

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации  
ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет  
им. М.К. Аммосова»  
Институт естественных наук  
Химическое отделение

**ГАТИЛОВА ДАЙАНА ОЛЕГОВНА**

**РАЗРАБОТКА БИОРАЗЛАГАЕМЫХ ШТИФТОВ НА ОСНОВЕ PLA И  
ГИДРОКСИАПАТИТА ДЛЯ РУБЧАТЫХ КОСТЕЙ**

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание степени магистра

Направление подготовки 04.04.01 Химия.

Химическое материаловедение

Якутск, 2021 г.

## Общая характеристика работы

**Актуальность.** Проблема переломов костей являлась актуальной для человечества и требовала решений на протяжении всего периода развития медицины. Кардинальные улучшения стали возможны с развитием хирургических методов лечения. Изучение материалов, используемых для изготовления фиксаторов, представляет собой важное направление в развитии травматологии и ортопедии. В медицинской практике встречаются проблемы с переломами костей, а также различные медицинские проблемы с титановыми штифтами:

- 1) травма трубчатых костей от общего количества травм составляет 56%;
- 2) ежегодная регистрация травм достигает 10 млн.;
- 3) летальный исход - 300 тыс. человек.

Биологическое разложение полимеров считается очень важным в области биомедицины по многим причинам. К примеру, биологическая деградация полимерного имплантата исключает необходимость в последующей хирургической операции по его извлечению, в отличие от других материалов, например, на основе титана. Помимо того, биоразлагаемый полимер в медицине дает огромный потенциал для разработки такого подхода, как соединение тканей, обеспечивая своеобразным каркасом, который может не только выдерживать механические нагрузки, но и предоставляет соответствующую поверхность для прикрепления и роста клеток. Он должен разлагаться с соответствующей скоростью, тем самым перераспределяя нагрузку на новую ткань.

В конечном продукте можно получить полностью биodeградируемый штифт, не требующий повторной операции по удалению штифта, с винтовыми креплениями и с особой формой в виде пористого каркасного заполнения. Наличие микро- и макро- пор с объемной пористостью штифта до 70%-80%, с содержанием гидроксиапатита кальция (ГАК). ГАК можно вводить в материал в количестве до 5-10%. Поры также необходимы для регулирования скорости разложения полимера. Штифт должен производиться по индивидуальным размерам кости, для беспрепятственного образования новых кровеносных сосудов. На рис. 1 приведены примерные эскизы биоразлагаемого штифта и схема его размещения и крепления в костномозговой канал ноги (Шушаков Н.В. патент RU 2671203).

К биосовместимым и биоразлагаемым полимерам относится полилактид (ПЛА), мономером которого является молочная кислота. В последние годы производство таких полимеров непрерывно растет и стремится по мере возможности заместить полимерные материалы, устойчивые к воздействию окружающей среды. Параллельно с развитием

производства ПЛА увеличивается количество работ по разработке имплантов и по получению штифтов для трубчатых костей на основе ПЛА.

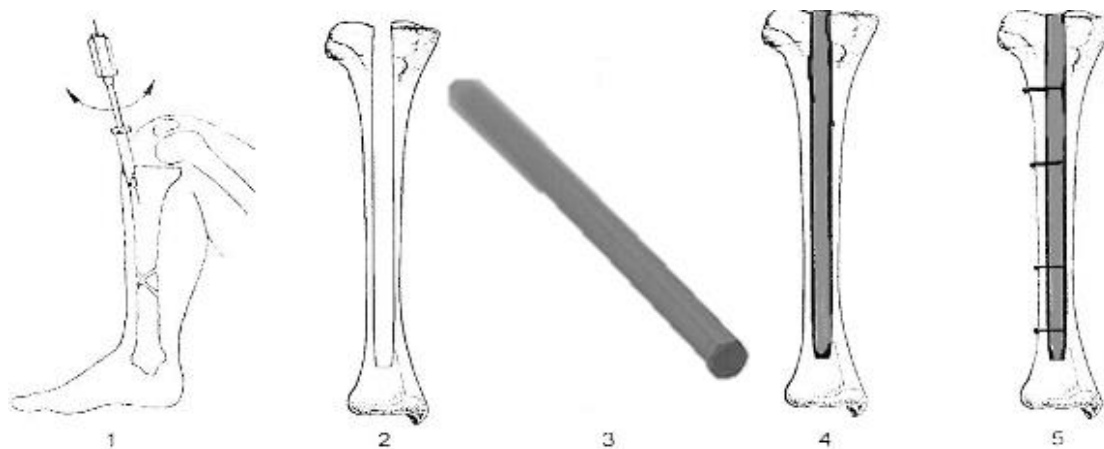


Рисунок 1 – Примерный эскиз биоразлагаемого штифта

1. Просверливание отверстия в костномозговой канал;
2. Обеспечение доступа в костномозговой канал;
3. Биоразлагаемый штифт;
4. Биоразлагаемый штифт введен в костномозговой канал;
5. Костные отломки фиксированы к штифту блокирующими винтами.

**Целью** данной работы является разработка нового биodeградируемого материала на основе полилактида, используемого в биотехнологическом производстве костных штифтов.

Для достижения поставленной цели необходимо было решить следующие **задачи**:

- 1) Анализ отечественных и зарубежных источников по тематике;
- 2) Создание рецептуры композитов на основе ПЛА и гидроксиапатита кальция (ГАК);
- 3) Освоение технологии получения и переработки изготовления филаментов из ПЛА и композитов на его основе методом экструзии;
- 4) Освоение технологии 3D печати для изготовления лабораторных образцов с разной степенью пористости из филаментов;
- 5) Физико-механические исследования свойств образцов в зависимости от степени пористости и наполнения;
- 6) Структурные исследования образцов методами ИК-спектроскопии, РЭМ, ДСК и АСМ;
- 7) Создание лабораторного образца биodeградируемого штифта на основе полилактида и гидроксиапатита кальция

### **Научная новизна и значимость полученных результатов.**

Создание биоразлагаемого, биосовместимого пористого материала на основе полилактида для закрепления и безопасного сращения трубчатых костей. Разработаны рецептуры для биоразлагаемых штифтов на основе ПЛА марки 4043D и гидроксиапатита кальция (ГАК).

**Достоверность полученных результатов** обеспечивается применением стандартных методов испытания ПЛА 4043D на современном оборудовании.

**Структура и объем работы.** Работа состоит из содержания, перечня условных обозначений, введения, 3 глав, заключения и использованной литературы. Работа изложена на 69 страницах, содержит 23 рисунка, 15 таблиц, 8 диаграмм.

### **Основное содержание работы**

**В первой главе** представлен материал по литературным источникам, рассмотрены характеристики титановых штифтов, биоразлагаемого материала ПЛА, подходящих по своим характеристикам к демпферным материалам. Приведены типы штифтов, рассмотрены ингредиенты и наполнители ПЛА смесей.

**Во второй главе** приведены объекты и методики экспериментальных исследований, технология получения композиционных материалов и ПЛА марки 4043D. Выбор ПЛА обоснован тем, что он обладает высокими физико-механическими свойствами, близкими по стойкости к механическим нагрузкам, которые обычно выдерживают кости человека. Кроме того, ПЛА отличается биоразлагаемостью в живых организмах. Другим достоинством полилактида является его получение из абсолютно полностью возобновляемых природных материалов. В процессе гидролиза полилактида образуется молочная кислота, поэтому, использование материалов на основе данного полимера не наносит вред живому организму и биосфере.

Объектами исследования служили ПЛА и композиты на его основе, содержащие в качестве наполнителя ГАК для разработки биоразлагаемых штифтов.

Методы исследования, использованные в данной работе приведены в таблице 1.

Таблица 1 - Методики экспериментальных исследований

Методы исследования	Измерительный прибор	Параметры
Физико-механическое	Универсальная испытательная машина Autograph «Shimadzu AGS – J» ГОСТ 11262-80 ГОСТ 4651-2014 (ISO 604:2002) ГОСТ 9550-81	-Предел прочности при растяжении; -Относительное удлинение при разрыве; -Предел прочности при сжатии -Модуль упругости растяжении -Модуль упругости при изгибе -Изгибающее напряжение -Определение плотности и пористости
Дифференциально сканирующая калориметрия	DSC 204 F1 Phoenix «NETZSCH» (погрешность не более +0,1%)	-Температура плавления -Энтальпия плавления
ИК-спектроскопия	ИК-спектрометрия с Фурье-преобразованием Varian 7000 FT-RT	Регистрация спектра и его интерпретация
Растровый электронный микроскоп	JEOL JSM-7800F (Япония)	Микрофотографии надмолекулярных структур
Рентгеноструктурный анализ	ARLX'TRA (Швейцария)	-Атомная структура вещества -Размер и форма вещества -Группа симметрии кристалла

На рисунке 2 приведена технологическая схема изготовления образцов.

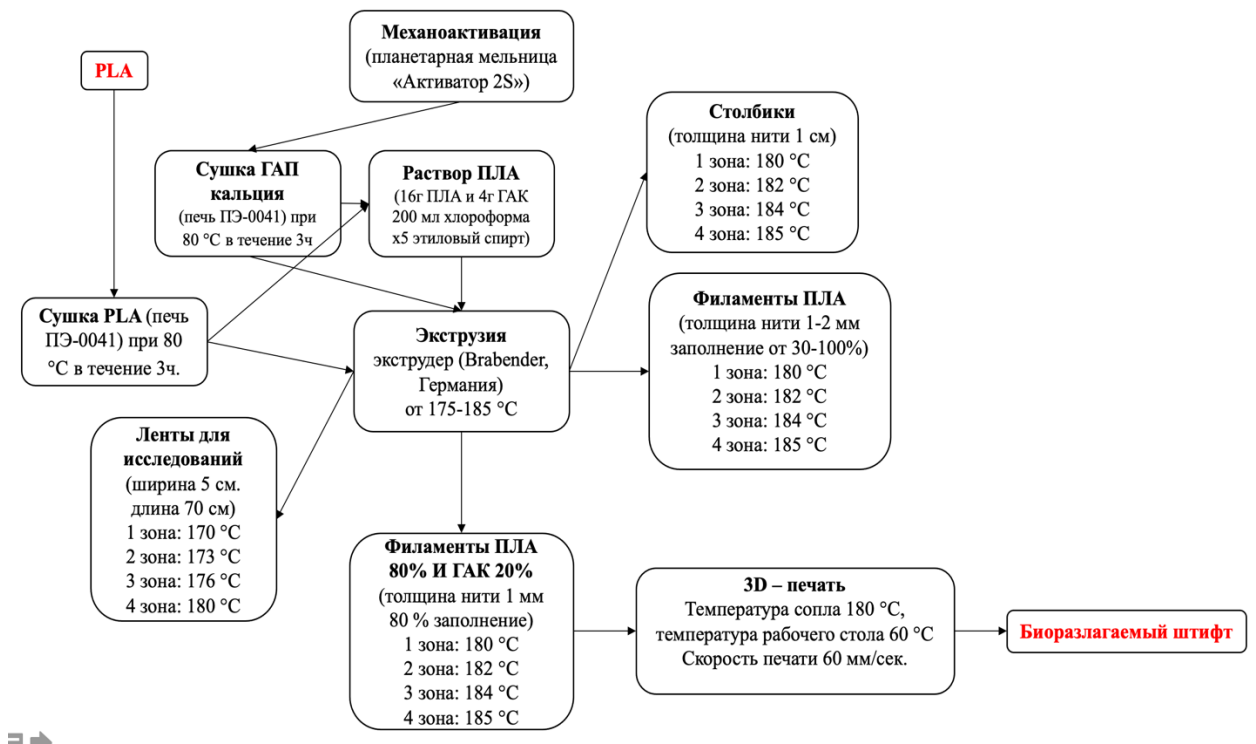


Рисунок 2 – Технологическая схема изготовления образцов

Композиты получали растворением полилактида в хлороформе и введением в полученный раствор предварительно механоактивированного гидроксиапатата кальция в соотношении 80 % мас. ПЛА: 20 мас.% ГАК.

Механоактивацию ГАК проводили в планетарной мельнице «Активатор 2S» (Россия) в течение 2 мин. (скорость максимальная - 2100 об/мин с агатовыми шарами при соотношении наполнителя к мелющим телам 1:40). Полученную смесь ПЛА и ГАК в хлороформе обрабатывали в ультразвуковой ванне с мощностью 40 кГц в течение 15-20 мин. Для получения осадка заливали спирт в объеме 100 мл. Полученный осадок сушили в печи ПЭ-0041 при 40 °C до постоянного объема.

Полученный твердый осадок измельчали и экструдировали для получения филаментов.

Образцы получали путем продавливания вязкого расплава ПЛА через формирующее отверстие головной части экструдера. Таким же способом получали кроме филаментов ленты толщиной 2 мм и прутки диаметром 6 мм. Из лент впоследствии вырезали лопатки, а из прутков - столбики для проведения физико-механических испытаний. Температурный режим экструдера составлял от 175-185 °C.

Из полученных филаментов также изготавливали образцы для физико-механических исследований с использованием 3D принтере.

Таблица 2 - Технические характеристики 3D принтера

Температура сопла	190 °С
Температура рабочего стола	40-60 °С
Скорость печати	60 мм/сек.
Диаметр филамента	0,1-0,2 мм
% заполнения	100-80-70-60-50-40-30

Таким образом, были получены следующие образцы для исследования:

- 1) образцы исходного полилактида, полученные экструдированием;
- 2) образцы исходного полилактида, полученные методом 3D печати;
- 3) образцы из композита на основе ПЛА и ГАК, полученные методом 3D печати.

**В третьей главе** приведены результаты исследования и их обсуждение. Наиболее эффективным методом повышения физико-химических свойств ПЛА является введение наполнителя. При этом можно регулировать пористость в зависимости от диаметра нитки.

Полилактид и его композиция с дисперсным содержанием наполнителя гидроксиапатита кальция на их основе является биоразлагаемым. Гидроксиапатит кальция замедляет скорость биоразложения и способствует формированию ткани. А также придает стабильность, твердость и функциональность.

Сначала определили пористость каждого компонента и исходя из этого выбрали будущий тип и степень пористости штифта (рисунок 3)

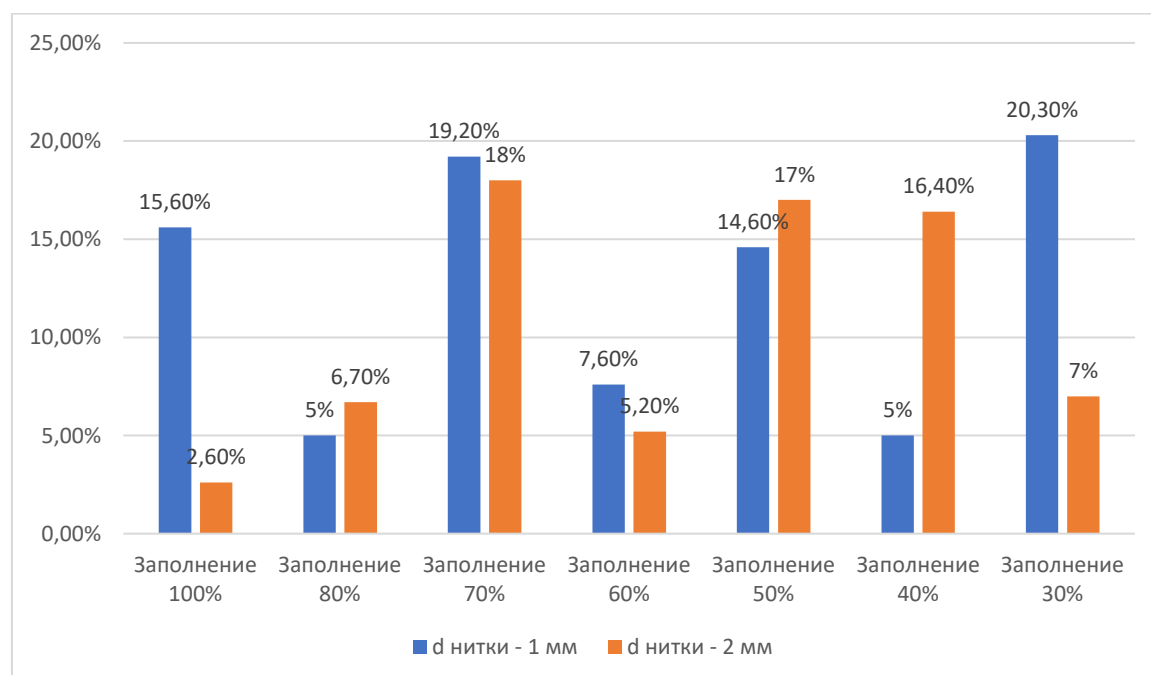


Рисунок 3 – Содержание пор в зависимости от заполнения диаметра нитки

В таблице 3 представлены результаты физико-механических свойств. Образец, напечатанный на 3D принтере с использованием филамента с диаметром 1 мм и заполненный на 80% со степенью пористости 5%, показал наиболее близкие к прототипу значения условной прочности.

Таблица 3 - Результаты исследования физико-механических характеристик образцов

Композит	$\Delta\varepsilon_{pp}$ , %	$\Delta\sigma_{pp}$ , МПа	E, МПа	$\sigma_{10\%}$ , МПа	$\sigma_{25\%}$ , МПа	$\sigma$ изг, МПа
Образцы из ПЛА, полученные методом экструзии						
<b>ПЛА</b>	<b>56,1</b>	<b>3,9</b>	<b>758,2</b>	<b>60,7</b>	<b>50,7</b>	<b>57,6</b>
Образцы из ПЛА, полученные методом 3D печати						
ПЛА 100% (1 мм)	43,3	4,5	693,5	69,5	60,8	38,7
ПЛА 100% (2мм)	43,4	4,5	693,5	62,1	60,8	39,3
<b>ПЛА 80% (1мм)</b>	<b>51,2</b>	<b>4,8</b>	<b>837,5</b>	<b>74,3</b>	<b>58,1</b>	<b>56,3</b>
PLA 80% (2мм)	51,6	5,2	737,9	63,6	56,6	55,5
PLA 70% (1мм)	55,7	4,7	578,8	-	-	-
PLA 70% (2мм)	49,3	4,9	732,3	-	-	-
PLA 60% (1мм)	55,3	5,6	512,8	62,5	55,7	50,1
PLA 60% (2мм)	52,3	5,3	972,8	51,8	45,8	33,2
PLA 50% (1мм)	52,7	4,6	842,5	-	-	-
PLA 50% (2мм)	52,9	5,5	791,2	-	-	-
PLA 40% (1мм)	50,0	5,3	699,5	58,6	50,7	-
PLA 40% (2мм)	57,6	6,3	1058,6	47,9	43,7	-
PLA 30% (1мм)	62,7	5	819,8	-	-	-
PLA 30% (2мм)	55,0	5,0	826,7	-	-	-
Образцы композита на основе филамента с выбранными параметрами						
<b>PLA + 20 масс.% Ca<sub>10</sub>(PO<sub>4</sub>)<sub>6</sub>(OH)<sub>2</sub></b>	<b>42,2</b>	<b>3,2</b>	<b>1118,0</b>	<b>62,2</b>	<b>67,8</b>	<b>40,2</b>

Примечание:

1.  $\Delta\varepsilon_{pp}$  - относительное удлинение при разрыве, %;
2.  $\Delta\sigma_{pp}$  - предел прочности при растяжении, МПа;
3. E - модуль упругости, МПа;
4.  $\sigma_{10\%}$  - Предел прочности при деформации и сжатии, МПа;
5.  $\sigma_{25\%}$  - Предел прочности при деформации и сжатии, МПа;



6.  $\sigma$  25% - Изгибающее напряжение, МПа.

Сравнительный анализ выявил, что:

- 1) физико-химические характеристики образца исходного ПЛА, полученного методом экструзии соответствуют справочным данным;
- 2) по результатам физико-механических исследований образец, полученный методом 3D-печати из филамента на основе исходного ПЛА с диаметром 1 мм и заполненный на 80% со степенью пористости 5%, имеет оптимальные характеристики, поэтому в качестве основы для композита были выбраны эти параметры филамента;
- 3) введение 20 мас. % гидроксиапатита в ПЛА с выбранными параметрами 3D-печати привело к повышению модуля упругости на 33%, предела прочности при 25% деформации - на 16%.

Для установления процессов, протекающих в образце при повышении температуры, образцы пленки ПЛА и композита на его основе исследовали методом ДСК.

На термограммах ДСК пленки исходного ПЛА видно несколько пиков, которые полностью совпадают с литературными данными: два эндотермических пика, первый - в области 60 °С, соответствующий процессу стеклования, и второй - в области от 145 до 160 °С, соответствующий плавлению, а также один небольшой экзотермический пик кристаллизации в области от 100 до 140 °С.

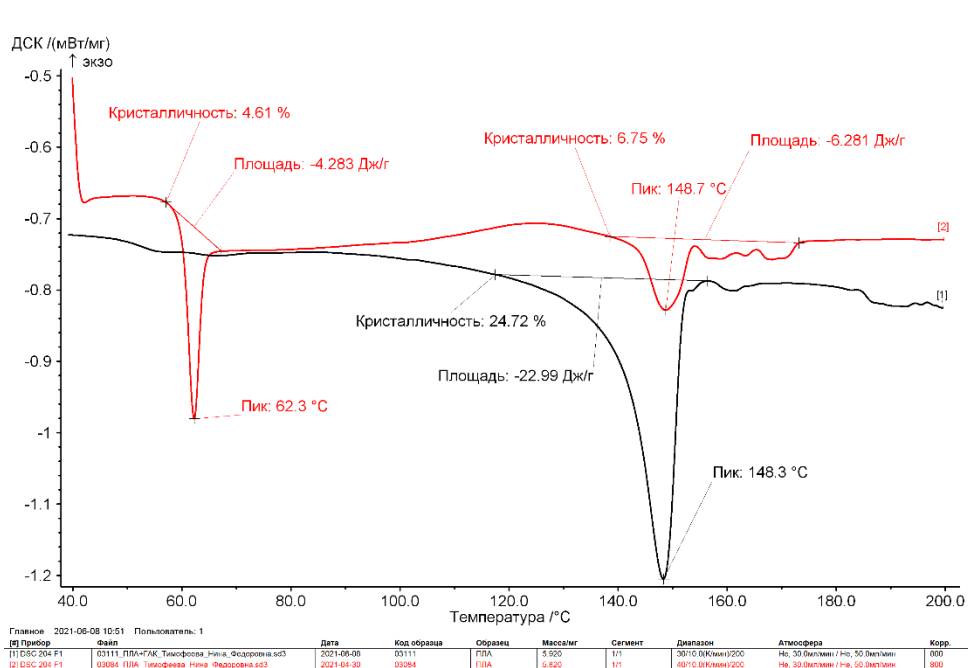


Рисунок 4 – Сравнительная кривая ДСК ПЛА и ПЛА ГАК

Термограмма пленки композита имеет один эндотермический пик плавления, при этом температура начала плавления и пик плавления смещены в область более низких температур. Следует отметить, что на данной кривой термограммы процесс стеклования зафиксирован в виде типичного перегиба, температура которого также сместилась в область более низких температур. Степень кристалличности при этом повысилась до 24 % по сравнению со степенью кристалличности исходного ПЛА.

ИК-спектры ПЛА пленки представлены на рис. 5-6. Все ИК-спектры исходного ПЛА фиксируют фрагменты полилактида и полностью совпадают с литературными данными.

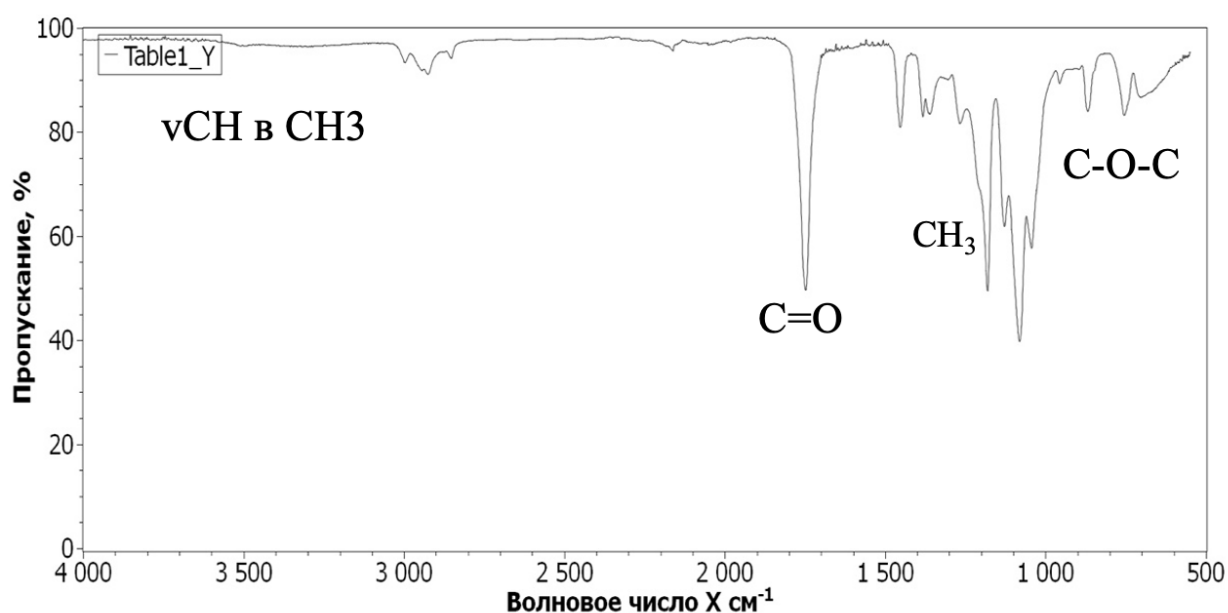


Рисунок 5 – ИК-спектры пленки ПЛА

Таблица 4 - Характеристики ПЛА обнаруженные на ИК-спектре

Диапазон частот, см <sup>-1</sup>	Отнесение
3000, 3800	Валентные симметричные и асимметричные колебания νСН и СН <sub>3</sub> группе
1730	Валентные колебания карбональной группы С=О
1520, 1665	СН <sub>3</sub> деформационные колебания
900, 1050-1150	Валентные симметричные и асимметричные колебания в С-О-С группе

На рисунке 6 показаны ИК-спектры гидроксиапатита кальция.

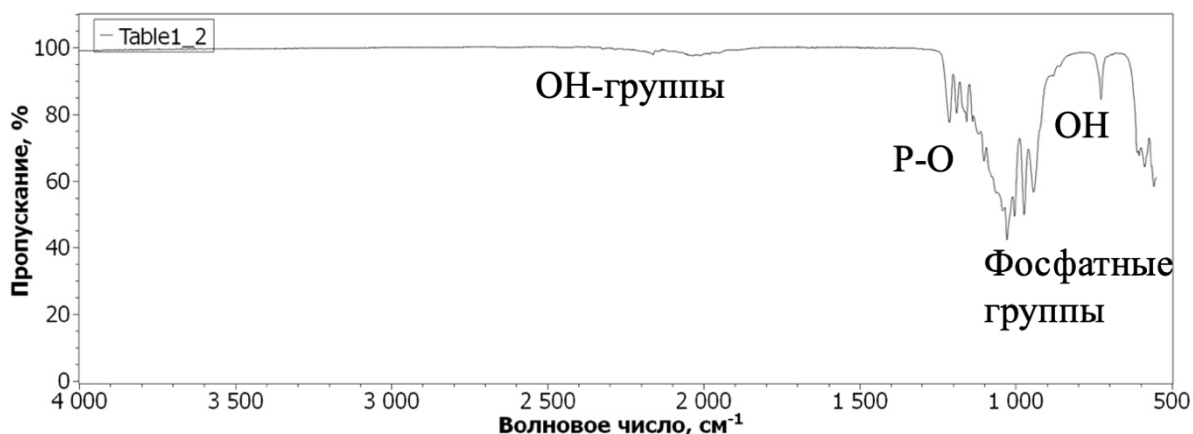


Рисунок 6 – ИК-спектры ГАП кальция

Спектры, наблюдаемые в области  $2600\text{ см}^{-1}$ , соответствует валентным колебаниям ОН-группы. Полосы поглощения с волновыми числами  $1650, 1000, 900\text{ см}^{-1}$  относятся к колебаниям связей Р-О в ГАК, а полоса при  $700\text{ см}^{-1}$  – деформационному колебанию группы ОН в ГАК. Полосы поглощения с волновыми числами  $610, 500\text{ см}^{-1}$  соответствует деформационным колебаниям фосфатной группы.

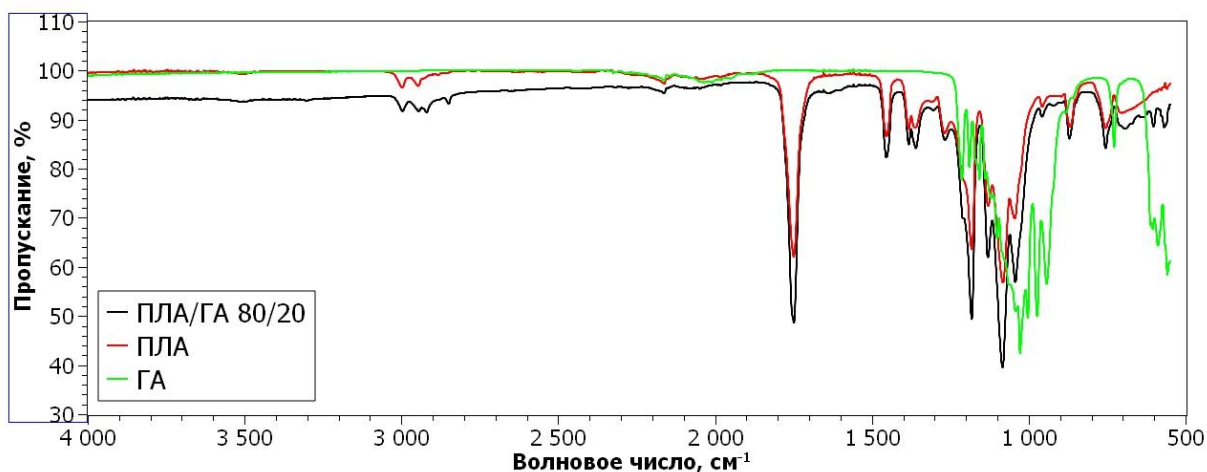


Рисунок 7 - ИК-спектр ПЛА и ГАК

На ИК-спектрах композитов на основе ПЛА, содержащего 20 мас.% ГАК, не зафиксировано появления новых пиков.

На рисунке 9 приведены микрофотографии хрупких сколов экструдированных образцов исходного ПЛА и композитов с наполнителем ГАК, полученные методом РЭМ при увеличении от 150 до 10000.

Рисунок 8 - Исходный ПЛА		
а) увеличение микроскопа x500	б) увеличение микроскопа x1000	в) увеличение микроскопа x3000

Рисунок 9 - ПЛА, модифицированный гидроксиапатитом кальция		
а) увеличение микроскопа x1000	б) увеличение микроскопа x3000	в) увеличение микроскопа x10000

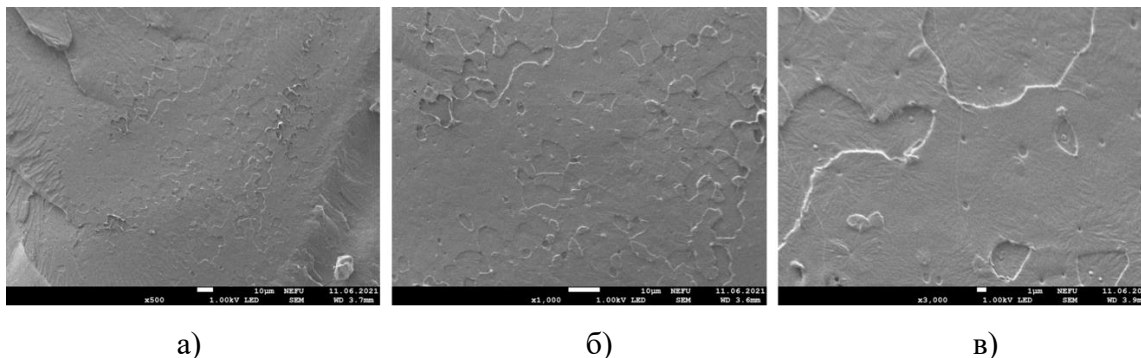


Рисунок 8 – исходный ПЛА

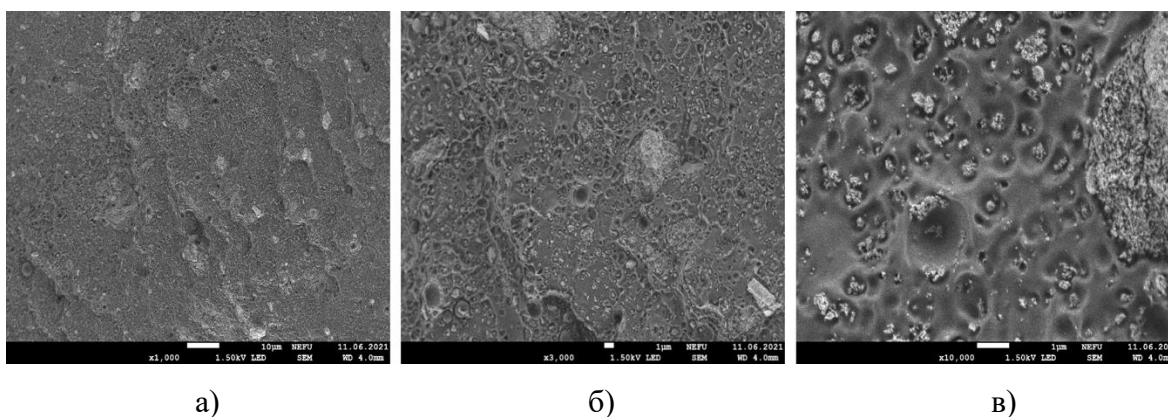


Рисунок 9 - ПЛА, модифицированный гидроксиапатитом кальция

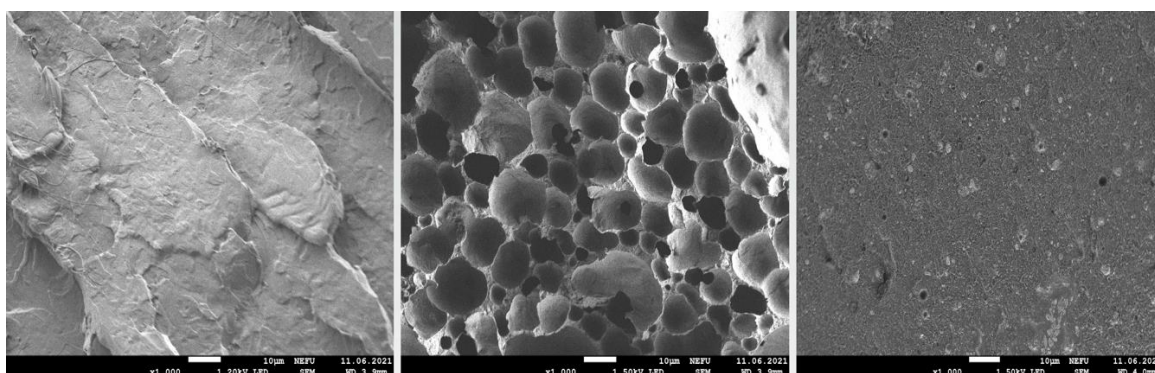


Рисунок 10 – микрофотография композитов при увеличении на 1000: а) структура филамента из ПЛА; б) структура полученных гранул из раствора ПЛА и ГАК в хлороформе; в) ПЛА, модифицированный гидроксиапатитом кальция

На микрофотографиях исходного ПЛА заметны структурные формирования, в которых ламели расходятся в виде лучей из центров, которыми служат, по всей видимости, пузырьки или зародышеобразователи. На микрофотографиях композитов видно, что наполнители плохо смачиваются полилактидом и поэтому частицы ГАК находятся как бы

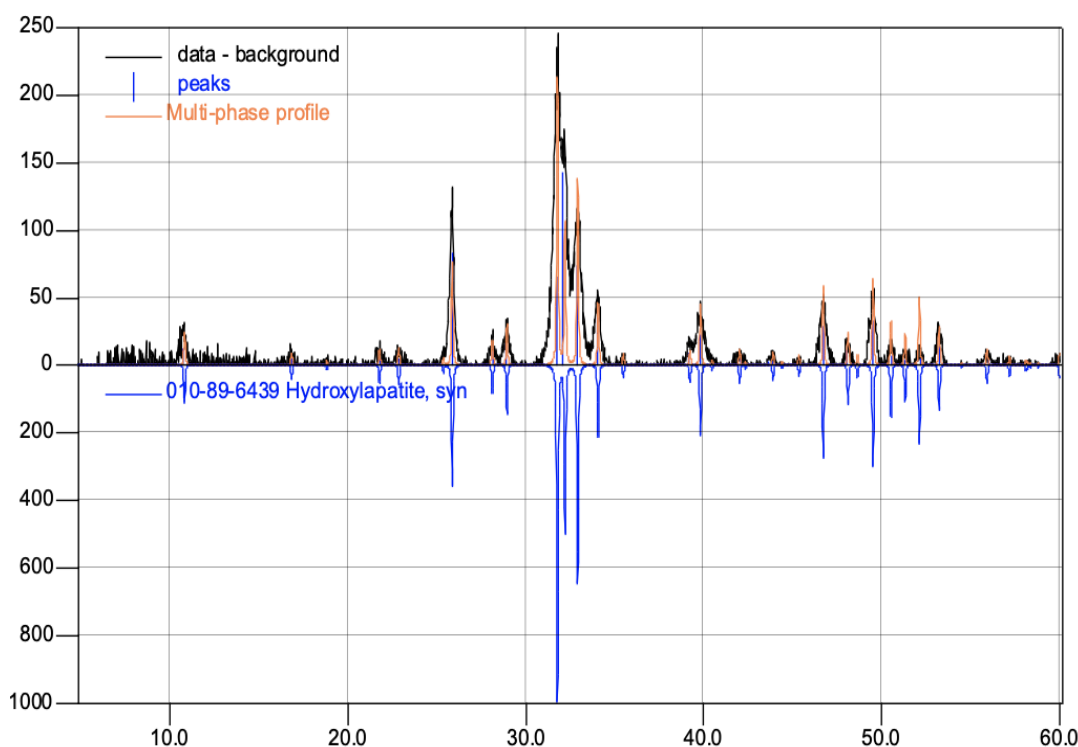
в пузыре ПЛА. Кроме того, четко видна агломерация порошка наполнителя. За счет этих факторов и произошло снижение прочности материала при разрыве. Поэтому в последующем следует уделить внимание на оптимизацию технологии совмещения ПЛА и ГАК для улучшения их взаимодействия на границе раздела фаз.

На микрофотографиях композитов, полученных методом растворения до экструдирования, структура полученного композита пористая, но при получении филаментов методом экструдирования пористость композита заметно уменьшилась.

Для определения качества гидроксиапатита кальция был проведен рентгеноструктурный анализ. Из данных пиков следует отметить, что изученный гидроксиапатит соответствует заявленному.

Таблица 15 - Характеристики гидроксиапатита кальция

Формула	$\text{Ca}_{10.132}(\text{PO}_4)_{5.958}(\text{OH})_{3.258}$
% рисунка	62
Количество пиков	43
Совпадающие пики	23
Пиковый сдвиг	0
Масштаб	0,60
Кристалличность	1,04
Концентрация	1



## Рисунок 12 – Рентгенодифрактограммы ГАК

Для оценки скорости биodeградации ПЛА гранулы оперативным путем помещали в брюшинную область лабораторных крыс. На микрофотографиях, приведенных на рисунке 14 можно увидеть, как изменились оболочки гранулы PLA, которые находились в течение месяца в среде живого организма.

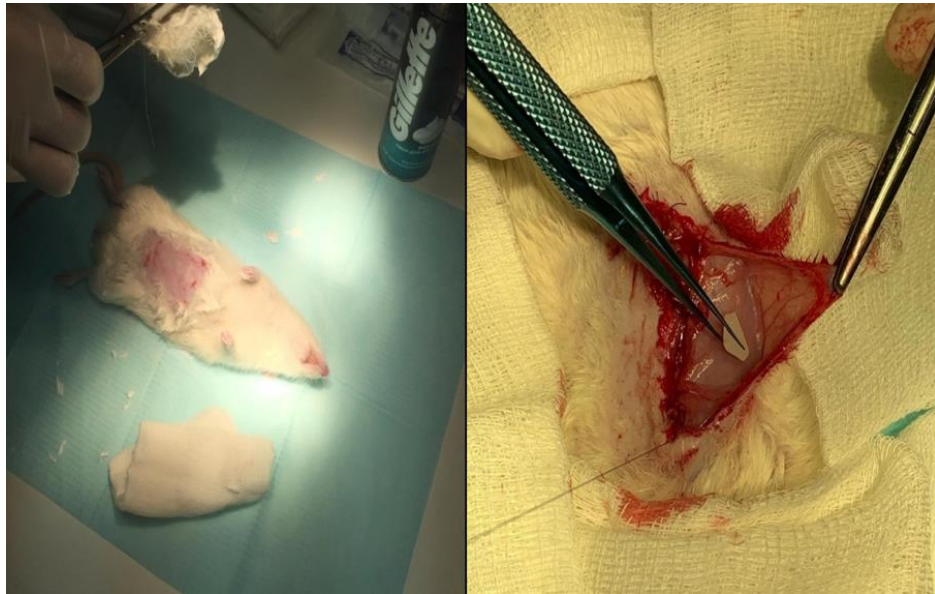


Рисунок 13 – Введение гидроксиапатита кальция

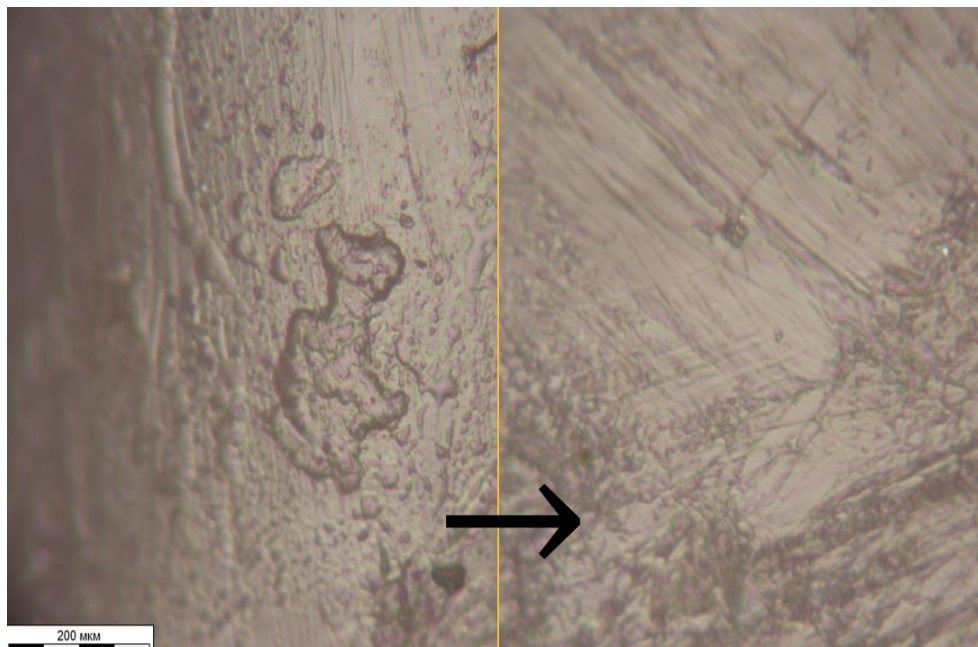


Рисунок 14 – Изменение на поверхности гранулы ПЛА спустя месяц после нахождения в среде живого организма

## Заключение

На основании проведенных экспериментальных исследований на основе ПЛА, можно сделать следующие выводы:

1. В ходе работы исследованы 16 вариантов образцов на основе ПЛА, отличающиеся методом получения, степенью пористости и содержанием наполнителя. Установлена оптимальная пористость материала, получаемого методом 3D-печати по критериям сохранения высоких физико-механических характеристик.

2. В результате выявленной оптимальной пористости разработан композит на основе ПЛА и ГАК, который отличается повышенными модулем упругости и прочностью на сжатие при установленной 25 % деформации.

3. ДСК исследование показало, что степень кристалличности композита на основе ПЛА и ГАК повысилась до 24 % по сравнению со степенью кристалличности исходного ПЛА. Зафиксировано, что при введении гидроксиапатита в ПЛА температуры стеклования и плавления смещены в область более низких температур.

4. ИК-спектры ПЛА пленки фиксируют фрагменты полилактида и полностью совпадают с литературными данными. У полученного композита на основе ПЛА с 20 мас.% содержанием ГАК ИК-спектры показывают, что новых связей не обнаружено, получена механическая смесь.

5. Из микрофотографий, полученных методом РЭМ выявлено, что гидроксиапатит кальция плохо смачивается полилактидом. Кроме того, четко видна агломерация порошка наполнителя. За счет этих факторов и произошло снижение прочности материала при разрыве. Следовательно, необходимо улучшение технологии совмещения наполнителя с ПЛА для достижения оптимального адгезионного взаимодействия на границе раздела фаз.

6. Зафиксировано начало биодegradации гранулы ПЛА, находившейся в живом организме в течение месяца, что в будущем позволит контролировать скорость биодegradации композита в зависимости от размера и пористости штифта.