УДК 544.015.32, 617.5

ПОЛУЧЕНИЕ ВЫСОКОПОРИСТЫХ БИОРЕЗОРБИРУЕМЫХ ПОЛИМЕРНЫХ МАТРИЦ С ПОМОЩЬЮ СВЕРХКРИТИЧЕСКОГО ДИОКСИДА УГЛЕРОДА

С. Э. Богородский, Л. И. Кротова, А. В. Миронов*, В. К. Попов

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт проблем лазерных и информационных технологий Российской академии наук,
Троицк, Московская область, Россия

*scftlab@gmail.com

Поступила в редакцию 27.02.2012 г.

Предложен и развит новый метод получения высокопористых биорезорбируемых полимерных структур на основе различных алифатических полиэфиров для тканевой инженерии. Показано, что инжекция пластифицированных в суб- или сверхкритическом диоксиде углерода полимерных композиций при температуре от 20 до 40 °С через сопло определенного диаметра в пресс-формы, находящиеся при атмосферном или повышенном (до 6 МПа) давлении CO_2, позволяет с высокой воспроизводимостью получать полимерные матрицы заданных структуры и морфологии со средней пористостью вплоть до 96 % об. без использования токсичных органических растворителей. Методом сканирующей электронной микроскопии изучены зависимости морфологии и внутренней структуры полученных образцов от химического состава и молекулярной массы исходных полимеров, а также от температуры и давления CO_2 в реакционной и приемных камерах.

Ключевые слова: сверхкритический диоксид углерода, алифатические полиэфиры, матрицы для тканевой инженерии.

ВВЕДЕНИЕ

Трехмерные биорезорбируемые пористые матрицы являются базовыми элементами конструкций для тканевой инженерии, обеспечивающими организацию и поддержание роста, разрастание и дифференцировку мультипотентных стромальных клеток в процессе формирования определенных типов живых тканей [1]. Они способствуют локализации клеток в области имплантации, одновременно являясь их носителем и действуя как аналог естественной внеклеточной матрицы [2].

Разработка новых методов синтеза высокопористых (70—90 % об.) полимерных матриц для тканевой инженерии, не имеющих следов токсичных примесей, а также новых подходов к контролю и управлению их физико-химическими и биохимическими свойствами является одной из актуальнейших задач современного биомедицинского материаловедения [3]. Она связана с решением целого комплекса проблем, находящихся на стыке различных научных дисциплин, таких как физика и химия высокомолекулярных соединений, гидро- и термодинамика многокомпонентных систем, биохимия и ряд других. Существующие сегодня способы и технологии производства этих ключевых элементов современной регенеративной медицины основаны либо на использовании органических растворителей (ацетон, хлороформ и др.) с последующими весьма дорогостоящими и не

всегда эффективными процедурами удаления их следов, либо на высокотемпературных процессах (100 °С и выше) [4]. Все эти факторы резко ограничивают спектр практически важных для конкретных биомедицинских применений термо- или химически лабильных полимерных материалов.

Одним из перспективных подходов к решению этих проблем является разработка «сухих» и низкотемпературных (35—40 °С) процессов формирования вышеуказанных матриц с помощью сверхкритических флюидов (СКФ) [5, 6]. Эти процессы базируются на хорошо известных явлениях снижения температуры стеклования T_g и пластификации аморфных или частично-кристаллических полимеров при их взаимодействии с СКФ, в качестве которого обычно используется сверхкритический диоксид углерода (СК-CO_2) [7]. Эти явления существенно облегчают процесс формирования трехмерных биорезорбируемых матриц с развитой системой связанных пор [3, 6]. При этом если требуется получить просто некий объем пористого материала, то достаточно загрузить в реактор высокого давления порошок исходного полимера, заполнить его СК-CO_2 и выдержать всю систему в этих условиях определенное время при интенсивном перемешивании. Затем, после достижения окончательной пластификации и гомогенизации обрабатываемой смеси, осуществить регулируемый сброс давления CO_2, в результате которого произойдет формирование пористой структуры конечного продукта. Если же нужно изготовить пористую матрицу определенной формы, то заполненную исходным порошком пресс-форму можно поместить непосредственно в реактор и уже там провести полную СКФ обработку (пластификацию и последующее вспенивание) полимерной структуры [8]. При этом может происходить еще и удаление растворимых в СК-CO_2 токсичных соединений (непрореагировавшие мономеры и низкомолекулярные олигомеры, инициаторы полимеризации, пластификаторы и т. д.), что также способствует повышению биосовместимости формирующейся матрицы.

С помощью описанных выше СКФ методов в течение последних десяти лет были получены разнообразные биорезорбируемые матрицы (в том числе и содержащие биоактивные компоненты — гидроксиапатит, энзимы, факторы роста и лекарственные препараты) с объемной пористостью вплоть до 70 % на основе алифатических полиэфиров (полилактидов и полигликолидов), являющихся сегодня основными полимерными материалами для конструкций, используемых в тканевой инженерии [5—10]. Однако дальнейшее увеличение пористости (особенно важное для успешного решения задач инженерии тканей внутренних органов) наталкивалось на определенные трудности. Так, расширение СКФ пластифицированной полимерной массы низкомолекулярных (до 20 кДа) полилактидов при сбросе давления CO_2 в свободном объеме приводило к образованию большого количества замкнутых пор с невоспроизводимой от эксперимента к эксперименту внутренней структурой. В то же время подобная СКФ обработка алифатических полиэфиров с большей молекулярной массой (и особенно их сополимеров, имеющих существенно более высокую вязкость в пластифицированном с помощью СК-CO_2 состоянии) не позволяла получать финальную пористость выше 50—60 % об.

Настоящая работа посвящена дальнейшему развитию СКФ подходов к формированию полимерных матриц для тканевой инженерии и направлена на расширение максимального диапазона их пористости (вплоть до 95 % об.) с одновременным улучшением воспроизводимости параметров структуры и морфологии. Для достижения поставленной цели нами был предложен и реализован метод инжек-

ции пластифицированной в СК-CO_2 полимерной композиции на основе различных алифатических полиэфиров через сопло определенного диаметра в пресс-формы, находящиеся при атмосферном или повышенном (до 6 МПа) давлении.

В основу проведенных исследований были положены результаты наших предшествующих работ по распылению (или экструзии) аморфных полимеров, пластифицированных в СКФ, из автоклава высокого в ресивер низкого (атмосферного) давления через сопло определенного профиля и диаметра [10]. При этом, в зависимости от вязкости пластифицированной композиции (обусловленной ее химической структурой и молекулярной массой, а также температурой, давлением и временем ее выдержки в СК-CO_2), появлялась возможность формирования волокнистых структур, состоящих из полимерных нитей диаметром от сотен нанометров до десятков микрон и длиной до нескольких сантиметров [11].

В определенной степени этот подход можно считать альтернативой уже хорошо зарекомендовавшему себя методу электроспиннинга, в котором жидкий раствор полимера в органическом растворителе (или его расплав) выдавливается через иглу небольшого диаметра с постоянной скоростью в электростатическое поле высокой (1—5 кВ/см) напряженности [12]. Этот процесс приводит к образованию на металлической подложке-коллекторе полимерных нитей средним размером от десятков нанометров до десятков микрон, из которых затем и формируются высокопористые матрицы.

Принципиальным отличием предложенного нами СКФ подхода и его безусловным достоинством по сравнению с электроспиннингом является отсутствие необходимости использования токсичных органических растворителей (ацетон, хлороформ и др.), следовые количества которых чрезвычайно трудно и дорого удалять из конечных продуктов, или высоких температур, необходимых для получения полимерных расплавов и часто приводящих к деструкции исходных материалов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В качестве исходных полимеров использовались аморфные D,L-полилактиды марки PURASORB PDL02 и PDL04 (приведенная вязкость 0,2 дл/г и 0,4 дл/г соответственно), а также сополимер полилактогликолида PDLG7502 (75 % полилактида и 25 % полигликолида, приведенная вязкость 0,2 дл/г) производства компании PURAC Biochem bv (Нидерланды). Диоксид углерода (марки ОСЧ, ГОСТ 8050-85) производства Балашихинского кислородного завода (г. Балашиха, Московская обл.) использовался в экспериментах без какой-либо дополнительной очистки.

Для проведения исследований нами была создана экспериментальная установка, принципиальная схема которой приведена на рис. 1. Реакционная камера (автоклав) *1* из нержавеющей стали внутренним объемом ~100 $см^3$ позволяет работать при давлениях диоксида углерода до 30 МПа. Для поддержания в ней постоянной температуры (изменяемой в интервале от 20 до 90 °С) камера оснащена электронной системой термоконтроля, состоящей из внешнего нагревательного элемента *8*, расположенного внутри термодатчика *7*, и блока управления *6* (Eurotherm 2216, точность регулирования ±0,1 °С). Крышка камеры оснащена четырьмя портами для подключения газовых магистралей высокого давления. Для интенсивного перемешивания и дополнительного размягчения пластифицированной в СК-CO_2 полимерной массы система оснащена мощным (2 кВт) ультра-

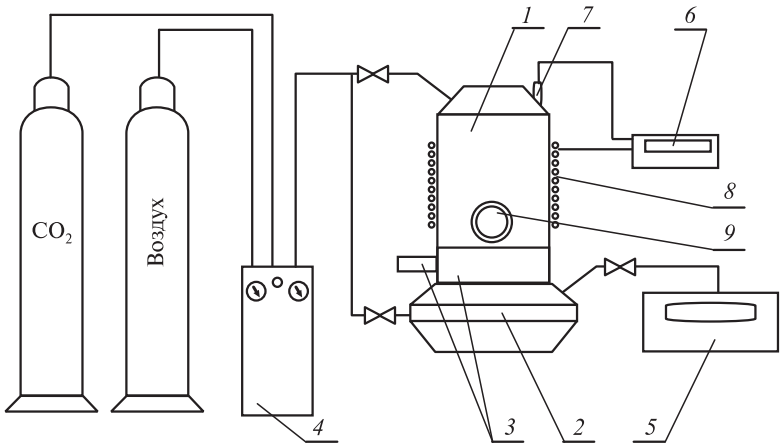


Рис. 1. Принципиальная схема экспериментальной СКФ установки для получения высокопористых полимерных матриц:

1 — реакционная камера (автоклав); *2* — ресивер; *3* — выпускное устройство с шаровым клапаном; *4* — насос высокого давления CO_2; *5* — автоматический регулятор давления; *6* — блок управления нагревателем; *7* — термопара; *8* — резистивный нагреватель; *9* — сапфировое окно для визуальных наблюдений

звуковым индуктором, приводящимся в действие от магнитно-стрикционного генератора [11]. Наличие двух сапфировых окон позволяет вести визуальный контроль процессов, происходящих внутри камеры. Для ее герметизации используется кламповый (байонетный) зажим, позволяющий легко и быстро производить загрузку и выгрузку обрабатываемых в ней полимеров. Высокопроизводительный насос высокого давления марки NWA PM 101 (производства фирмы NWA GmbH, Лорах, Германия) в автоматическом режиме обеспечивает поддержание требуемого давления CO_2 в автоклаве вплоть до предельных (30 МПа) значений. Система инжекции (выпуска) *3* пластифицированной СК флюидом полимерной смеси в ресивер пониженного давления *2* состоит из шарового клапана и сменных сопел (изготовленных из полиэфирэфиркетона и капролона) с выходными диаметрами от 125 до 800 мкм.

В качестве ресивера использовалась приемная камера из кварцевого стекла открытого типа объемом ~1000 $см^3$ (для проведения экспериментов по инжекции пластифицированной смеси в воздушную атмосферу) либо приемная камера из нержавеющей стали закрытого типа (для инжекции пластифицированной смеси в атмосферу CO_2 при давлении до 6 МПа). Последняя имела буферный объем ~100 $см^3$, обеспечивавший демпфирование резких скачков давления CO_2 при заполнении полимером цилиндрических (диаметр 5—20 мм, длина 50—100 мм) пресс-форм из политетрафторэтилена.

Для поддержания постоянного градиента давления между автоклавом и приемной камерой закрытого типа к ее выходу был подключен автоматический регулятор давления BP-1580-81 BPR (Jasco, Япония, точность регулирования ±0,1 МПа) *5* (рис. 1). Применение автоматических систем обеспечения и поддержания постоянных значений температуры и давления CO_2 в реакционной и приемных камерах позволило обеспечить контроль и реализовать максимально возможную стабильность параметров процесса инжекции СКФ-пластифицированной полимерной массы в пресс-формы заданной геометрии.

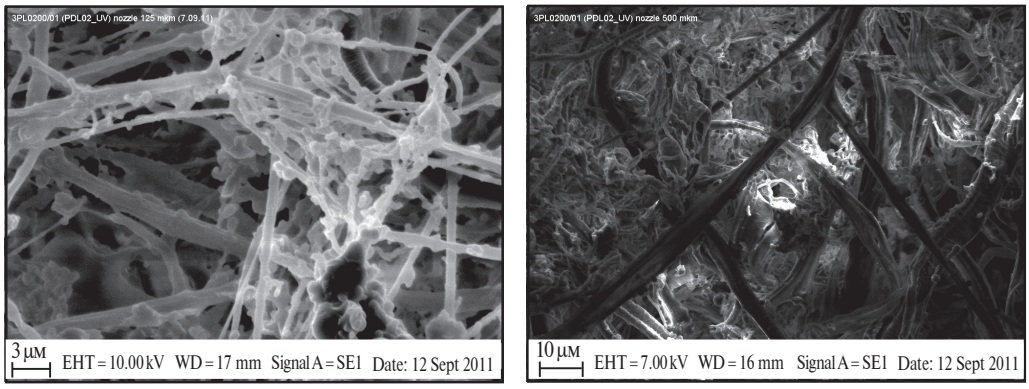
Эксперименты по СКФ формированию высокопористых полилактидных и полилактогликолидных матриц проводились согласно следующему алгоритму. 0,5—2,0 г исходного порошка PDL02 (PDL04, PDLG7502 или их смесей), представлявшего собой гранулы размером 1—3 мм, загружали в камеру высокого давления *1* (рис. 1). Затем камера уплотнялась, продувалась и заполнялась CO_2 до давления 5 МПа. После этого включался терморезистивный нагреватель *8*, и температура камеры доводилась до 40 °С. По мере разогрева давление в ней постепенно увеличивалось, а после достижения 40 °С оно окончательно доводилось до 10 МПа. При этом происходила полная пластификация полимерного порошка (за счет снижения его температуры стеклования T_g). Всю систему выдерживали при этих условиях в течение 100 мин. Затем на 20 мин включался ультразвуковой генератор, обеспечивавший перемещение торца титанового цилиндрического индуктора, находящегося в непосредственной близости (~20 мм) от поверхности СКФ-пластифицированного полимера, амплитудой до 100 мкм с частотой 20 ± 2 кГц. Потом открывался шаровой клапан системы инжекции *3* и осуществлялся импульсный выпуск полимера в свободный объем или пресс-форму приемной камеры *2* через сопло определенного диаметра. После этого, в случае инжекции на воздух, полученный образец выдерживался в течение 3 ч до его полного отверждения и дегазации от остаточного CO_2. В случае же инжекции полимера в атмосферу диоксида углерода повышенного (до 6 МПа) давления, его выдерживали в пресс-форме при этом давлении в течение 30 мин и затем проводили плавный (в течение 15 мин) сброс давления CO_2 до атмосферного. В процессе сброса давления происходило «вспенивание» и отверждение пластифицированной массы уже внутри пресс-формы. После этого полученный образец также выдерживался на воздухе при 20 °С в течение 3 ч и затем уже окончательно извлекался из пресс-формы.

Для дальнейшего анализа полученных трехмерных матриц они нарезались одноразовым хирургическим лезвием на диски толщиной 2 мм. Пористость образцов определяли по формуле $\Omega = 1 - m/m_0$, где m — масса пористого образца, а m_0 — масса монолитного (исходного) полимера равного объема плотностью $\rho = 1{,}21$ г/см^3.

Изучение морфологии поверхности и внутренней структуры полученных образцов проводилось методом сканирующей электронной микроскопии (СЭМ) на микроскопе LEO 1450 (Карл Цейс, Германия). Для этого полимерный диск толщиной 2 мм, вырезанный из исследуемого образца, наклеивался на проводящую (углеродную) клейкую ленту, на которую затем методом плазменного напыления наносилась тонкая (0,05—0,10 мкм) пленка золота, обеспечивающая требуемую электропроводность его поверхности.

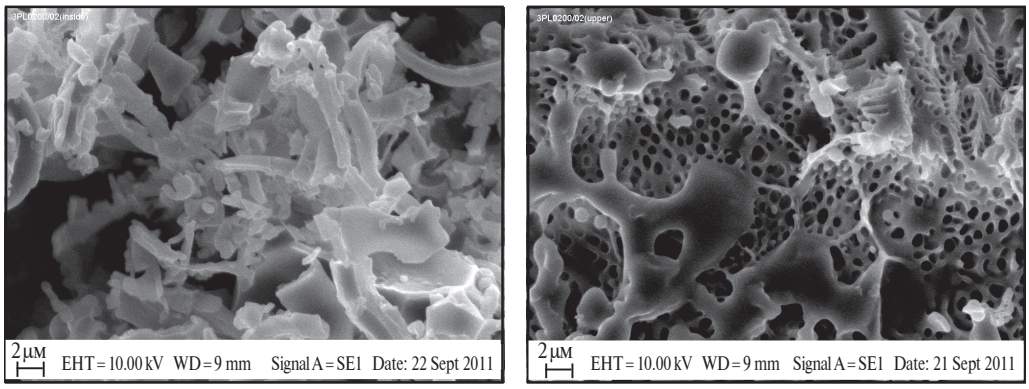
РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На рис. 2 приведены СЭМ изображения матриц из полилактида PDL02, полученных при инжекции его СКФ-пластифицированной массы через сопла диаметром 125 мкм (рис. 2*а*) и 500 мкм (рис. 2*б*) на открытый воздух. Средняя пористость этих образцов составила 96 и 92 % об. соответственно. Можно отметить, что структура их внутренних областей весьма напоминает полимерные структуры, которые могут быть получены методом электроспиннинга. Поэтому условно этот режим формирования высокопористых полилактидных матриксов можно было бы назвать СКФ-спиннингом. При этом основным отличием полученных нами полимерных нитей и волокон (помимо отсутствия в них следов токсичных органических растворителей) от аналогичных структур, получаемых традиционным



а *б*

Рис. 2. Микрофотографии полимерных матриц, полученных из полилактида PDL02 при его инжекции на открытый воздух через сопла диаметром 125 мкм (*а*) и 500 мкм (*б*)

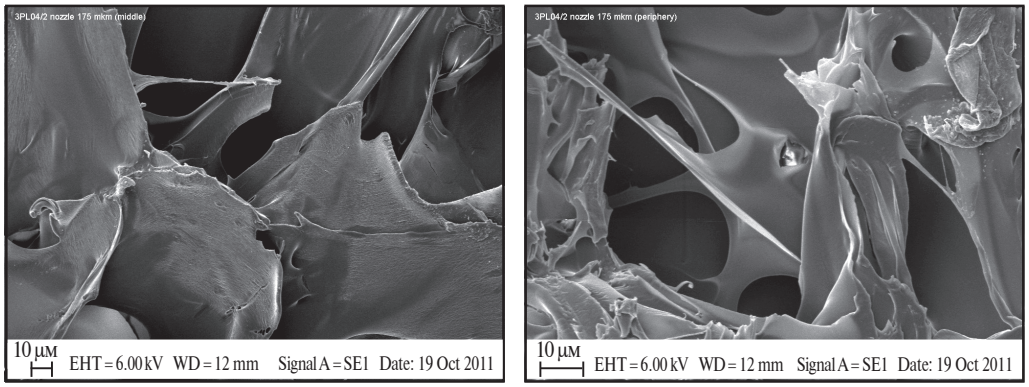


а *б*

Рис. 3. Микрофотографии внутренней области (*а*) и образующей поверхности (*б*) матрицы из PDL02, полученной при его инжекции через сопло диаметром 125 мкм в цилиндрическую пресс-форму, находящуюся на воздухе

электроспиннингом, можно считать лишь больший разброс их диаметров (от 0,2 до 3,0 мкм).

На рис. 3 показаны микрофотографии внутренней области (рис. 3*а*) и образующей поверхности (рис. 3*б*) матрицы из PDL02, полученной при инжекции его СКФ-пластифицированной массы через сопло диаметром 125 мкм в политетрафторэтиленовую цилиндрическую пресс-форму (диаметром 10 и высотой 50 мм), находившуюся на воздухе. Хорошо видны принципиальные различия полученных структур, отличающихся как друг от друга, так и от матриц, образованных при инжекции СКФ-пластифицированного PDL02 в открытую атмосферу (рис. 2). Внутренние домены образца состоят не только из нитей и волокон микронного масштаба, но и более плотных образований (рис. 3*а*). На наружной поверхности (примыкавшей к внутренней стенке пресс-формы) хорошо видны как микроотверстия, образованные диоксидом углерода, выходящим из объема полимера в процессе его отверждения на атмосфере, так и гладкие участки, сформировавшиеся за счет плотного прилегания полилактида к поверхности политетрафторэтилена (рис. 3*б*). Средняя пористость этого образца — около 90 % об.



а *б*

Рис. 4. Микрофотографии внутренних областей матрицы из PDL04, полученной при его инжекции через сопло диаметром 175 мкм в цилиндрическую пресс-форму, находящуюся на воздухе:

а — диск, вырезанный из средней части матрицы (пористость 96 % об.); *б* — диск, вырезанный из области, расположенной ближе к инжекционному соплу (пористость 91 % об.)

Переход к более высокомолекулярным полиэфирам (PDL04) приводит к резкому изменению внутренней структуры матриц (рис. 4*а*), формирующихся в тех же условиях, что и описанные выше образцы (рис. 3). Тонкие нити микронного диаметра практически полностью заменяются ячеистыми порами с гладкими и плотными стенками. При этом, как было отмечено при более детальном анализе, сам образец постепенно уплотняется по мере заполнения полимером пресс-формы. Причем градиент увеличения плотности матрицы направлен против расширяющейся в область низкого давления пластифицированной СК флюидом массы. Другими словами, структура образца является более плотной в области, находящейся ближе к инжекционному соплу (рис. 4*б*).

Этот эффект, на наш взгляд, обусловлен целым рядом факторов, в первую очередь включающих в себя большие перепады давления (от 10 до 0,1 МПа) CO_2 и, как следствие, развитие мощных нестационарных газо- и гидродинамических неустойчивостей в процессе инжекции и отверждения полимерной массы.

Для уменьшения влияния этих факторов на процесс формирования высокопористых полимерных матриц нами была реализована схема инжекции пластифицированной массы полиэфиров через сопло в пресс-форму, находящуюся уже при повышенном (до 6 МПа) давлении CO_2.

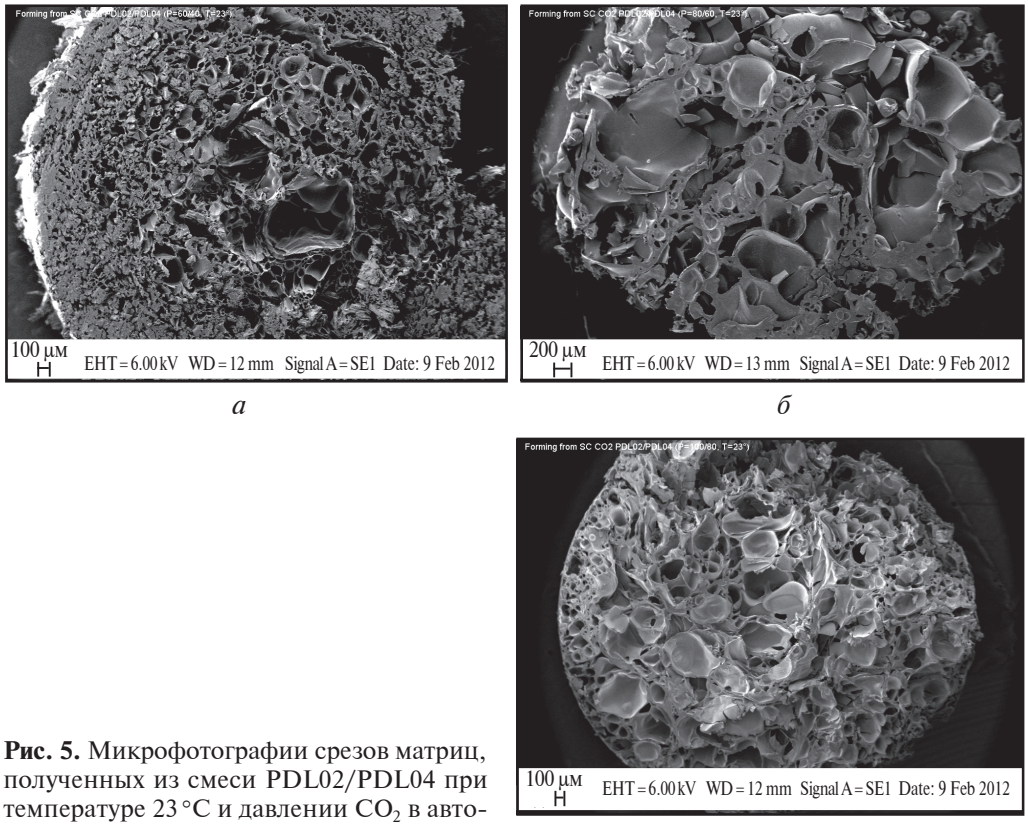
В ходе предварительных экспериментов было установлено, что перепад давления CO_2 между автоклавом и ресивером величиной 2 МПа обеспечивает режим стабильной экструзии пластифицированного полимера в цилиндрическую пресс-форму. При этом использование чистого полилактида PDL02 в этих условиях приводило к формированию довольно хрупких образцов, которые разрушались на отдельные фрагменты уже при их извлечении из пресс-форм. Поэтому основные эксперименты по получению высокопористых полимерных матриц проводились с использованием порошковых смесей PDL02/PDL04 в весовом соотношении 1 : 1, а также чистого полилактогликолида PDLG7502 как в суб-, так и сверхкритических условиях при температурах и давлениях, указанных в таблице.

На рис. 5 приведены микрофотографии трех полимерных матриц, полученных из смеси PDL02/PDL04 при температуре 23 °С и давлениях CO_2 6, 8 и 10 МПа.

Таблица

Условия проведения экспериментов по получению высокопористых полимерных матриц методом СКФ инжекции в пресс-формы

Состав образца	Температура, °C	Давление в автоклаве, МПа	Давление в ресивере, МПа
Смесь PDL02/PDL04	23	4	2
		6	4
		8	6
		10	8
Смесь PDL02/PDL04	40	4	2
		6	4
		8	6
		10	8
PDLG7502	23	4	2
		6	4
		8	6
		10	8
PDLG7502	40	4	2
		6	4
		8	6
		10	8



а *б* *в*

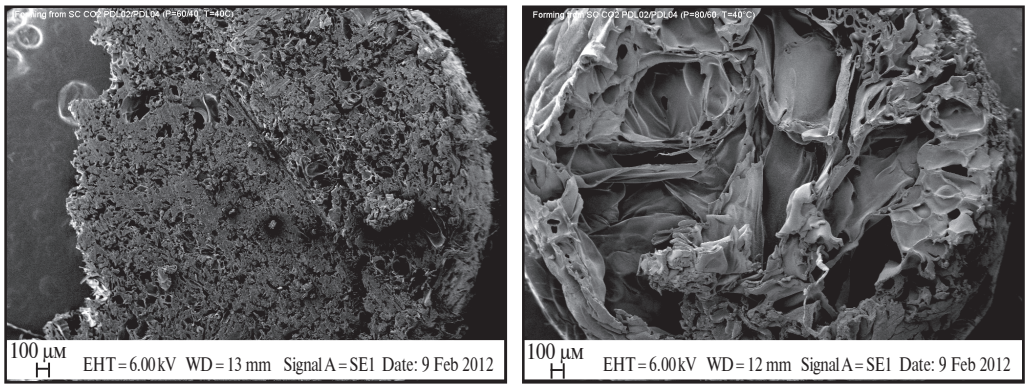
Рис. 5. Микрофотографии срезов матриц, полученных из смеси PDL02/PDL04 при температуре 23 °C и давлении CO_2 в автоклаве 6 МПа (*а*), 8 МПа (*б*) и 10 МПа (*в*)

Во всех образцах наблюдается неравномерность распределения массы полимера по объему матрицы с уменьшением диаметра пор по направлению к внешней стороне диска и образованием уплотненной стенки. Очевидно, это связано с особенностями отверждения полимера, насыщенного диоксидом углерода высокого давления, в пресс-форме относительно малого диаметра (5 мм). В процессе сброса давления поток диффундирующего газа из ограниченного внешней стенкой объема полимера образует сеть центральных каналов, насыщенных CO_2, в которых, в конечном счете, и образуются крупные полости (поры). При этом образец, полученный при наименьшем давлении (6 МПа в автоклаве и 4 МПа в ресивере) (рис. 5*а*), обладает более равномерной структурой, что, вероятно, объясняется как наибольшей вязкостью его пластифицированной в СК-CO_2 массы, так и наименьшим перепадом давлений в процессе отверждения. Диффузия газа в этом случае идет более равномерно по всему поперечному сечению формирующейся матрицы.

Пористость этих образцов нелинейно увеличивалась с ростом давления CO_2 и составляла 76, 79 и 92 % об. для образцов, полученных при давлениях в автоклаве 6, 8 и 10 МПа соответственно.

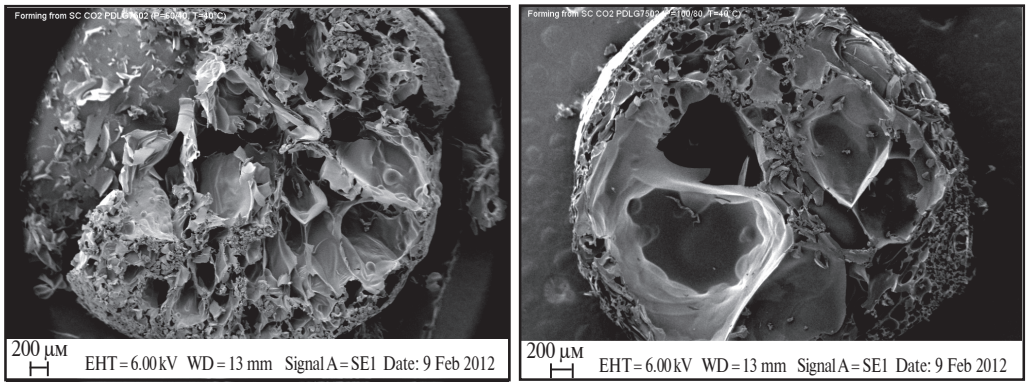
Аналогичная картина наблюдалась и для матриц, полученных из смеси PDL02/PDL04 при температуре 40 °С и давлениях 6 и 8 МПа (рис. 6). В случае, когда вязкость полимерной системы выше (при более низком давлении), наблюдается формирование более однородной пористой структуры (рис. 6*а*). При повышении давления образуется система относительно крупных пор с их неравномерным распределением по объему матрицы (рис. 6*б*). Дальнейшее увеличение давления CO_2 в автоклаве до 10 МПа (и до 8 МПа в ресивере соответственно) приводило в итоге к получению более хрупких образцов и невозможности их извлечения из пресс-формы без значительных повреждений.

Известно, что пластифицированные в СК-CO_2 полилактогликолиды обладают существенно большей (в несколько раз) вязкостью по сравнению с полилактидами аналогичной молекулярной массы [13]. Поэтому не было ничего удивительного в том, что при 23 °С во всем исследованном диапазоне давлений (до 10 МПа), а также при увеличении температуры до 40 °С и давлении в автоклаве 4 МПа никаких пористых образцов нами получено не было. Высокая вязкость полимер-



а *б*

Рис. 6. Микрофотографии срезов матриц, полученных из смеси PDL02/PDL04 при температуре 40 °С и давлении CO_2 в автоклаве 6 МПа (*а*) и 8 МПа (*б*)



а *б*

Рис. 7. Микрофотографии срезов матриц, полученных из PDLG7502 при температуре 40 °C и давлении CO_2 в автоклаве 6 МПа (*а*) и 10 МПа (*б*)

ной массы просто препятствовала ее прохождению через сопло даже максимального (800 мкм) диаметра.

Только лишь при увеличении давления CO_2 в автоклаве до 6 МПа и выше удалось реализовать режим устойчивой СКФ экструзии пластифицированной массы полилактогликолида в пресс-форму и получить пористые матрицы, структура срезов которых представлена на рис. 7. В этих образцах полимерная масса PDLG7502, как и в случае смеси PDL02/PDL04, распределена по объему матрицы неравномерно. Более плотные слои с порами меньшего диаметра образуют внешнюю «стенку» матрицы по тем же причинам, что были изложены выше. Однако, в отличие от полилактидных образцов, интегральная пористость матриц из PDLG7502 мало менялась с увеличением давления CO_2 в автоклаве (что, по всей видимости, также связано с более высокой вязкостью системы) и составила ~84 % об. для образцов, полученных при давлениях 6 и 8 МПа, и 86 % об. для образца, полученного при 10 МПа.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в работе предложен и развит новый низкотемпературный (20—40 °C) метод получения высокопористых биорезорбируемых полимерных структур на основе различных алифатических полиэфиров для тканевой инженерии. Показано, что инжекция пластифицированной в диоксиде углерода высокого давления полимерной композиции через сопло определенного диаметра в пресс-формы, находящиеся при атмосферном или повышенном (до 6 МПа) давлении CO_2, позволяет с высокой воспроизводимостью получать полимерные матрицы заданных структуры и морфологии, имеющие среднюю пористость до 96 % об., без использования каких бы то ни было органических растворителей.

Методом сканирующей электронной микроскопии изучена зависимость морфологии и внутренней структуры полученных образцов от химического состава и молекулярной массы исходных полимеров, а также от температуры и давления CO_2 в реакционной и приемных камерах.

Показано, что исходная вязкость СКФ-пластифицированной композиции в автоклаве, условия ее инжекции в пресс-форму и последующего вспенивания в ней при сбросе давления CO_2 играют определяющую роль в образовании поли-

эфирных структур определенной пористости и распределении полимерного материала по объему формирующихся матриц заданных структуры и морфологии.

Работа выполнялась при финансовой поддержке РФФИ (проект № 11-02-12185).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Хенч Л., Джонс Д.* Биоматериалы, искусственные органы и инжиниринг тканей. Серия «Мир биологии и медицины». М.: Техносфера, 2007.
2. *Шумаков В.И., Севастьянов В.И.* Здравоохранение и медицинская техника. 2003. № 4. С. 30.
3. Биосовместимые материалы / Под ред. В.И. Севастьянова и М.П. Кирпичникова. М.: МИА, 2011.
4. *Штильман М.И.* Полимеры медико-биологического назначения. М.: ИКЦ «Академкнига», 2006.
5. *Howdle S.M., Mandel F.S., Wang J.D., Popov V.K.* Ceramic Transactions. 2000. Vol. 107. P. 97.
6. *Howdle S.M., Watson M.S., Whitaker M.J., Popov V.K., Davies M.C., Mandel F.S., Wang J.D., Shakesheff K.M.* Chem. Commun. 2001. P. 109.
7. *Гумеров Ф.М., Сабирзянов А.Н., Гумерова Г.И.* Суб- и сверхкритические флюиды в процессах переработки полимеров. Казань: Фэн, 2000.
8. *Попов В.К., Краснов А.П., Воложин А.И., Хоудл С.М.* Перспективные материалы. 2004. № 4. С. 49.
9. *Barry J.J.A., Silva M.M.C.G., Popov V.K., Shakesheff K.M., Howdle S.M.* Philosophical Transaction of Royal Society A. 2006. Vol. 364. P. 249.
10. *Tai H., Popov V.K., Shakesheff K.M., Howdle S.M.* Biochem. Soc. Transactions. 2007. Vol. 35. P. 516.
11. *Баграташвили В.Н., Богородский С.Э., Коновалов А.Н., Кубышкин А.П., Новицкий А.А., Попов В.К., Уптон К., Хоудл С.М.* СКФ-ТП. 2007. Т. 2. № 1. С. 53.
12. *Reneker D.H., Chun I.* Nanotechnology. 1996. Vol. 7. P. 216.
13. *Kazarian S.G.* Polymer Science. Ser. C. 2000. Vol. 42. P. 78.

FABRICATION OF HIGHLY POROUS BIORESORBABLE MATRIXES USING SUPERCRITICAL CARBON DIOXIDE

S. E. Bogorodski, L. I. Krotova, A. V. Mironov, V. K. Popov

Institute of Laser and Information Technologies RAS, Troitsk, Moscow region, Russia

A novel method for fabrication of highly porous bioresorbable polymer matrixes for tissue engineering is proposed and developed. It is shown that injection of polymer compositions plasticized in sub- or supercritical carbon dioxide at 20—40 °C through the nozzle of certain diameter to the moulds at atmospheric or elevated (up to 6 MPa) CO_2 pressure enables to fabricate highly reproducible polymer matrixes with desirable structure and morphology and mean porosity up to 96 % without use of organic solvents. The effect of chemical composition and molecular weight of initial polymers, as well as, carbon dioxide temperature and pressure in reaction and receiver chambers onto the morphology and internal structure of fabricated matrixes is studied using a scanning electron microscopy.

K e y w o r d s: supercritical carbon dioxide, aliphatic polyethers, matrixes for tissue engineering.