

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **201900311** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2019.11.29

(22) Дата подачи заявки
2017.12.11

(51) Int. Cl. *A61L 27/46* (2006.01)
C08L 67/04 (2006.01)
C08K 3/32 (2006.01)
B33Y 70/00 (2015.01)

(54) ПОЛИМЕРНЫЙ КОМПОЗИТ С ЭФФЕКТОМ ПАМЯТИ ФОРМЫ ДЛЯ 3D-ПЕЧАТИ МЕДИЦИНСКИХ ИЗДЕЛИЙ

(31) 2016149740

(32) 2016.12.19

(33) RU

(86) PCT/RU2017/000929

(87) WO 2018/117907 2018.06.28

(71) Заявитель:
**ФЕДЕРАЛЬНОЕ
ГОСУДАРСТВЕННОЕ
АВТОНОМНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО
ОБРАЗОВАНИЯ
"НАЦИОНАЛЬНЫЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ "МИСиС" (RU)**

(72) Изобретатель:
**Сенатов Федор Святославович, Няза
Кирилл Вячеславович, Чердынцев
Виктор Викторович, Калошкин
Сергей Дмитриевич (RU), Эстрин
Юрий Захарович (AU)**

(57) Изобретение относится к композиционному материалу медицинского назначения на основе термопластичного полимера с добавлением биоактивного керамического компонента, обладающему эффектом памяти формы, в котором "жесткая" фаза представлена кристаллической фазой полимерной матрицы, химическими и физическими сшивками и биоактивным компонентом, а "мягкая фаза" представлена аморфной фазой полимерной матрицы и пластификатором. Предложенный композиционный материал имеет в качестве полимерной матрицы биорезорбируемый полилактид, а в качестве биоактивного наполнителя - гидроксиапатит со средним размером частиц от 100 до 1000 нм. Степень наполнения гидроксиапатитом - от 15 до 35 мас.%. Для снижения температуры активации эффекта памяти формы композиционный материал содержит пластификатор - полиэтиленгликоль - от 4,6 до 15 мас.%. Для стабилизации механических свойств композиционный материал имеет сшитую структуру. Сшитая структура полимера и наличие дополнительной "жесткой" фиксированной фазы - наночастиц гидроксиапатита - приводят к развитию возвращающих напряжений 3 МПа при восстановлении формы 98%. При этом за счет введения полиэтиленгликоля снижается температура стеклования материала, играющая роль температуры активации эффекта памяти формы. Активация эффекта памяти формы происходит в диапазоне температур от 35 до 45°C. Модуль Юнга на растяжение и на сжатие полимерного композита составляет 4 и 11 ГПа соответственно. Расплав полимерного композита имеет повышенную вязкость при температуре выше температуры плавления (170°C), что обеспечивает повышение точности послойного наплавления при формировании медицинских изделий методом 3D-печати. Технический результат заявляемого изобретения заключается в создании полимерного композита, который можно использовать для изготовления изделий медицинского назначения с эффектом памяти формы методом послойной 3D-печати.

A1

201900311

201900311

A1

Полимерный композит с эффектом памяти формы для 3D-печати медицинских изделий

Полимеры с памятью формы имеют ряд преимуществ перед металлическими сплавами с памятью формы благодаря гораздо большим восстанавливаемым деформациям. Начальная форма изделия из полимера с памятью формы может быть преобразована во временную форму путем деформации при фиксированной температуре ниже температуры перехода (активации эффекта памяти формы), которой может являться температура стеклования T_g или температура плавления T_m , когда подвижность сегментов полимерной цепи ограничена.

Для наличия эффекта памяти формы в полимере должны существовать «жесткая» фиксированная фаза и «мягкая» деформируемая фаза. Движущей силой для восстановления формы является изменение подвижности полимерной цепи и трансформации из более упорядоченной временной конфигурации после деформации в более термодинамически выгодную конфигурацию с более высокой энтропией и более низкой внутренней энергией. Такое преобразование может быть активировано с помощью внешней стимуляции под воздействием тепла, электрического или магнитного поля, света, влажности и т.д. Наиболее распространенной и удобной температурой активации эффекта памяти формы с точки зрения практического применения является температура стеклования T_g , которая характеризуется увеличением подвижности сегментов цепи, в результате чего осуществляется восстановление формы.

Эффект памяти формы в медицинских изделиях может иметь потенциальное применение в самоустанавливающихся и самофиксирующихся костных имплантатах.

Полилактид (ПЛА) является термопластичным полимером, который представляет особый интерес с точки зрения применения в костных имплантатах из-за его высокого модуля упругости и относительно низкой

температуры стеклования T_g и возможности использования его в 3D-печати. Физические зацепления длинных цепей ПЛА могут выступать в качестве «жесткой» фазы, в то время как полимерные цепи между зацеплениями могут быть растянуты в процессе деформации во временную форму. Свойства ПЛА, такие как возвращающее напряжение и восстанавливаемая деформации, могут быть улучшены за счет создания поперечных связей, добавления дисперсных высокомолекулярных неорганических частиц, которые могут выступать в качестве дополнительной «жесткой» фазы. С этой точки зрения, кальцийфосфатные частицы представляют особый интерес для реконструкции костной ткани.

Изобретение относится к композиционному материалу медицинского назначения на основе термопластичного полимера с добавлением биоактивного керамического компонента, обладающего эффектом памяти формы, который можно использовать для формирования изделий медицинского назначения в ходе 3D-печати методом послойного наплавления нитей (Fused Filament Fabrication, FFF).

Известно изобретение (US 2013/0030122 A1 «Elastomers crosslinked by polylactic acid»), представляющее собой метод создания полимерных композиций на основе сшитого L-полилактида или D-полилактида.

Недостатком упомянутого изобретения является то, что температура стеклования $T_g = -26\text{ }^{\circ}\text{C}$ и температура плавления $T_m = 224\text{ }^{\circ}\text{C}$ полимерного композита, которые могли бы являться температурами активации эффекта памяти формы, не близки к температуре человеческого тела.

Известно изобретение (WO 2015110981 A1 «Use of polylactide and method of manufacturing a heat sealed paper or board container or package»), представляющее собой метод создания полимерных композитов на основе полилактида и полибутиленсукцината (PBS) с добавлением полифункционального сшивающего агента, такого как триалкилсилил изоцианурат (TAIC).

Недостатком упомянутого изобретения является то, что данный полимерный композит не проявляет эффекта памяти формы.

Известно изобретение (US 20150123314 A1 «Process for the manufacture of shape memory polymer material»), представляющее собой метод получения полимерного материала с эффектом памяти формы. Материал производится из биорезорбируемого полимера (полилактид, полигликолид, поликапролактон, полидиоксанон, полиуретан, полиакрилат, полиметилметакрилат, полибутилметакрилат или полиэфирэфиракетон), биокерамики (фосфат кальция, трикальцийфосфат, гидроксиапатит, карбонат кальция, сульфат кальция, биостекло или гликолид), а также полиэтиленгликоля.

Недостатком упомянутого изобретения является неполное восстановление формы (90% в оптимальном режиме).

Известно изобретение (WO 2013050775 A1 «Medical devices containing shape memory polymer compositions»), представляющее собой медицинское устройство из полимерного материала с эффектом памяти формы. Полимерный материал производится из биорезорбируемого полимера: (полилактид, полигликолид, поликапролактон, полидиоксанон, полиуретан, полиакрилат, полиметилметакрилат, полибутилметакрилат или полиэфирэфиракетон), а также пластификтора (полиэтиленгликоля).

Недостатком упомянутого изобретения является отсутствие сшитой структуры и фиксированной жесткой фазы, которая обеспечивала бы возвращающие напряжения, большие, чем в чистом ненаполненном полилактиде.

Известны изобретения (US 2011/0144751 A1 «Multimodal shape memory polymers», US 9308293 B2 «Multimodal shape memory polymers»), представляющие собой полимерный композит на основе двух полимеров с разной молекулярной массой и кальцийфосфатной керамикой.

Недостатком упомянутых изобретений является то, что температура стеклования T_g полимерного композита, которая могла бы являться

температурой активации эффекта памяти формы, не близка к температуре человеческого тела. Также в композите отсутствует сшитая структура, обеспечивающая механическую жесткость.

Известно изобретение (US 2014/0236226 A1 «Tailored polymers», US 2015/0073476 A1), представляющее собой полимерный композит на основе полилактида и водорастворимого пластификатора.

Недостатком упомянутого изобретения является неполное (90% в оптимальном режиме) и медленное (в течение 24 ч) восстановление формы, а также отсутствие биоактивного компонента (кальцийфосфатной керамики).

Известно изобретение (US 2015/0073476 A1 «Shape memory polymer compositions»), представляющее собой полимерный композит на основе полилактида.

Недостатком упомянутого изобретения является неполное (до 90%) и медленное (в течение > 24 ч) восстановление формы.

У всех вышеперечисленных изобретений также отсутствует возможность использования их для послойной 3D-печати медицинских изделий.

Прототипом является изобретение (Патент RU №2215542 «Биоразлагающиеся полимеры, способные к восстановлению формы»), представляющее собой биоразлагаемые и биосовместимые полимерные композиции с памятью формы для применения в изделиях медицинского назначения и в качестве носителей терапевтических или диагностических агентов.

Недостатком упомянутого изобретения является отсутствие биоактивного компонента – кальцийфосфатной керамики, отсутствием возможности обеспечения послойного наплавления при формировании медицинских изделий методом 3D-печати. Еще одним недостатком являются невысокие механические свойства (модуль упругости менее 100 МПа, предел прочности менее 20 МПа).

Технический результат заявляемого изобретения заключается в создании полимерного композита, который можно использовать для формирования методом послойной 3D-печати изделий медицинского назначения с эффектом памяти формы, отличающегося:

- возможностью использования для послойной 3D-печати медицинских изделий,
- сшитой структурой для сохранения механических свойств,
- температурой активации эффекта памяти формы от 35 до 45 °С,
- наличием биоактивного компонента с размером частиц от 100 до 1000 нм,
- наличием возвращающих напряжений 3МПа при восстановлении формы на уровне 98 % при активации эффекта памяти формы,
- высокими механическими свойствами на растяжение: модуль Юнга 4 ГПа, предел прочности 43 МПа.
- высокими механическими свойствами на сжатие: модуль Юнга 11 ГПа, предел прочности 96 МПа.

Технический результат достигается следующим образом: формируется композиционный материал на основе термопластичного полимера с добавлением биоактивного керамического компонента, обладающего эффектом памяти формы, в котором «жесткая» фаза представлена кристаллической фазой полимерной матрицы, химическими и физическими сшивками и биоактивным компонентом, а «мягкая фаза» представлена аморфной фазой полимерной матрицы и пластификатором.

В предлагаемом в данной заявке изобретении композиционный материал имеет в качестве полимерной матрицы биорезорбируемый полилактид, а в качестве биоактивного наполнителя – гидроксиапатит со средним размером частиц от 100 до 1000 нм. Степень наполнения гидроксиапатитом – от 15 до 35 масс. %. Для снижения температуры активации эффекта памяти формы композиционный материал содержит пластификатор – полиэтиленгликоль – от 5 до 15 масс. %.

Для стабилизации механических свойств композиционный материал имеет сшитую структуру. Сшитая структура полимера и наличие жесткой фиксированной фазы – наночастиц гидроксиапатита – приводят к развитию возвращающих напряжений величиной в 3 МПа при 98-процентном восстановлении формы. При этом, за счет введения пластификатора – полиэтиленгликоля – снижается температура стеклования материала, играющая роль температуры активации эффекта памяти формы. Активация эффекта памяти формы происходит в диапазоне температур от 35 до 45 °С. Модуль Юнга на растяжение и на сжатие полимерного композита составляет 4 ГПа и 11 ГПа, соответственно. Расплав полимерного композита имеет повышенную вязкость при температуре выше температуры плавления (170 °С) для обеспечения повышения точности послойного наплавления при изготовлении медицинских изделий методом 3D-печати.

Содержание полилактида в композите полилактид от 80 до 47 % масс. нужно для наличия одновременно «мягкой» и «жесткой» фазы с оптимальным содержанием дополнительных вводимых компонентов. При добавлении пластификатора (полиэтиленгликоль, ПЭГ) более 15% масс. прочность и модуль упругости композиционного материала снижаются ниже 40 МПа и 4 ГПа, соответственно. При добавлении же менее 4,6 % масс. не достигается эффект пластификации, температура активации эффекта памяти формы становится выше 45-50 °С. При добавлении частиц гидроксиапатита (ГАП) менее 15 % масс. не обеспечивается биоактивность материала, а также содержание «жесткой» фазы становится слишком малым, чтобы обеспечить развитие возвращающих напряжений более 1,5 МПа и восстановлении формы более 95%. Слишком же высокое содержание ГАП (более 35 % масс.) приводит к повышенной хрупкости композиционного материала. Введение химического агента для сшивки в количестве менее 0,4% масс. приводит к незначительной сшивке структуры и не создает «жесткую» фазу для реализации эффекта памяти формы при нагреве выше температуры активации. Введение же более 3% масс. химического агента для сшивки

приводит к формированию излишне жесткой структуры с температурой стеклования выше 45 °С. Такой композит с излишне сшитой структурой не может быть использован для послойной 3D-печати.

Возможность промышленной применимости предлагаемого полимерного композита и его использования в медицине подтверждается следующим примером реализации.

Изобретение поясняется чертежом, где на фиг.1 показан пример кривой дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) для полимерного композита с содержанием полиэтиленгликоля (ПЭГ) 8 % масс. Первое фазовое превращение происходит при температуре стеклования материала – 40.9 °С, т.е. температура активации эффекта памяти формы снижена до температуры, близкой к температуре человеческого тела. На фиг.2 показан пример роста возвращающих напряжений выше температуры активации эффекта памяти формы. Производилась деформация с фиксацией временной формы образца, полученного методом 3D-печати из полимерного композита, при комнатной температуре, с последующим нагревом выше температуры активации эффекта памяти формы и восстановления исходной формы. Максимальные возвращающие напряжения составляют 3 МПа. На фиг.3 показан пример диаграммы деформации полимерного композита при сжатии с содержанием гидроксиапатита 30 % масс. Предел прочности составил более 80 МПа, а модуль Юнга более 10,8 ГПа. На фиг.4 показан пример диаграммы деформации полимерного композита при растяжении с содержанием гидроксиапатита 30 % масс. Предел прочности составил более 60 МПа, а модуль Юнга более 4,0 ГПа.

Пример 1.

В качестве исходных материалов использовался полилактид (ПЛА) марки Ingeo 4032D (производства Natureworks LLC, USA), порошок гидроксиапатита (ГАП) ГАП 85-Д (производства НПО «Полистом») со средним размером частиц 1000 нм, полиэтиленгликоль (ПЭГ) ООО «Изомер» с молекулярной массой 4 000 г/моль. Сформирован полимерный композит с

содержанием ПЛА – 47 % масс., ГАП – 35 % масс., ПЭГ – 15 % масс. Структура ПЛА химически сшита с помощью триаллилизотиоцианурата ТАИК Evonik (3 % масс.). Температура стеклования – 35 °С, возвращающие напряжения – 2.5 МПа, восстановление формы 98 %, предел прочности напечатанных на 3D-принтере образцов из полимерного композита на сжатие – 70 МПа, модуль Юнга при сжатии – 9 ГПа.

Пример 2.

В качестве исходных материалов использовался полилактид (ПЛА) марки Ingeo 4032D (производства Natureworks LLC, USA), порошок гидроксиапатита (ГАП) ГАП 85-УД (производства НПО «Полистом») со средним размером частиц 100 нм, полиэтиленгликоль (ПЭГ) ООО «Изомер» с молекулярной массой 4 000 г/моль. Сформирован полимерный композит с содержанием ПЛА – 80 % масс., ГАП – 15 % масс., ПЭГ – 4,6 % масс. Структура ПЛА химически сшита с помощью декумилпероксида PERKADOX BC-FF (0,4 % масс.). Температура стеклования – 45 °С, возвращающие напряжения – 1.7 МПа, восстановление формы 96 %, предел прочности напечатанных на 3D-принтере образцов из полимерного композита на сжатие – 80 МПа, модуль Юнга при сжатии – 7 ГПа.

Таблица 1. Составы композита и достигаемые результаты

Состав, % масс.				D, нм	T _g , °С	RS, МПа	ε _{rs} , %	σ, МПа	E, ГПа
ПЛА	ПЭГ	ГАП	Хим.агент для сшивки						
47	15	35	3	1000	35	2,0	98	70	9
80	4,6	15	0,4	100	45	2,5	96	80	7

D – размер частиц ГАП, нм
T_g – температура стеклования, являющаяся температурой активации эффекта памяти формы (ЭПФ), °С
RS – возвращающие напряжения при активации ЭПФ, МПа
ε_{rs} – восстановление формы при активации ЭПФ, %
σ – предел прочности при сжатии, МПа
E – модуль упругости при сжатии, ГПа

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Полимерный композит с памятью формы, состоящий из «жесткой» и «мягкой» фаз на основе биоразлагаемых и биосовместимых полимерных композиций, отличающийся тем, что в полимерном композите «жесткая» фаза представлена кристаллической фазой полимерной матрицы, химическими и физическими сшивками и биоактивным компонентом в виде гидроксиапатита с размером частиц от 100 до 1000 нм, а «мягкая» фаза представлена аморфной фазой полимерной матрицы и пластификатором в виде полиэтиленгликоля, при следующем соотношении компонентов (% масс.):

полилактид – от 80 до 47,

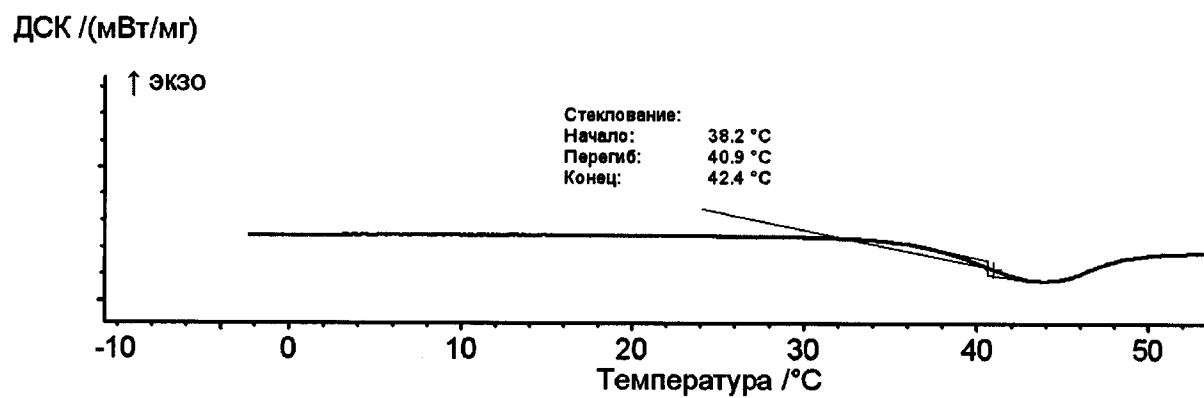
гидроксиапатит – от 15 до 35,

полиэтиленгликоль – от 4,6 до 15,

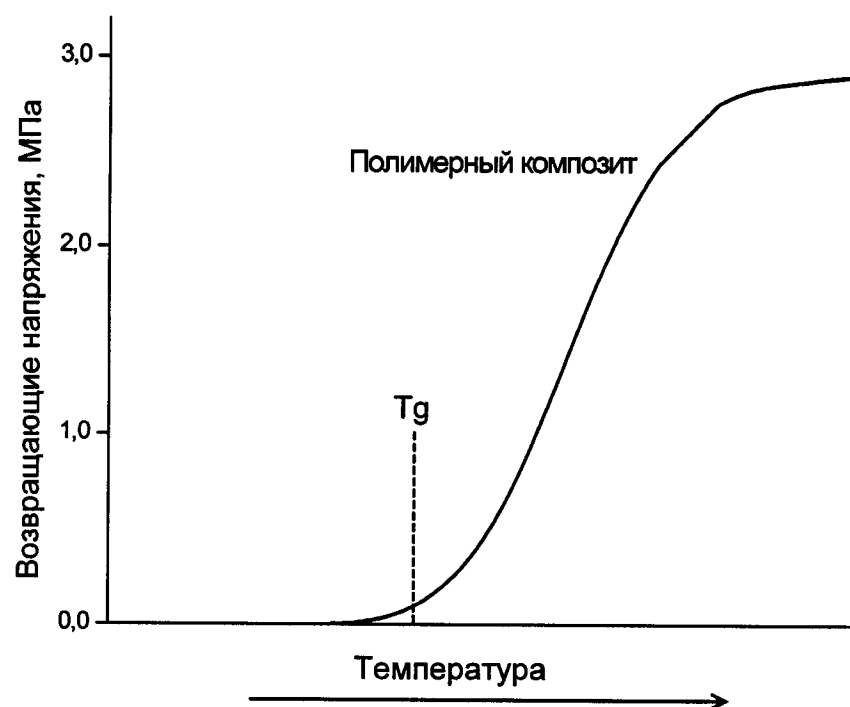
химический агент для сшивки – от 0,4 до 3,0.

2. Полимерный композит по п.1, отличающийся тем, что химическим агентом для сшивки является триаллилизотиоцианурат или дикумилпероксид.

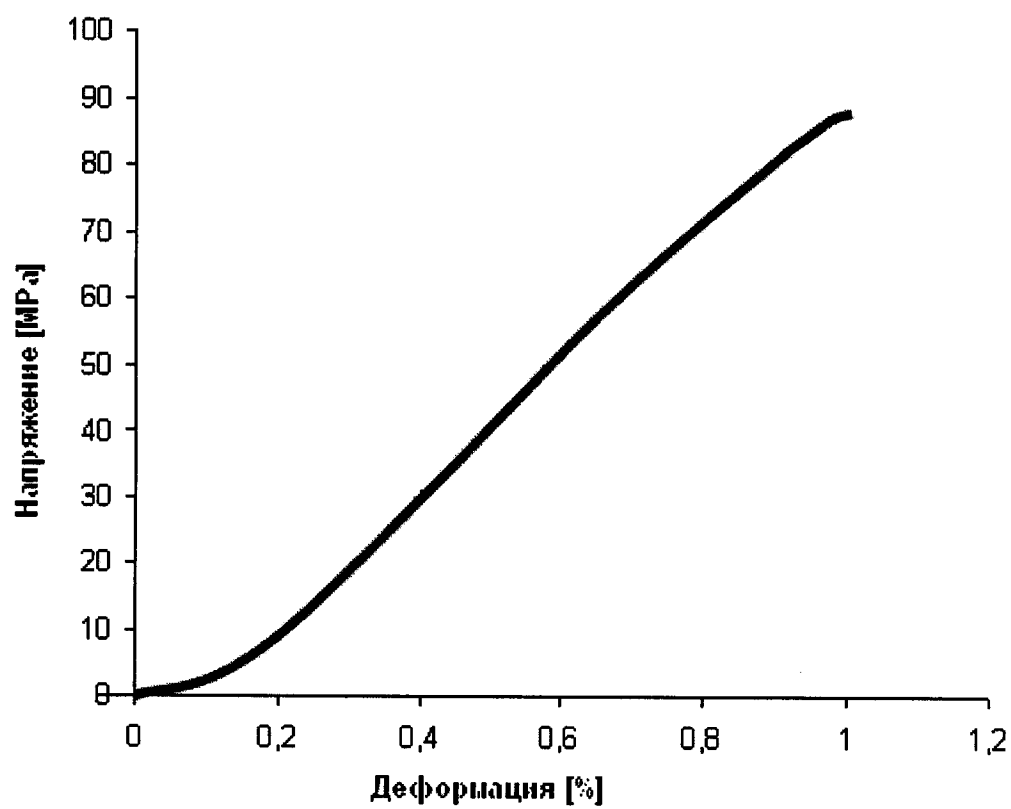
**Полимерный композит с эффектом памяти формы для 3D-печати
медицинских изделий**



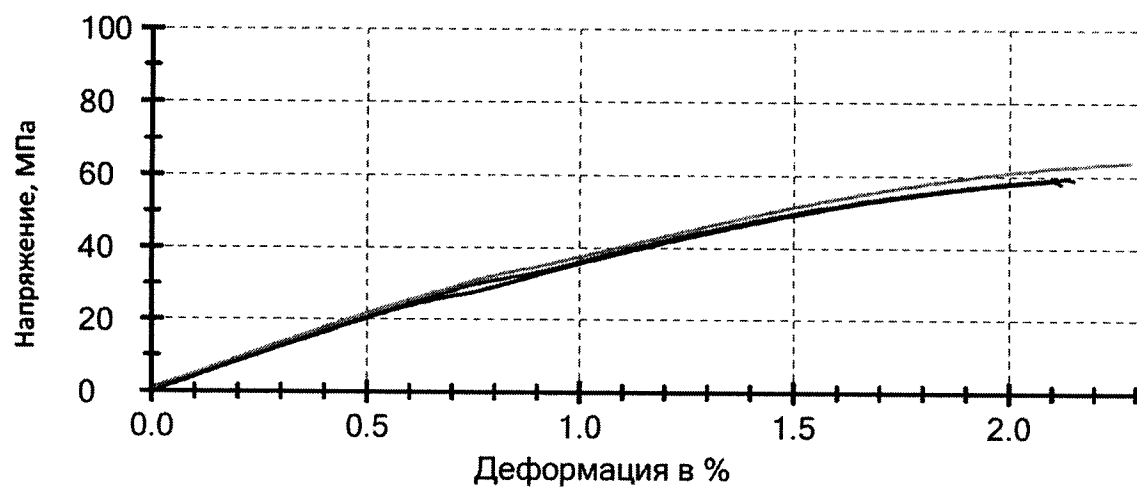
Фиг. 1



Фиг. 2



Фиг. 3



Фиг. 4