

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **036376**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.11.02

(21) Номер заявки
201900311

(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**

(43) **2019.11.29**

(86) **PCT/RU2017/000929**

(87) **WO 2018/117907 2018.06.28**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:

**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)**

(74) Представитель:

Сагитов В.Р., Складар Р.В. (RU)

(56) **RU-C2-2215542
US-A1-20150123314**

ZHANG X. et al. Reinforcement effect of poly(butylene succinate) (PBS)-grafted cellulose nanocrystal on toughened PBS/polylactic acid blends. Carbohydr Polym, 2016, 20, 140: pp. 374-382 (abstract) [online] [retrieved 28.05.2018] Retrieved from PubMed, PMID: 26876864

(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 шитую структуру. Шитая 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 послойной 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.

B1**036376****036376****B1**

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

Известно изобретение WO 2015/110981 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 (ТАИС).

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

Известно изобретение US 2015/0123314 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 2013/050775 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, отсутствие 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°C;
- 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 мас.%. Для снижения температуры активации эффекта памяти формы композиционный материал содержит пластификатор полиэтиленгликоль, от 5 до 15 мас.%.

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%-ном 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°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) для обеспечения повышения точности послойного наплавления при изготовлении медицинских изделий методом 3D-печати.

Содержание полилактида в композите полилактида от 80 до 47 мас.% нужно для наличия одновременно "мягкой" и "жесткой" фазы с оптимальным содержанием дополнительных вводимых компонентов. При добавлении пластификатора (полиэтиленгликоль, ПЭГ) более 15 мас.% прочность и модуль упругости композиционного материала снижаются ниже 40 МПа и 4 ГПа соответственно. При добавлении же менее 4,6 мас.% не достигается эффект пластификации, температура активации эффекта памяти формы становится выше 45-50°C. При добавлении частиц гидроксиапатита (ГАП) менее 15 мас.% 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%. Слиш-

ком же высокое содержание ГАП (более 35 мас.%) приводит к повышенной хрупкости композиционного материала. Введение химического агента для сшивки в количестве менее 0,4 мас.% приводит к незначительной сшивке структуры и не создает "жесткую" фазу для реализации эффекта памяти формы при нагреве выше температуры активации. Введение же более 3 мас.% химического агента для сшивки приводит к формированию излишне жесткой структуры с температурой стеклования выше 45°C. 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 чертежами, где на фиг. 1 показан пример кривой дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) для полимерного композита с содержанием полиэтиленгликоля (ПЭГ) 8 мас.%. Первое фазовое превращение происходит при температуре стеклования материала 40,9°C, 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 мас.%. 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 мас.%. 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 4000 г/моль. Сформирован полимерный композит с содержанием ПЛА 47 мас.%, ГАП - 35 мас.%, ПЭГ - 15 мас.%. Структура ПЛА химически сшита с помощью триаллилизоцианурата ТАИК Evonik (3 мас.%). Температура стеклования - 35°C, 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 4000 г/моль. Сформирован полимерный композит с содержанием ПЛА - 80 мас.%, ГАП - 15 мас.%, ПЭГ - 4,6 мас.%. Структура ПЛА химически сшита с помощью декумилпероксида PERKADOX BC-FF (0,4 мас.%). Температура стеклования - 45°C, 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.

Составы композита и достигаемые результаты

Состав, % масс.				D, нм	T _g , °C	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), °C

RS – возвращающие напряжения при активации ЭПФ, МПа

ε_{rs} – восстановление формы при активации ЭПФ, %

σ – предел прочности при сжатии, МПа

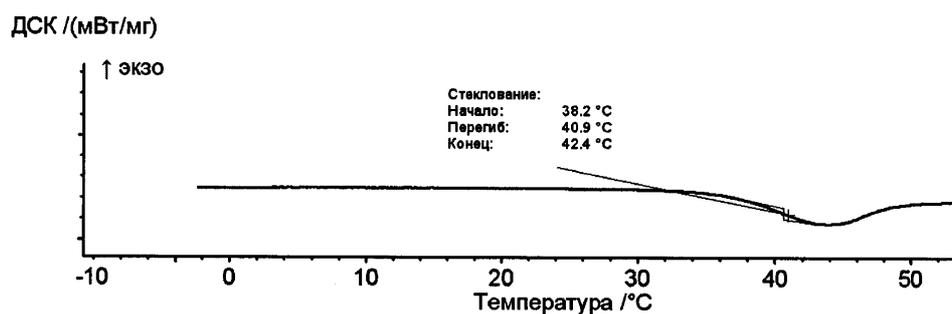
E- модуль упругости при сжатии, ГПа

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

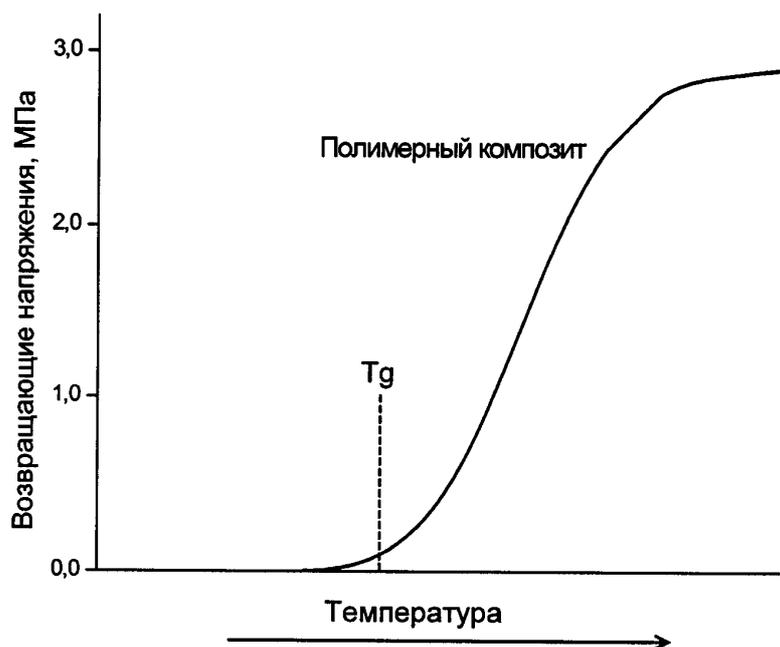
1. Полимерный композит с памятью формы, состоящий из "жесткой" и "мягкой" фаз на основе био-разлагаемых и биосовместимых полимерных композиций, отличающийся тем, что в полимерном композите "жесткая" фаза представлена кристаллической фазой полимерной матрицы, химическими и физическими сшивками и биоактивным 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 (мас.%):

- 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 триаллилизоцианурат или дикумилпероксид.



Фиг. 1



Фиг. 2

