов в тексте: 86631
Слов в тексте: 10298
Число предложений: 535

Информация об отчете

Дата: Отчет от 20.06.2016 18:47:28 - Последний готовый отчет
Комментарии: не указано
Оценка оригинальности: 83.46%
Заимствования: 16.54%
Цитирование: 0%

Оригинальность: 83.46%
Заимствования: 16.54%
Цитирование: 0%

Источники

Доля в тексте	Источник	Ссылка	Дата	Найдено в
4.43%	[1] Общая характеристика и классификация группы соединительной ткани	http://diplomba.ru	01.01.2016	Модуль поиска Интернет
4.43%	[2] не указано	http://tryphonov.narod.ru	раньше 2011 года	Модуль поиска Интернет
4.43%	[3] Трифонов Е.В. Пневмапсихосоматология человека. Рус.-англ.-рус. энциклопедия, 15-е изд., 2012 = Tryphonov E.B. Human Pneumapsychosomatology. The Rus.-Engl.-Rus. Encyclopedia, 15th ed., 2012.	http://tryphonov.narod.ru	10.07.2012	Модуль поиска Интернет