

DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2018-22(3)-35

УДК: 615.462:616-77

ПЕРСПЕКТИВИ ЗАСТОСУВАННЯ ІМПЛАНТАТІВ З ПОЛІЕФІРЕФІРКЕТОНУ (ПЕЕК), ОТРИМАНИХ ШЛЯХОМ АДИТИВНОГО ВИРОБНИЦТВА

Григорян А.В., Рудь М.П.

ТОВ "ВОЛЮМЕД" (вул. Героїв Дніпра, 21, м. Черкаси, Україна, 18021),

Черкаський державний технологічний університет (бульвар Шевченка, 460, м. Черкаси, Україна, 18000)

Відповідальний за листування:
e-mail: arkadii.grygorian@volumed.com.ua

Статтю отримано 2 липня 2018 р.; прийнято до друку 21 серпня 2018 р.

Анотація. Метою статті є систематизація й аналіз даних щодо біосумісності поліефірефіркетону та шляхи її модифікації для побудови технології виробництва індивідуальних імплантатів за допомогою адитивних методів. Пошук досліджень проводився з використанням англійської текстової бази наукових публікацій PubMed. Пошук проводили з використанням ключових слів та абревіатур: PEEK, implant, biocompatibility. В огляді викладено характеристики нового термопласту з біосумісними властивостями - поліефірефіркетону (ПЕЕК). Перелічені фактори, які впливають на можливість застосування індивідуальних імплантатів з ПЕЕК шляхом адитивного виробництва. Проаналізована перспектива поступового заміщення титанових імплантатів. Отже використання імплантатів з ПЕЕК у більшості випадків знаходиться на експериментальній стадії. Необхідні подальші дослідження вибору найкращого способу виготовлення імплантата адитивним методом та модифікації фізичних та біологічних властивостей полімеру.

Ключові слова: поліефірефіркетон, ПЕЕК, імплантат, адитивне виробництво, 3D-друк.

Вступ

ПЕЕК - це відносно новий синтетичний термопластичний полімер з високою температурою плавлення, який складається з ароматичних молекулярних ланцюгів, які з'єднані між собою кето- та ефірною функціональними групами. Завдяки відносній інертності та модулем пружності близьким до такого як у кортикальної кістки, прозорістю до рентгенівських променів, що є важливим для післяопераційної променевої терапії ПЕЕК являє собою привабливий полімер для подальшої розробки новітніх композитних біосумісних матеріалів, наприклад у вигляді композитної суміші з гідроксиапатитом кальцію та ортофосфатом кальцію, але зниження механічних властивостей таких композитів потребує подальших досліджень [7].

Враховуючи високу вартість ПЕЕК, доцільно використовувати адитивні методи виробництва (3D друк), замість субтрактивних (фрезерування з блоку). При використанні адитивних методів виробництва практично не має відходів ПЕЕК, що знижує собівартість імплантату. Крім того, адитивне виробництво дозволяє отримувати імплантати з різною пористістю та шорсткістю поверхні на етапі планування.

Метою статті є систематизація і аналіз даних щодо біосумісності поліефірефіркетону та шляхи її модифікації для побудови технології виробництва індивідуальних імплантатів за допомогою адитивних методів.

Пошук досліджень проводився з використанням англійської текстової бази наукових публікацій PubMed. Пошук проводили з використанням ключових слів та абревіатур: PEEK, implant, biocompatibility.

ПЕЕК завдяки своїй структурі полімерних ланцюгів мало реагує з тканинами *in vivo* [7]. Біосумісність ПЕЕК покращують двома шляхами: створення композитних

матеріалів з біосумісними мінералами гідроксиапатитом кальцію або діоксидом титану та модифікацією поверхні за допомогою хімічного травління, лазерного випромінювання та плазмохімічної обробки. S. Bubik et al. [2] встановили що гладка поверхня ПЕЕК має знижену здатність до остеointegraції в експерименті з культурою людських фетальних остеобластів порівняно з титаном та окисом цирконію, для вирішення цієї проблеми пропонуються подальші експерименти з модифікацією поверхні ПЕЕК. Однак K. B. Sagomonyants et al. [15] виявив адгезію остеобластів на зразках ПЕЕК, отриманих шляхом лиття під тиском, таку саму, як на поверхні титану. Хоча рівні синтезу ДНК та мРНК у остеобластів, які контактували з поверхнею зразків ПЕЕК були знижені в подальшому, в порівнянні із титановою поверхнею. Робиться висновок, що реакція остеобластів на ПЕЕК залежить від способу виробництва, шорсткості поверхні, топографії та наявності модифікуючих наповнювачів. B. Lethaus et al. [8] дослідив міцність ПЕЕК імплантатів для краніопластики та титанових. Було встановлено, що при високих ступенях навантаження титановий імплантат не деформується, але значно деформується пластикова модель черепу. Деформація як ПЕЕК, так і титанових імплантатів, виникала при більшому навантаженні, ніж це характерно для кістки. M. Punchak et al. проаналізував результати краніопластики у 183 пацієнтів за допомогою ПЕЕК імплантатів [13]. Було показано зменшення післяопераційних ускладнень у порівнянні з аутотрансплантатами та менший процент відторгнень у порівнянні з титановими сітками. A. H. Poulsson et al. [12] порівняв біосумісність немодифікованого ПЕЕК та модифікованої поверхні за допомогою кисневої плазми на тваринних моделях. Було вказано на підвищення ста-

більності системи імплант-кістка у модифікованого PEEK. М. М. Kim et al. успішно використовував імплантати PEEK для кісткової пластики дефектів у щелепно-лицьовій хірургії [6].

Разом з тим, у 2011 році було завершено дослідження CUSTOM-IMD, фінансоване 6-ю Рамочною програмою CORDIS, завдяки якій було створено імплантат для краніопластики, методику розробки та валідації [4], за допомогою селективного лазерного спікання (SLS) на 3D принтері EOSINT P 800 фірми EOS [11]. G. Cicala et al. [3] експериментально показав 3D-друк PEEK за допомогою FDM методики. Механічні властивості PEEK залежать від параметрів побудови за методикою FDM, таких як растр та кут растру і були досліджені W. Wu et al. [16].

У ході літературного пошуку виявлена велика кількість публікацій, які сконцентровані на проблемах біосумісності. D Almasi et al. [1] проблему біосумісності запропонувано вирішувати за допомогою введення біоактивних наповнювачів, а K. B. Sagomonyants et al. [15] було встановлено, що властивості біосумісності залежать від характеристик поверхні. Manjoubi et al. [10] спостерігав покращення адгезії часток гідроксиапатиту на 40% у порівнянні з немодифікованим PEEK in vitro після модифікації поверхні створенням фосфонатних груп за допомогою діазонієвих сполук. Після імплантації у краніальні дефекти щурів не спостерігалось формування фіброзної капсули та відбувалася мінералізація у місці прилягання поверхні імплантату та кістки. Ren et al. [14] у роботі повідомив про можливість утворення аморфного шару з фосфату магнію, нанесеного за допомогою мікрохвильового випромінювання на поверхню імпланту. Але введення наповнювачів впливає на механічні властивості імплантів. За допомогою комп'ютерного моделювання та адитивних технологій можливо моделювати механічні властивості імплантів з PEEK, а за допомогою обробки після отримання готового імплантату можливо змінювати поверхневі характеристики імплантату. R. Ma та T. Tang [9] у своїй роботі узагальнили сучасні напрямки утворення біологічно-активної поверхні: фізична обробка плазмою, хімічна обробка за допомогою сильних окисників, покриття поверхні за допомогою розпилення та приготування композитів із PEEK та біоактивних часточок, які можуть бути традиційних та нанорозмірів. Станом на 2017 рік виготовляються перші комерційні зразки індиві-

дуальних імплантів з PEEK переважно для краніопластики та щелепно-лицьової хірургії, які мають переваги над традиційними імплантатами з титану, але довготривалі результати від їх застосування слід очікувати в майбутньому. P. Honigmann et al. [5] повідомляє попередні результати виробництва індивідуальних імплантів у вигляді пластини для остеосинтезу, імпланту для краніопластики, імпланту виличної кістки, імпланту човноподібної кістки кисті з медичного PEEK за допомогою FDM технології, використаної у 3d принтері "Apium P220". Але автор передбачає анізотропні властивості надрукованого імпланту у зв'язку з пошаровою побудовою об'єкту за допомогою FDM технології адитивного виробництва.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Подібність фізичних властивостей PEEK до кортикальної кістки та прозорість до рентгенівських променів збільшує переваги PEEK перед традиційними титановими імплантатами.

2. Сучасний стан технічного прогресу дозволяє виробництво індивідуальних імплантів, використовуючи дані комп'ютерної або магнітно-резонансної томографії пацієнта, з подальшим моделюванням цифрової копії майбутнього індивідуального імпланту за допомогою спеціального програмного забезпечення та пошарового формування фізичного об'єкту за допомогою адитивних технологій. Дані медичні вироби за своєю суттю є медичними виробами, виготовленими на замовлення, і тому на них не поширюється вимоги Технічного регламенту щодо медичних виробів.

3. На даний час фізичні властивості надрукованих імплантів PEEK достатньо не досліджені, але вбачається знижений потенціал для застосування FDM технології для виробництва індивідуальних імплантів у порівнянні з SLS технологією, де існує більше можливостей для створення композитних матеріалів PEEK з різними наповнювачами та пористих структур. У будь-якому разі імплантат з PEEK потребує подальшої модифікації поверхні для збільшення змочуваності для посилення біосумісності та остеointegraції in vivo.

У подальших дослідженнях потрібно знайти баланс між фізичними властивостями, формою та структурою композитних матеріалів з PEEK та біосумісністю, заради досягнення якої модифікується полімер.

Список посилань - References

1. Almasi, D., Iqbal, N., Sadeghi, M., Sudin, I., Kadir, A., Rafiq, M. & Kamarul, T. (2016). Preparation methods for improving PEEK's bioactivity for orthopedic and dental application: a review. *International journal of biomaterials*, ID 8202653, 12 p. doi: 10.1155/2016/8202653.
2. Bubik, S., Payer, M., Arnetzl, G., Kaltenegger, H., Leithner, A., Klampfl, A. & Lohberger, B. (2017). Attachment and growth of human osteoblasts on different biomaterial surfaces. *International journal of computerized dentistry*, 20 (3), 229-243. Retrieved from <https://doi.org/10.1016/j.jmsec.2017.11.030>.
3. Cicala, G., Latteri, A., Del Curto, B., Lo Russo, A., Recca, G., & Fare, S. (2017). Engineering thermoplastics for additive manufacturing: a critical perspective with experimental evidence to support functional applications. *Journal of applied biomaterials & functional materials*, 15 (1), 10-18. doi: 10.5301/jabfm.5000343.
4. Final Report - CUSTOM-IMD (SME Supply Chain Integration for Enhanced Fully Customisable Medical Implants, using new biomaterials and rapid manufacturing technologies, to enhance the quality of life). Retrieved from https://cordis.europa.eu/publication/rcn/13306_en.html.
5. Honigmann, P., Sharma, N., Okolo, B., Popp, U., Msallem, B. & Thieringer, F. M. (2018). Patient-Specific Surgical Implants Made

- of 3D Printed PEEK: Material, Technology, and Scope of Surgical Application. *Biomed. Res. Int.*, Mar. 19, 4520636. doi: 10.1155/2018/4520636.
6. Kim, M. M., Boahene, K. D., & Byrne, P. J. (2009). Use of customized polyetheretherketone (PEEK) implants in the reconstruction of complex maxillofacial defects. *Archives of facial plastic surgery*, 11 (1), 53-57. doi: 10.1001/archfaci.11.1.53.
 7. Kurtz, S. M., & Devine, J. N. (2007). PEEK biomaterials in trauma, orthopedic, and spinal implants. *Biomaterials*, 28 (32), 4845-4869. doi: 10.1016/j.biomaterials.2007.07.013.
 8. Lethaus, B., Safi, Y., ter Laak-Poort, M., Kloss-Brandstatter, A., Banki, F., Robbenmenke, C. ... Kessler, P. (2012). Cranioplasty with customized titanium and PEEK implants in a mechanical stress model. *Journal of neurotrauma*, 29 (6), 1077-1083. doi: 10.1089/neu.2011.1794.
 9. Ma R. & Tang, T. (2014). Current strategies to improve the bioactivity of PEEK. *Int. J. Mol. Sci.*, 15 (4), 5426-45. doi: 10.3390/ijms15045426.
 10. Mahjoubi, H., Buck, E., Manimunda, P., Farivar, R., Chromik, R., Murshed, M. & Cerruti, M. (2017). Surface phosphonation enhances hydroxyapatite coating adhesion on polyetheretherketone and its osseointegration potential. *Acta Biomater.*, Jan 1 (47), 149-158. doi: 10.1016/j.actbio.2016.10.004.
 11. Manning, L. Custom skull implants on demand? Retrieved from <http://medicaldesign.com/materials/custom-skull-implants-demand-exactly>.
 12. Poulsson, A. H., Eglin, D., Zeiter, S., Camenisch, K., Sprecher, C., Agarwal, Y. ... Richards, R. G. (2014). Osseointegration of machined, injection moulded and oxygen plasma modified PEEK implants in a sheep model. *Biomaterials*, 35 (12), 3717-3728. doi: 10.1016/j.biomaterials.2013.12.056.
 13. Punchak, M., Chung, L. K., Lagman, C., Bui, T. T., Lazareff, J., Rezzadeh, K. ... Yang, I. (2017). Outcomes following polyetheretherketone (PEEK) cranioplasty: Systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Neuroscience*, 41, 30-35. doi: 10.1016/j.jocn.2017.03.028.
 14. Ren, Y., Sikder, P., Lin, B. & Bhaduri, S. B. (2018). Microwave assisted coating of bioactive amorphous magnesium phosphate (AMP) on polyetheretherketone (PEEK). *Mater. Sci. Eng. C Mater. Biol. Appl.*, Apr 1, 85, 107-113. doi: 10.1016/j.msec.2017.12.025.
 15. Sagomonyants, K. B., Jarman-Smith, M. L., Devine, J. N., Aronow, M. S. & Gronowicz, G. A. (2008). The in vitro response of human osteoblasts to polyetheretherketone (PEEK) substrates compared to commercially pure titanium. *Biomaterials*, 29 (11), 1563-1572. doi: 10.1016/j.biomaterials.2007.12.001.
 16. Wu, W., Geng, P., Li, G., Zhao, D., Zhang, H. & Zhao, J. (2015). Influence of layer thickness and raster angle on the mechanical properties of 3D-printed PEEK and a comparative mechanical study between PEEK and ABS. *Materials*, 8 (9), 5834-5846. doi: 10.3390/ma8095271.

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ИМПЛАНТАТОВ ИЗ ПОЛИЭФИРЕТТЕРКЕТОНА (ПЭЭК), ПОЛУЧЕННЫХ ПУТЕМ АДДИТИВНОГО ПРОИЗВОДСТВА

Григорян А.В., Рудь М.П.

Аннотация. Целью статьи является систематизация и анализ данных о биосовместимости полиэфиреттеркетона и пути ее модификации для построения технологии производства индивидуальных имплантатов с помощью аддитивных методов. Поиск исследований проводился с использованием англоязычной текстовой базы научных публикаций PubMed. Поиск производили с использованием ключевых слов та аббревиатур: PEEK, implant, biocompatibility. В обзоре изложены характеристики нового термопласта с биосовместимыми свойствами - полиэфиреттеркетона (ПЭЭК). Перечисленные факторы, влияющие на возможность применения индивидуальных имплантатов с ПЭЭК путем аддитивного производства. Проанализирована перспектива постепенного замещения титановых имплантатов. Таким образом, использование имплантатов из ПЭЭК в большинстве случаев находится на экспериментальной стадии. Необходимы дальнейшие исследования выбора наилучшего способа изготовления импланта аддитивным методом и модификации физических и биологических свойств полимера.

Ключевые слова: полиэфиреттеркетон, ПЭЭК, имплантат, аддитивное производство, 3D-печать

AN OUTLOOK OF POLYETHERETHERKETONE (PEEK) IMPLANTS MADE BY ADDITIVE MANUFACTURING USAGE.

Grigoryan A.V., Rud M.P.

Annotation. The aim of the article is to systematize and analyze the data on the biocompatibility of polyetheretherketone and the ways of its modification for constructing the technology for the production of individual implants with the help of additive methods. The search for studies was conducted using the English-language textbase of the scientific publications of PubMed. The search was made using the keywords that abbreviations: PEEK, implant, biocompatibility. The review describes the characteristics of a new thermoplastic with biocompatible properties - polyetheretherketone (PEEK). The listed factors that influence the possibility of using individual implants with PEEK by additive production. The prospect of gradual replacement of titanium implants is analyzed. So, the use of implants from PEEK is in most cases in the experimental stage. Further research is needed on the choice of the best method for manufacturing the implant by an additive method and for modifying the physical and biological properties of the polymer.

Keywords: polyetheretherketone, PEEK, implant, additive production, 3D printing.