

**Сведения о ходе выполнения проекта по
Соглашению № 14.604.21.0081 от 30.06.2014 г.**

(Руководитель проекта, доктор химических наук, проф. С.Н. Чвалун)

В ходе выполнения проекта по Соглашению о предоставлении субсидии № 14.604.21.0081 от 30 июня 2014 года (уникальный идентификатор прикладных научных исследований RFMEFI60414X0081) с Минобрнауки России в рамках федеральной целевой программы «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России на 2014-2020 годы» по теме «Разработка биосовместимых биоразлагаемых наноструктурированных полимерных и нанокомпозиционных материалов и изделий для использования в общей и реконструктивно-пластической хирургии, травматологии, ортопедии» на этапе № 1 в период с 30.06.2014 г. по 31.12.2014 г. выполнены следующие работы:

1. Проведен аналитический обзор современной научно-технической и нормативной литературы затрагивающей научно-техническую проблему, исследуемую в рамках ПНИ.
2. Проведены патентные исследования.
3. Выбраны и обоснованы оптимальные направления исследований.
4. Проведены предварительные эксперименты по полимеризации лактонов. Подобран катализатор для проведения реакции. Разработана методика контроля качества лактонов.
5. Разработаны методы очистки синтезированных биоразлагаемых полимерных материалов.
6. Разработаны методы стерилизации синтезированных полимеров на основе лактида.
7. Проведено исследование биосовместимости биоразлагаемых материалов.
8. Разработан план медико-биологических исследований экспериментальных образцов наноструктурированных крепежных изделий на основе полилактонов.
9. Проведен обзор существующих крепежных изделий для остеосинтеза и анализ недостатков существующих решений, тенденции развития.
10. Разработана методика исследования экспериментальных образцов наноструктурированных биоразлагаемых материалов и изделий с использованием источника синхротронного излучения.

При этом были получены следующие результаты:

В результате выполнения аналитического обзора проведен анализ современного состояния разработок, направленных на улучшение свойств и характеристик полимерных материалов. Для повышения механических характеристик перспективным подходом является создание нанокомпозиционного материала с наполнителями различной природы. В случае полилактонов в качестве наполнителей, повышающих прочность материалов, можно использовать

кальцийфосфаты, полисахариды, алюмосиликаты, биокерамику и др. Для придания полимерным изделиям рентгеноконтрастных свойств в них вводят такие рентгеноконтрастные вещества, как: металлы и их соли (золото, платина, сульфат Ва), йодсодержащие соединения и др.

При проведении патентных исследований выявлено более 30 запатентованных технических решений, касающихся биоразлагаемых наноструктурированных полимерных и нанокомпозиционных материалов и изделий для использования в общей и реконструктивно-пластической хирургии, травматологии, ортопедии. Основные направления в создании новых материалов и изделий в этой области связаны с улучшением механических характеристик и возможностью регулировать сроки рассасывания в организме пациента. Дополнительные патентные исследования для определения патентной чистоты разработанных способов будут проведены на этапах 3 и 4 проекта, непосредственно перед подачей соответствующих заявок.

На основании литературного обзора и патентного поиска сформулированы направления исследований, которые позволят разработать новые наноструктурированные биоразлагаемые материалы и изделия, со свойствами, удовлетворяющими Техническому заданию. Среди них в качестве оптимальных были выбраны следующие подходы:

- синтез сополимеров лактида с гликолидом с контролируемыми физико-химическими свойствами и сроками биодegradации;
- разработка композиционных материалов на основе полилактида и различных смешанных фосфатно-оксикислотно-кальциевых солей, получаемых предварительно или по ходу конденсационного процесса с их участием;
- разработка композиционных материалов на основе полилактида и различных типов керамических наполнителей;
- разработка методов придания биоразлагаемым полимерным материалам и изделиям рентгеноконтрастных свойств.

В процессе проведения предварительной полимеризации лактонов показано, что полилактид с молекулярной массой и температурой плавления, удовлетворяющими требованиям ТЗ, можно получить при использовании каталитических систем на основе олова и титана. Синтезированы гомо- и сополимеры на основе лактида с молекулярной массой 80-120 кДа, температурой стеклования 40 – 60 °С и температурой плавления 160-170 °С. Разработанная методика контроля качества лактонов включает проведение комплексного исследования мономеров, определения их оптической чистоты и содержания примесей. В основе методики лежит определение следующих характеристик мономера: температура плавления, энтальпия плавления, концентрация молочной кислоты, а также угол вращения поляризованного излучения. Для определения этих характеристик используются следующие методы исследования: спектрофотометрия, дифференциальная сканирующая калориметрия, поляриметрия.

С использованием подобранных при предварительной полимеризации параметров реакции синтезированы биоразлагаемые материалы на основе лактида с

различным составом: поли(L-лактид), поли(D,L-лактид), поли(D,L-лактид-согликолид). Полученные материалы использованы для разработки методов очистки и методов стерилизации биоразлагаемых материалов. Также полимеры переработаны в пленки для исследования их биосовместимости.

Разработан метод очистки биоразлагаемых материалов, позволяющий удалить из синтезируемых материалов механические примеси, остатки растворителей и непрореагировавших мономеров. Показана эффективность использования разработанного метода для обеспечения необходимого уровня чистоты, соответствующего стандартам.

Разработан метод стерилизации биоразлагаемых материалов с использованием источника бета-излучения. Для изучения влияния процесса стерилизации на физико-химические свойства и характеристики биоразлагаемых материалов было проведено комплексное исследование с применением методов термогравиметрии, дифференциальной сканирующей калориметрии, гель-проникающей хроматографии и др. Показано, что при стерилизации уменьшается молекулярная масса материалов, это необходимо учитывать при дальнейшей работе.

Исследована биосовместимость материалов на основе полилактида *in vitro* на клеточных культурах первичных фибробластов десны человека и линии клеток аденокарциномы шейки матки HeLa. Данные МТТ теста демонстрируют, что полимерные материалы не обладают токсическим действием в тесте, выполненном методом прямого контакта по ГОСТ 10993-5-2011.

Разработан план медико-биологических исследований экспериментальных образцов наноструктурированных крепежных изделий на основе полилактонов, включающий комплекс адаптированных методик проведения исследований *in vivo*. Изготовленные на 3 этапе экспериментальные образцы будут исследованы в соответствии с планом на предмет соответствия требованиям технического задания.

Проведен обзор существующих крепежных изделий для остеосинтеза. Рассмотрены основные типы крепежных изделий и типы операций с их применением. Показано, что основным недостатком, ограничивающим использование биodeградируемых систем, является их низкая прочность в сравнении с металлическими фиксаторами, а также их рентгеновская прозрачность. Направление исследований должно быть выбрано с учетом этих недостатков.

Для углубленного исследования наноструктурированных биоразлагаемых материалов разработана методика исследования экспериментальных образцов наноструктурированных биоразлагаемых материалов и изделий с использованием источника синхротронного излучения. Комплекс методов, включающий спектроскопию XANES и EXAFS, рентгеновскую дифракцию, малоугловое рентгеновское рассеяние и рентгеновскую томографию позволит определить степень диспергирования и размер наполнителя в полимерной матрице, а также получить все необходимые данные о структуре разработанных материалов.

Создана следующая научно-техническая продукция:

- Отчет о патентных исследованиях;
- Методика контроля качества лактонов;

- Методика очистки биоразлагаемых материалов;
- Методика стерилизации биоразлагаемых материалов;
- План медико-биологических исследований экспериментальных образцов биоразлагаемых наноструктурированных крепежных изделий на основе полилактонов.

Комиссия Минобрнауки России признала обязательства по Соглашению на отчетном этапе исполненными надлежащим образом.

На этапе № 1 получение результатов интеллектуальной деятельности не планировалось.

На этапе № 1 роль индустриального партнёра заключалась в софинансировании проекта в необходимом объёме – проведение работы № 1.9 плана-графика исполнения обязательств «Обзор существующих крепежных изделий для остеосинтеза. Анализ недостатков существующих решений, тенденции развития».

Центр биоматериалов,
кристаллография и микроструктурный
анализ (ФТИ-М, ФТИ-СХ)
Федеральное государственное учреждение
«Центр биоматериалов» (ФГУ «ЦБМ») (ФТИ-М, ФТИ-СХ)

С. И. Тарасов