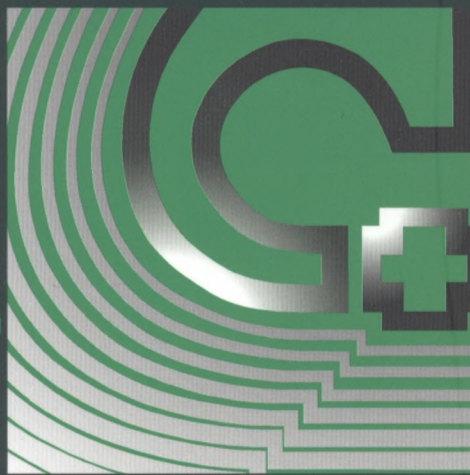


ISSN 0039-1735

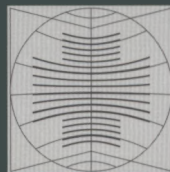
СТОМАТОЛОГИЯ

Том 90



5'2011

Научно-практический журнал



МедиаСфера

Костные кальций-фосфатные цементы. Применение в челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии

К.м.н. А.Н. ГУРИН¹, к.т.н. В.С. КОМЛЕВ², к.х.н. И.В. ФАДЕЕВА², член-корр. С.М. БАРИНОВ²

Calcium phosphate bone cements. Application in oral and maxillofacial surgery

A.N. GURIN, V.S. KOMLEV, I.V. FADEEVA, S.M. BARINOV

¹Центральный научно-исследовательский институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии; ²Институт металлургии и материаловедения им. А.А. Байкова РАН, Москва

Ключевые слова: кость, костная пластика, остеопластический материал, цемент, фосфат кальция.

Key words: bone, bone regeneration, osteoplastic material, cement, calcium phosphate.

Костные кальций-фосфатные цементы (КФЦ) — продукты, образующиеся при смешивании порошков фосфатов кальция с водой или затворяющей жидкостью и приобретающие пастообразную консистенцию с последующим переходом в твердое состояние. КФЦ отличаются от традиционно используемых остеопластических материалов (керамические гранулы и блоки) тем, что являются пастообразными и быстро затвердевают. Впервые идея использования и получения КФЦ была предложена W. Brown и L. Chow в 1983 г. КФЦ подразделяют в основном на апатитовые и брушитовые.

Апатитовые цементы получают, смешивая реагенты порошков с затворяющей жидкостью; в результате реакции получается карбонат-апатит или гидроксипатит (ГА) с различными примесями. Они активно резорбируются вначале [58], но затем этот процесс замедляется и апатитовый цемент может оставаться в стабильном состоянии более 12 мес [77, 112]. Апатитовые цементы превосходят брушитовые по прочности, однако брушитовые обладают более высокой кинетикой резорбции [6]. A. Mirtchi и соавт. [73] получили брушитовый цемент, используя порошок β-трикальций фосфата (β-ТКФ) и монокальций фосфат моногидрата (МКФМ). M. Vohner и соавт. [22] создали аналогичный цемент. В дальнейшем были разработаны инъекционные брушитовые цементы.

В Италии в 2010 г. прошел конгресс Общества по разработке инъекционных биоматериалов, посвященный инъекционным КФЦ, которые нашли широкое применение в костно-пластической хирургии, имплантологии [8, 54, 60, 79], травматологии и в других областях медицины [27, 33—35, 56]. По инъекционным цементам написано множество обзоров [4, 61, 62, 100, 106]. Кроме того, разработаны цементы специально для краниопластики и вертебропластики [46, 52, 64, 69, 111—113], для лечения переломов [10, 66, 93], цементы для переноса лекарственных веществ [48, 52].

M. Vohner и соавт. [21] отметили, что КФЦ чаще становятся предметом исследования, чем кальций-фосфатная керамика. Такой интерес к КФЦ вызван тем, что они обладают рядом преимуществ перед керамическими материалами:

- обладая нанокристаллической структурой, они имеют очень большую удельную площадь поверхности — до 100 м²/г, тогда как у керамических гранул она не превышает 1 м²/г;

- КФЦ делают возможным синтез гранул и блоков при комнатной температуре;

- текучесть способствует введению цемента при помощи малоинвазивных хирургических техник, менее агрессивных, чем традиционные оперативные методы;

- идеальное прилегание к поверхности нанесения дает хороший контакт между костью и цементом даже в геометрически сложных местах повреждений;

- поскольку реакция затвердевания, которая протекает в естественных условиях, представляет собой растворение и выделение вещества в виде твердого осадка, в большинстве случаев продуктом реакции является ГА с высокой микропористостью и по структуре сходный с природными апатитами. Благодаря этому КФЦ обладают большей реакционной способностью, чем кальций-фосфатная биокерамика;

- затвердевание КФЦ при комнатной температуре позволяет добавлять в смесь различные лекарственные вещества — от антибиотиков и противовоспалительных средств до факторов роста (костных морфогенетических белков); это свойство наделяет КФЦ большим потенциалом в области контролируемой доставки лекарственных веществ к месту дефекта костной ткани [48].

Однако наряду с преимуществами КФЦ имеют ряд недостатков [4], к которым можно отнести слабую механическую прочность, особенно у брушитовых цементов; обязательное давление при перемешивании.

Кроме того, М. Bohner [20] высказал ряд критических замечаний по поводу применения инъекционных цементов в спинальной хирургии — неравномерное смешивание и выведение цемента из шприца, а также отсутствие границ (костных стенок) дефекта может привести к тому, что частицы цемента мигрируют с током крови как вдоль спинного мозга, так и в окружающие ткани. Тем не менее материалы продолжают совершенствоваться и находят все более широкое применение. Так, на российском рынке представлены апатитовые КФЦ Norian SRS («Synthes», Швейцария) и брушитовый инъекционный цемент VitalOs («PD», Швейцария).

Данный обзор посвящен некоторым физико-химическим свойствам КФЦ и возможности их клинического применения в стоматологии и челюстно-лицевой хирургии.

Основные параметры, определяющие свойства КФЦ

Жидкая фаза. Жидкость для цементного раствора содержит вещества, необходимые для реакции затвердевания. Основная ее роль — обеспечить среду для растворения реагентов и выделения продуктов реакции. Цементы на основе тетракальций фосфата (ТТКФ) и дикальций фосфата ангидрата (ДКФА) затвердевают в воде; следовательно, в качестве жидкости для раствора можно использовать воду, физиологический раствор или любую другую физиологическую жидкость. Однако большинство цементов не затвердевают в воде, поэтому в качестве жидкости для них используется раствор фосфата натрия ($\approx 0,125$ моль/л) [103].

Твердая фаза и размер частиц. Состав твердой фазы различается в зависимости от желаемого времени затвердевания. Поскольку важное значение для затвердевания и конечных свойств цемента имеет размер частиц ингредиентов цемента, необходимо перемалывать каждый компонент отдельно до получения желаемого размера частиц. В работе L. Chow и соавт. [29] показано, что ТТКФ после синтеза необходимо размалывать до получения частиц размером в среднем 15 мкм. Чем меньше размер частиц, тем быстрее протекает затвердевание [47].

Соотношение жидкости и порошка

Структура и свойства цементов зависят от исходного состава и соотношения порошок — затвердевающая жидкость. Различают быстрое схватывание (<5 мин), среднее (10—20 мин), медленное (>30 мин) [21]. Вязкость цементной массы влияет на его резорбируемость, биосовместимость и прочность на сжатие. КФЦ на основе α -ТКФ чувствительны к соотношению жидкости и порошка в смеси [47, 50]. Однако не всегда обязательно, что наиболее прочный цемент получается из смеси, содержащей минимальное количество жидкости.

I. Khaïroun и соавт. [57] показали, что существует оптимальное соотношение жидкости и порошка, при котором достигается максимальная прочность цемента на сжатие; эта величина зависит от концентрации в жидкости Na_2HPO_4 .

Кроме разницы частиц на затвердевание заместителей костной ткани на базе α -ТКФ влияет температура. Если реакция проходит при температуре 37°C , достигается более высокая прочность на сжатие, чем при реакции, протекающей при комнатной температуре [21], однако окончательная прочность, достигающаяся в конце реакции, одинакова для обеих температур [49].

Свойства различных добавок и их влияние на КФЦ

Одним из компонентов, широко используемых для приготовления КФЦ и твердеющих непосредственно в месте операции, является α -ТКФ. При смешивании α -ТКФ с затвердевающей жидкостью образуется твердая масса. По мере затвердевания α -ТКФ трансформируется в кальций-дефицитный гидроксиапатит (КДГА) — $\text{Ca}_9(\text{HPO}_4)(\text{PO}_4)\times 5\text{OH}$. Свойства реакции схватывания и затвердевания КФЦ на основе α -ТКФ определяются постепенным растворением α -ТКФ и формированием сети тесно связанных между собой кристаллов КДГА [41, 42]. По мере растворения кристаллы КДГА образуют оболочку вокруг частиц α -ТКФ, и процесс затвердевания становится зависимым от диффузии Ca^{2+} и $(\text{PO}_4)^{2-}$ сквозь слой КДГА. На основе α -ТКФ были синтезированы прочные микропористые цементы [1, 2]. В таблице представлены различные составы цементов, многие из них содержат α -ТКФ [21].

На реакцию затвердевания костных цементов на базе α -ТКФ влияет добавление в смесь различных неорганических и органических солей. Для ускорения схватывания используют NH_4^+ , Na^+ и $(\text{PO}_4)^{2-}$, который ускоряет процесс зарождения кристаллов на этапе схватывания [23, 40]. Для замедления затвердевания применяют бивалентные ионы металлов, например Ca^{2+} , Mg^{2+} и др. [37, 74]. Отмечено, что Mg^{2+} адсорбируется на кристаллических блоках апатита и блокирует дальнейшее образование зародышей и рост кристаллов [48]. Витамин Е (L-токоферол) является натуральным биологическим оксидантом, который препятствует скоплению пероксидов и защищает клетки от повреждения свободными радикалами [71]. Основная цель применения витамина Е в составе КФЦ заключается в повышении текучести смеси. Он обладает высокой вязкостью и гидрофобностью, что позволяет при использовании его в небольших концентрациях повысить текучесть цемента (<2%) при незначительном итоговом снижении прочности.

Лимонная кислота используется в КФЦ на основе α -ТКФ в качестве добавки для повышения текучести материала. Она замедляет схватывание и затвердевание. Адсорбируясь на частицах α -ТКФ, лимонная кислота сообщает им сильный отрицательный заряд, что приводит к отталкиванию частиц вещества. Отталкивание вызывает большую подвижность частиц, что способствует повышению текучести и замедляет схватывание. При концентрации лимонной кислоты >1,5 массовой доли материал затвердевает быстрее, текучесть падает. Если концентрация кислоты высока, происходит комплексообразование — осаждение ионов Ca^{2+} из раствора в виде $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2 \times 4\text{H}_2\text{O}$ [72]. Скорость агломерации частиц возрастает, текучесть снижается, время затвердевания уменьшается, но при этом ухудшаются механические свойства цемента [32].

Для замедления схватывания цементов применяются также ингибиторы затвердевания, такие как магниевые соли, альгинат натрия, хитозан [102, 104, 108], глицерин [97], полиэтиленгликоль [99].

Скорость затвердевания КФЦ

Реакцию затвердевания можно охарактеризовать с точки зрения механических свойств — считается, что если цемент затвердел (схватился), он не изменяется при механической нагрузке на поверхность. Для определения времени затвердевания используют прибор Вика — если при

Список коммерческих кальций-фосфатных цементов с указанием состава (в случае если данные имеются) [21].

Компания	Название цемента	Компоненты	Конечный продукт
«ETEX»	a-BSM	Порошок: АКФ (аморфный кальций фосфат) — 50%, ДКФД — 50%	Апатит
	Embarc	Раствор: H ₂ O (небуферный физиологический раствор)	
«Stryker»	BoneSource	Порошок: ТТКФ — 73%, ДКФ — 27%	Апатит
	Cementek	Раствор: H ₂ O, смесь Na ₂ HPO ₄ и NaH ₂ PO ₄	
«Teknimed»	Cementek	Порошок: α-ТКФ, ТТКФ, натрия глицерофосфат	Апатит
	Cementek LV	Раствор: H ₂ O, Ca(OH) ₂ , H ₃ PO ₄	
«Biomet»	Calcibon	Порошок: α-ТКФ — 61%, ДКФ — 26%, CaCO ₃ — 10%, ПГА — 3%	Апатит
	Mimix	Раствор: H ₂ O, Na ₂ HPO ₄	
«Mitsubishi materials»	Biorex	Порошок: ТТКФ, α-ТКФ, C ₆ H ₅ O ₇ Na ₃ ·2H ₂ O	Апатит
	Biorex-R	Раствор: H ₂ O, C ₆ H ₈ O ₇	
«Kyphon»	KyphOs	Порошок: α-ТКФ — 75%, ТТКФ — 20—18%, ДКФД — 5%, ГА — 0—2%	Апатит
		Раствор: H ₂ O, янтарнокислый натрий (12—13%), натрия хондроитин сульфат — 5—5,4%	
«Skeletal Kinetics»	Callos	Порошок: α-ТКФ, ТТКФ, ДКФД, ГА, Mg ₃ (PO ₄) ₂ , NaHSO ₃	Апатит
		Раствор: H ₂ O, янтарнокислый натрий, натрия хондроитин сульфат	
«Shanghai Biomaterials»	Rebone	Порошок: α-ТКФ — 77%, Mg ₃ (PO ₄) ₂ — 14%, MgHPO ₄ — 4,8%, SrCO ₃ — 3,6%	Апатит
	Norian SRS	Раствор: H ₂ O, (NH ₄) ₂ HPO ₄ — 3,5 м	
«Synthes»	Set Putty	Порошок: нет данных	Апатит
	chronOS Inject	Раствор: нет данных	
«Kasios»	Eurobone	Порошок: ТТКФ, ДКФ	Брушит
		Раствор: H ₂ O	
«Produits Dentaires»	VitalOs	Порошок: α-ТКФ — 85%, CaCO ₃ — 12%, МКФМ — 3%	Брушит
		Раствор: H ₂ O, Na ₂ HPO ₄	
		Порошок: нет данных	Брушит
		Раствор: нет данных	
		Порошок: β-ТКФ — 73%, МКФМ — 21%, MgHPO ₄ ·3H ₂ O — 5%, MgSO ₄ (<1%), Na ₂ H ₂ P ₂ O ₇ (<1%)	Брушит
		Раствор: H ₂ O, гиалуронат натрия (0,5%)	
		Порошок: β-ТКФ — 98%, Na ₄ P ₂ O ₇ — 2%	Брушит
		Раствор: H ₂ O, H ₃ PO ₄ (3,0 м), H ₂ SO ₄ — 0,1 м	
		Компонент 1: α-ТКФ — 1,34 г, Na ₂ H ₂ P ₂ O ₇ — 0,025 г, H ₂ O, соли	Брушит
		Компонент 2: МКФМ — 0,78 г, CaSO ₄ ·2H ₂ O — 0,39 г, H ₂ O, H ₃ PO ₄	

надавливании на цементное тесто иглой диаметром 1 мм² на цементе не остается отпечатка, то цемент затвердел. Этот метод подходит для случаев, когда применяемая нагрузка достаточно низка (10—20%) относительно максимальной прочности цемента на сжатие и когда прочность цемента на сжатие возрастает постепенно по мере затвердевания. Однако этот метод не годится для сравнения цементов с низкой прочностью на сжатие. Более того, установлено, что цементы иногда проходят 2 реакции затвердевания, поэтому о затвердевании нельзя судить только по схватыванию. F. Driessens и соавт. [36] предложили оценивать первичное и окончательное затвердевание. Однако эти данные могут оказаться неточными, если применяемые нагрузки не отвечают характеристикам схватывания цемента (слишком высокие или слишком низкие).

Реакции затвердевания для различных цементных растворов обладают сходными химическими свойствами, которые можно установить, проанализировав изменения растворимости входящих в смесь соединений.

Совместно с ИМЕТ им. А.А. Байкова РАН и ЦНИИС и ЧЛХ были получены цементы в системе α-ТКФ/окта-

кальций (ОКФ) с pH=6,0—6,2 и ОКФ pH=8,0—8,5. Преимуществом цемента, содержащего ОКФ, является то, что это соединение, по сообщениям ряда авторов [13, 51], обладает остеиндуктивными свойствами. Сохранившаяся часть ОКФ в цементе является тем «биореактором», активным центром кристаллизации, через который возможно формирование новообразованного костного матрикса. На рис. 1 представлена дифрактограмма цемента системы α-ТКФ/ОКФ, синтезированного нашим коллективом. После затвердевания содержание ОКФ в цементе составляет около 12%, что подтверждается присутствием пика отражения плоскости {100} при угле 2=4,8° (указано стрелкой), который соответствует ОКФ, тогда как цемент из одного ОКФ после затвердевания содержит остаточное количество ОКФ >20% (рис. 2). В опытах *in vivo* регенерация костной ткани более выражена в случае применения цементов из ОКФ, чем α-ТКФ/ОКФ.

Растворимость КФЦ

Растворимость — одно из важнейших свойств КФЦ, поскольку она обеспечивает стабильность материала в

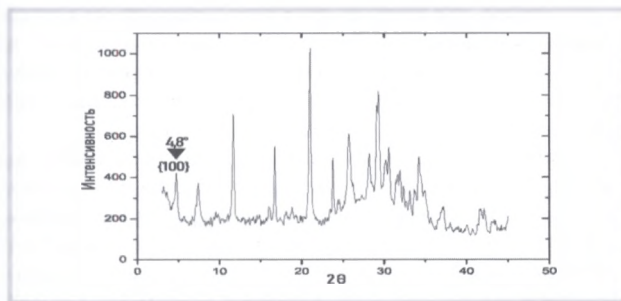


Рис. 1. Дифрактограмма цемента на основе α -ТКФ-ОКФ.

Содержание ОКФ составляет около 12% масс. Характерной особенностью присутствия ОКФ в цементе является пик отражения плоскости {100} при угле $2\theta=4,8^\circ$.

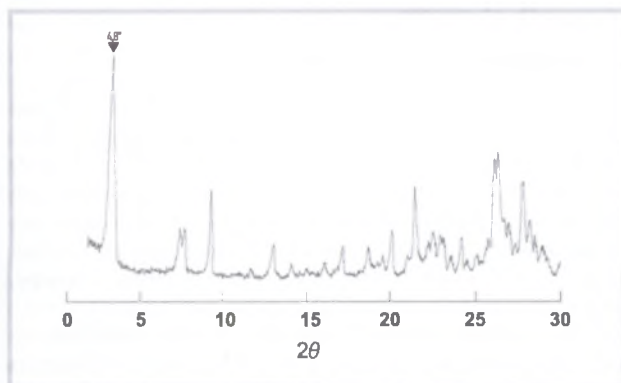


Рис. 2. Дифрактограмма цемента на основе ОКФ.

Содержание ОКФ после затвердевания свыше 20%, с характерным пиком при угле $2\theta=4,8^\circ$.

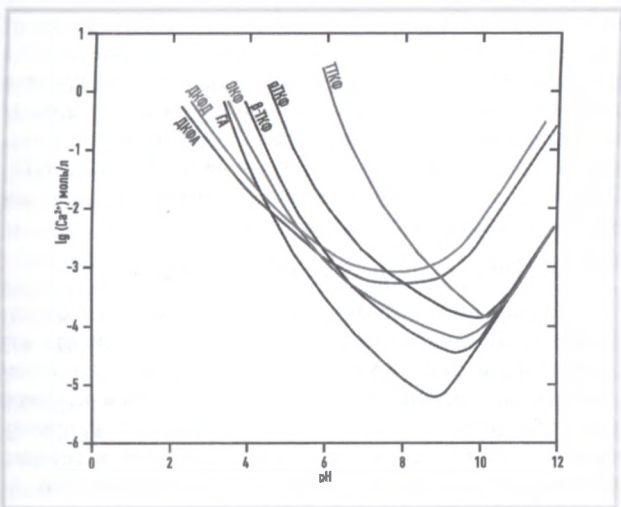


Рис. 3. Диаграмма растворимости фаз в системе $\text{Ca}(\text{OH})_2\text{-H}_3\text{PO}_4\text{-H}_2\text{O}$ при 25°C .

ДКФА — дикальций фосфат ангидрат; ДКФД — дикальций фосфат дигидрат; ОКФ — октакальций фосфат; α -ТКФ — альфа-трикальций фосфат; β -ТКФ — бета-трикальций фосфат; ТТКФ — тетракальций фосфат [28].

различных условиях его применения. Полностью затвердевшие образцы КФЦ, приготовленные на основе ТТКФ+ДКФА или ТТКФ+дикальций фосфатдигидрат (ДКФД), состоят в основном из ГА с незначительным остаточным количеством ТКФ и по растворимости близки к ГА. Затвердевший КФЦ практически нерастворим в

воде, но легко растворяется в высококислотной среде. В естественных физиологических условиях КФЦ нерастворимы, поскольку физиологические жидкости (слюна, кровь и пр.) перенасыщены по отношению к ГА. КФЦ растворяются в кислой среде, созданной остеокластами и другими клетками, продуцирующими кислоту.

На рис. 3 приведена фазовая диаграмма растворимости [28]. Каждая кривая на диаграмме (изотерм растворимости) описывает растворимость соли, выраженную в концентрации кальция в насыщенном растворе как функции от значения кислотности (рН). При одном и том же уровне рН, если изотерма 1-й соли проходит ниже изотермы 2-й соли, это означает, что 1-я соль менее растворима или более стабильна, чем 2-я. Точка, в которой 2 изотермы пересекаются, называется особой, или сингулярной точкой. В этой точке раствор является насыщенным по обеим солям, которые в этот момент обладают одинаковой стабильностью в растворе. В довольно большом диапазоне кислотности ГА является наименее растворимой солью (см. рис. 3). При кислотности $<4,2$ наименее растворимым становится ДКФА. Это объясняет, почему большинство минеральных компонентов как в здоровых костных тканях, так и в патологических отложениях кальция представляют собой формы ГА с примесями. При кислотности $<8,5$ ТТКФ наиболее растворим, а для значений кислотности выше 8,5 наибольшей растворимостью обладает ДКФД. Относительная стабильность различных солей служит основным фактором реакций затвердевания, которые происходят в КФЦ.

ТТКФ не только обладает высокой растворимостью в нейтральных и кислых средах. Он представляет собой единственную соль фосфата кальция с соотношением кальция и фосфора выше, чем у ГА. ТТКФ имеет очень важное значение как компонент цемента, поскольку только его можно комбинировать с другими кальций-фосфатными солями с более низким соотношением кальция и фосфора для получения смеси со стехиометрией ГА. При образовании ГА в такой смеси, как показано в уравнении (1), не выделяются кислотные или щелочные побочные продукты:



В этой реакции состав раствора по обеим солям (см. рис. 3) приближен к сингулярной точке или достигает ее. При этом образуется осаждаемый ГА (оГА) при условии, что и ДКФА, и ТТКФ содержатся в смеси в избытке и обе соли растворяются быстрее, чем образуется ГА. Таким образом, цемент в жидкой фазе будет сохранять практически постоянный уровень кислотности и состав, обеспечивая стабильное протекание реакции затвердевания. Сингулярная точка кислотности для соединения ТТКФ+ДКФА приблизительно равна 8,5. Таким образом, во время реакции затвердевания кислотность таких цементов будет лишь немногим выше физиологической, что отчасти объясняет их высокую биосовместимость.

Кроме ДКФА и ДКФД, ТТКФ образует сингулярные точки с ОКФ, α -ТКФ и β -ТКФ, изотермы которых также проходят над кривой ГА (см. рис. 3). В принципе жидкие растворы, содержащие ТТКФ и 1 из этих солей, должны также образовывать ГА. Однако их сингулярные точки находятся не так высоко над изотермой ГА, как сингулярные точки ТТКФ-ДКФА и ТТКФ-ДКФД. Это означает, что смеси на основе ОКФ, α -ТКФ и β -ТКФ не так перенасыщены по отношению к ГА. Возможно, поэтому смеси

ТТКФ с ОКФ, α -ТКФ и β -ТКФ в воде реагируют недостаточно быстро, чтобы образовать хорошо затвердевающий цемент. Большинство этих смесей затвердевает в пределах 10 мин с затворяющей жидкостью, содержащей фосфаты натрия. Для кислотности $< 8,5$ α -ТКФ занимает 2-е место по растворимости. Поэтому смесь α -ТКФ с другими фосфатами кальция, например с ДКФД, ДКФА и МКФМ или с соединениями, в состав которых входит кальций (например, карбонат кальция или гидроксид кальция), также дает затвердевающий цемент, если в качестве жидкости используется раствор фосфата.

Сила сцепления КФЦ

В настоящее время не существует единого понятия силы сцепления и ее определения. Одни авторы употребляют этот термин как «устойчивость к распаду» (non-decay) [53], другие — как «деформируемость» (compliance) [39, 57] или «устойчивость» (stability) [5]. По нашим наблюдениям, что согласуется со взглядами ряда авторов, если речь идет о различных многофазных цементах, под силой сцепления надо понимать силу отрыва, которая связывает цемент с подложкой [9, 14, 21].

Резорбируемость и макропористость

Биологическая реакция на КФЦ может быть оценена только после имплантации. Одно из важнейших свойств КФЦ, проявляющихся в естественных условиях, — его стабильность (слабая растворимость) в обычных физиологических жидкостях и растворение в кислой среде, которая может быть создана остеокластами. При краниопластике вполне приемлема относительно медленная резорбция с постепенным замещением новообразованной костной тканью. В других же случаях, например при лоскутных операциях в пародонтологии или синус-лифтинге, крайне важна способность цемента быстро замещаться костной тканью. Поэтому для увеличения скорости резорбции КФЦ они должны быть пористыми. Поры в КФЦ по характеру бывают сквозными, изолированными и направленными (канальными). По количеству пор различают КФЦ пористые (до 40%), высокопористые (40—70%) и ультрапористые (>80%). По размерам пор выделяют микропоры (до 10 мкм), мезопоры (50—250 мкм) и макропоры (>500 мкм). Поры, стимулирующие ангиогенез и новообразование костной ткани, особенно это необходимо для материалов на основе α -ТКФ.

Стимулировать образование макропор можно с помощью нескольких технологий, из которых 3 всегда применимы для заместителей костной ткани, затвердевающих непосредственно на месте операции:

- добавление компонентов, образующих мелкие воздушные пузырьки [90];
- использование несмешивающихся жидкостей [91];
- применение растворимых кристаллов [101].

Материалы типа додецилсульфата натрия (ДСН) стабилизируют воздушные пузырьки, находящиеся в цементе во время смешивания, чем обеспечивают конечному материалу как микро-, так и макропористость. Пористость можно контролировать, варьируя количество ДСН, добавляемое в смесь. Сходные результаты были получены при добавлении витамина Е, который относится к несмешиваемым жидкостям. Витамин Е образует в цементе глобулы, которые сохраняются на протяжении всей реакции затвердевания и делают конечный продукт пористым. По-

казано также, что глобулы образуют в цементе не только сферические поры подобно воздушным пузырькам, но и каналы, что положительно влияет на вращение новообразованной костной ткани. Подобные образования были получены при помощи ДСН и масла [19, 90].

Технология создания макропористости в КФЦ заключается в добавлении в смесь растворимых кристаллов. Данная технология позволяет контролировать как степень пористости вещества, так и размеры пор, в зависимости от добавляемых кристаллов NaCl [105]. Исследования с применением маннитола [70], сахарозы и натриевых солей карбонатов и фосфатов [101] показали, что макропористость можно создать за 48 ч в дистиллированной воде за счет полного растворения кристаллов. Однако повышение макропористости неизбежно снижает прочность материала [3, 12, 24, 50].

Повышение прочности КФЦ

По прочности КФЦ значительно уступают костной ткани, эмали или кальций-фосфатной биокерамике. Хотя на данный момент достигнута прочность КФЦ при сжатии до 80 МПа, КФЦ являются хрупким материалом с довольно низкой прочностью на изгиб. Поскольку затвердевание КФЦ протекает при комнатной температуре, возможно добавление различных биосовместимых (биорезорбируемых) волокнистых или пористых веществ в смесь КФЦ во время приготовления или в заранее изготовляемые имплантаты. Это должно значительно повысить прочность цемента. В работе Н. Хи и соавт. [109] показано, что добавление в цементную смесь углеродной нити в объемной доле 5,7% позволяет повысить прочность при изгибе в 4 раза, а прочность на разрыв — в 100 раз по сравнению с таковой у неукрепленных КФЦ. При использовании биорезорбируемых укрепляющих волокон повышение прочности достигается уже на ранней стадии. Распад волокон ведет к образованию микроскопических каналов между костью и имплантатом, что способствует вращению костной ткани в имплантат. Для повышения прочности КФЦ используют наполнители из Ti, SiO₂, Al₂O₃, ZrO₂ и др. Такие КФЦ относятся к бетонитам, т.е. к цементам с повышенной прочностью.

КФЦ как носители лекарственных средств

Возможность использования КФЦ не только для замещения костной ткани, но и в качестве носителя для точной и контролируемой доставки лекарства представляется весьма перспективной и может оказаться полезной при терапии различных костных заболеваний, например опухолей кости, остеопороза или остеомиелита, которые в настоящий момент требуют долгого, болезненного и дорогого курса лечения.

В отличие от кальций-фосфатной биокерамики, когда лекарства абсорбируются только поверхностью, при добавлении действующего вещества в цемент в 1 из 2 фаз КФЦ распределяют его равномерно. Это способствует высвобождению лекарства в течение более длительного времени.

М. Ginebra и соавт. [49] изучали влияние метакриламида, полученного из аминосалициловой кислоты, на апатитный цемент на основе α -ТКФ. Эта кислота может образовывать комплексы с кальцием. Опыт показал изменение механических свойств и текучести цемента, которая повысилась, однако время схватывания снизилось. На

25% повысилась прочность при сжатии и на 80% прочность при изгибе, что объясняется снизившейся пористостью и меньшим размером выпавших в виде осадка кристаллов.

М. Otsuka и соавт. [82] изучали в естественных условиях кинетику высвобождения аспирина из цемента на основе ТТКФ+ДКФ+ГА. Было выявлено, что скорость высвобождения препарата возрастает с повышением пористости цемента — показатель, который легко корректируется изменением соотношения жидкости и порошка в цементной смеси. М. Otsuka и соавт. [80—89] изучали свойства апатитового цемента ТТКФ + ДКФД + ГА с добавлением индометацина. Показано, что при увеличении количества лекарства, добавляемого в цемент, количество высвобожденного препарата возрастало. Авторы также добавляли меркаптопурин, который подавляет рост опухолевых клеток, в КФЦ на основе ТТКФ+ДКФД. Реакция затвердевания не претерпела никаких изменений. *In vitro* изучалась скорость высвобождения эстрадиола (гормон для лечения остеопороза) из КФЦ и также *in vivo* на крысах при подкожном введении. Костная масса у выздоровевших крыс после эксперимента была больше, чем до него. М. Hofmann и соавт. [52] рассматривали различные аспекты внедрения лекарственных препаратов в КФЦ.

КФЦ как средство доставки факторов роста

В настоящее время много внимания уделяется противовоспалительным, противораковым средствам и гормональным препаратам. Предметом новейших исследований стало введение в КФЦ таких стимуляторов восстановления костной ткани, как костные морфогенетические белки (КМБ) или трансформирующие факторы роста- β (β -ТФР).

Факторы роста — это большая группа полипептидов, способных передавать сигналы, влияющие на клеточную активность [75, 110]. Внутри них выделяется надсемейство β -ТФР, которые особенно важны для восстановления костной ткани. В него входят ТФР- β_1 , β_2 и β_3 , КМБ и др. Особенность подсемейства КМБ состоит в том, что в отличие от других факторов роста они обладают остеоиндуктивностью. Это означает, что КМБ могут активировать дифференцировку мультипотентных клеток в костеобразующие, что обеспечивает возможность образования кости даже вне костной ткани (эктопический остеогенез). β -ТФР — это поливалентные регуляторы метаболизма костных клеток, которые могут способствовать формированию кости *in vivo* в зависимости от своей концентрации и метода введения в организм. Показано, что ТФР- β_1 стимулирует остеобласты и синтез коллагена *in vitro* [25] и способствует увеличению толщины трубчатой кости *in vivo* при введении в область, примыкающую к надкостнице [76]. Исследования *in vitro* продемонстрировали, что совместное введение этих факторов с кальций-фосфатной керамикой позволяет ускорить новообразование костной ткани благодаря адсорбции большей дозы рекомбинантного человеческого трансформирующего β_1 -фактора роста (rhТФР- β_1) на поверхности биокерамики [65]. Использование КФЦ способствует равномерному распределению факторов роста не только на поверхности, но и по всему объему цемента, обеспечивая тем самым их более длительное высвобождение в ходе резорбции цемента и одновременно формирование новой кости.

Е. Blom и соавт. [18] изучали соединения *in vitro* rhТФР- β_1 с КФЦ на основе α -ТКФ+ТТКФ+ДКФД на начальной стадии формирования костной ткани на мезенхимальных стромальных стволовых клетках крыс. Фактор роста был добавлен в цемент во время затвердевания. Добавление rhТФР- β_1 стимулировал дифференцировку преостеобластов *in vitro*. В других исследованиях показано влияние фактора роста на физико-химические и механические свойства 2 различных составов цемента [15—17]. Было выяснено, что КФЦ с добавлением rhТФР- β_1 не отличаются от обычных цементов по свойствам реакции затвердевания. Доклинические опыты на животных показали также и стимулирующее действие rhТФР- β_1 на рост кости [18]. Подобные результаты были обнаружены, когда гранулы из полимолочной кислоты, насыщенные КМБ-2, были добавлены в КФЦ [92]. Высвобождение КМБ-2 было очень ограниченным. По словам авторов опыта, нанопористость КФЦ не только не способствовала высвобождению белков, но и, возможно, сдерживала способность белка связываться с КФЦ.

Поведение КМБ-2, введенных в КФЦ *in vivo*, изучали многие авторы [38, 63, 94, 95]. К. Onuga и соавт. [78] добавляли разное количество КМБ-2 в цемент на основе β -ТКФ, ММКФ, полугидрата сульфата кальция и гранул β -ТКФ после затвердевания [78]. Смесь была введена в области костных переломов у кроликов. В местах перелома, заполненных цементом с оптимальной концентрацией КМБ-2, кость формировалась очень быстро и через 3 нед перелом полностью срастался. Ни один перелом, не заполненный цементом без факторов роста, не сросся [107]. Таким образом, КФЦ показал себя как приемлемый субстрат для доставки КМБ-2. Аналогичную картину наблюдали А. Kamegai и соавт. [55].

Кроме вышеупомянутых белков, похожим воздействием на костную ткань обладают коллаген I типа и остеокальцин, которые также изучались как потенциальные факторы улучшения биологических и механических свойств КФЦ [59]. Остеокальцин, добавленный в апатитный цемент на основе α -ТКФ, ДКФ, карбоната кальция и ГА, изменял микроструктуру цемента, поскольку размер осаждаемых кристаллов ГА уменьшился.

М. Otsuka и соавт. [80] изучали также смесь КФЦ на основе ТТКФ и ДКФ с инсулином и бычьим альбумином, чтобы выяснить, как будет высвобождаться белок. К сожалению, исследования показали, что ни один из этих полипептидов не повлиял на реакцию затвердевания цемента.

Применение КФЦ в стоматологии и челюстно-лицевой хирургии

Поскольку КФЦ характеризуются одновременно способностью к реакционному твердению, биосовместимостью, а также потенциалом замещения вновь образуемой костной тканью, они являются крайне перспективным материалом для стоматологии. Возможность приготовления смеси непосредственно перед операцией является важным свойством КФЦ, поскольку облегчает доставку материала в требуемое место и обеспечивает отличное прилегание к поверхности кости [43, 60, 106].

В стоматологии применяется трехмерная комплексная нагрузка для одновременного измерения прочности при изгибе, скручивании, растяжении и сжатии. К сожалению, КФЦ обладают хорошей прочностью только при сжатии. Так, их диаметрально прочность при растяже-

нии обычно не превышает 20 МПа. Имплантаты из оксида циркония, диаметральной прочность при растяжении которого более чем в 30 раз превышает эту величину, тем не менее иногда не выдерживают сосредоточения больших напряжений, которые встречаются в травматологии. Поэтому из-за низкой механической прочности КФЦ требуются дальнейшие исследования, которые могли бы определить эффективность применения этих материалов в дентальной имплантологии.

А. Sugawara и соавт. [98] изучали кинетику резорбции инъекционного КФЦ на основе ТТКФ+ДКФА. Авторы удалили нижние премолары у собак, через 1 мес создали костный дефект, имитирующий резорбцию костной ткани и ввели инъекционный КФЦ. Через 8 мес они установили 2 цилиндрических имплантата с покрытием из ГА. Через 1, 3 и 6 мес провели гистоморфометрическое исследование процессов интеграции как блока КФЦ, так и остеointegrации установленных имплантатов. По данным гистологических исследований, процессы остеointegrации прошли активно как на границе КФЦ — кость, так и в области имплантат — КФЦ.

Л. Comuzzi и соавт. [30] в исследовании на 6 подопытных козах вводили КФЦ в мышечелок бедренной кости животных. Отмечено отличное формирование кости вокруг имплантационного материала, однако скорость резорбции цемента была очень низкой.

Благодаря преимуществу КФЦ в заполнении костных дефектов сложной геометрической формы его применение в челюстно-лицевой хирургии весьма оправданно. J. Losee и соавт. [67] изучали скорость резорбции КФЦ на дефектах свода черепа у собак. Во всех областях дефектов через 180 дней отмечено прогрессирующее вращение кости с практически полным замещением естественной костью. С. Friedman и соавт. [43] отметили отличные результаты операций по устранению черепных дефектов более чем у 100 пациентов. Доля успешных попыток с использованием цемента через 6 лет составляла 97%. Ряд авторов [11, 44, 45, 68, 96] использовали КФЦ при больших по протяженности костных дефектах челюстей.

Применение КФЦ при лечении остеонекроза

Р. Aronte и соавт. [7] использовали КФЦ для лечения очагов остеонекроза в суставах [7]. В ходе исследования создавался очаг остеонекроза в губчатом веществе дистального отдела бедренной кости кролика путем просверливания отверстия в кости и локального замораживания при помощи криозонда. КФЦ, который использовался в качестве наполнителя, легко формировался (при соотно-

шении 3:1) и хорошо держал поверхность сустава и субхондральной кости, даже когда хрящевая зона была разрушена в силу замерзания—оттаивания. Через 3 мес в субхондральной кости наблюдались структурные изменения, а в дальнейшем у подопытных животных формировалась нормальная кость. Суставной хрящ в большинстве случаев восстановился. Цемент проникал в губчатую кость во время конденсации материала, причем использовалась технология, позволявшая минимизировать макропористость внутри цемента. Микротрещины наблюдались в основном вдоль промежуточной зоны между костью и цементом. Через 12 мес большая часть цемента была замещена нативной костью.

Н. Chaung и соавт. [26] использовали цемент для лечения искусственно созданного пародонтита. Основная и контрольная группы существенно не различались. Однако исследователи [31] заключили, что дальнейшая работа в этом направлении желательна, поскольку цемент играл роль каркаса для формирования новой кости, обеспечивая «гистосовместимость» для тканей пародонта. Авторы также изучали цемент в качестве защитного покрытия пульпы зуба в сравнении с гидроксидом кальция. Было обнаружено, что оба материала способны через 24 нед образовывать вторичный дентин.

Заключение

Таким образом, краткий обзор физико-химических и биологических свойств КФЦ показал, что они представляют собой весьма перспективные материалы для замещения костных дефектов в имплантологии, пародонтологии и челюстно-лицевой хирургии, в которых решающим фактором является первичная стабилизация остеопластического материала в костном дефекте, что достигается благодаря смешиванию кальций-фосфатных порошков с затворяющей жидкостью. Несмотря на то что по прочности цементы уступают кости, зубам и керамическим гранулам, они обладают хорошей резорбцией, биосовместимостью, а по развитой пористой поверхности превосходят все имеющиеся керамические материалы, что открывает возможности для транспортировки лекарственных веществ, факторов роста в места дефекта кости. Цементы с содержанием ОКФ представляют собой новый класс остеопластических материалов, которые, возможно, обладают остеоиндуктивными свойствами.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ 09-03-00187а и гранта Президента РФ МК-2286/2009.3

ЛИТЕРАТУРА

1. Баринов С.М., Комлев В.С. Биокерамика на основе фосфатов кальция. М: Наука 2005;285.
2. Смирнов В.В., Егоров А.А., Сергеева Н.С. и др. Кальций-фосфатные наноструктурированные костные цементы для заполнения дефектов костной ткани. Научно-практическая конференция «Нанотехнологии в онкологии 2009»: Материалы. М 2009;59.
3. Almirall A., Larrecq G., Delgado J.A. et al. Formation of macropores in calcium phosphate cement implants. J Mater Sci Mater Med 2001;12:135—139.
4. Ambar A., Mueninghoff L. Calcium phosphate cement: review of mechanical and biological properties. J Prosthodont 2006;15:321—328.
5. Andrianjatovo H., Lemaitre J. Effects of polysaccharides on the cement properties in the monocalcium phosphate monohydrate-beta-tricalcium phosphate system. Innovation Tech Biol Med 1995;16:1:140—147.
6. Apelt D., Theiss F., El-Warrak A.O. et al. In vivo behavior of three different injectable hydraulic calcium phosphate cements. Biomaterials 2004;25:1439—1451.
7. Aronte R., Lemons J., Lacefield W et al. Investigation of calcium phosphate cement in osteonecrotic-like lesions in a rabbit model. Thesis for MS degree. Birmingham: University of Alabama 2001;187.
8. Arisan V., Aniel A., Wolke J. et al. The effect of injectable calcium phosphate cement on bone anchorage of titanium implants: an experimental feasibility study in dogs. Int J Oral Maxillofac Surg 2010;39:5:463—468.
9. Axen N., Ahnfelt N., Persson T. et al. Clotting behavior of orthopaedic cements in human blood. Annual meeting «Ceramics, cells and tissues». Faenza 2004;5.
10. Bajammal S., Zlowodzki M., Tornetta P. et al. The use of calcium phosphate bone cement in fracture treatment. J Bone Jt Surg Am 2008;90:1186—1196.

11. Baker S., Weinzweig J., Kirschner R. et al. Applications of a new carbonated calcium phosphate bone cement: early experience in pediatric and adult craniofacial reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 2002;109:1789–1796.
12. Barralet J., Gaunt T., Wright A. et al. Effect of porosity reduction by compaction on compressive strength and microstructure of calcium phosphate cement. *J Biomed Mater Res* 2002;63:1–9.
13. Barrere F., Van Der Valk C., Dalmeijer R. et al. Osteogenicity of octacalcium phosphate coatings applied on porous metal implants. *J Biomed Mater Res Part A* 2003;66:779–788.
14. Bernards C.M., Chapman J.R., Mirza S.K. Lethality of embolized Norian bone cement varies with the time between mixing and embolization. Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society. San Francisco 2004;15–17.
15. Blom E., Klein-Nulend J., Klein C. et al. Transforming growth factor-beta 1 incorporated during setting in calcium phosphate cement stimulates bone cell differentiation in vitro. *J Biomed Mater Res* 2000;50:67–74.
16. Blom E., Klein-Nulend J., Wolke J. et al. Transforming growth factor-beta 1 incorporation in an alpha-tricalcium phosphate-dicalcium phosphate dihydrate-tetracalcium phosphate monoxide cement: release characteristics and physicochemical properties. *Biomaterials* 2002;23:1261–1268.
17. Blom E., Klein-Nulend J., Wolke J. Transforming growth factor-beta 1 incorporation in a calcium phosphate bone cement: material properties and release characteristics. *J Biomed Mater Res* 2002;59:265–272.
18. Blom E., Klein-Nulend J., Yin L. et al. Transforming growth factor-beta 1 in calcium phosphate cement stimulates bone regeneration. *J Dent Res* 2000;79:255.
19. Bohner M. Calcium phosphate emulsions: possible applications. *Key Eng Mater* 2001;5:192–195.
20. Bohner M., Baroud G., Gasser B. Critical aspects in the use of injectable calcium phosphates in spinal surgery. *Biomaterials* 2010;31:16:4609–4611.
21. Bohner M., Gbureck U., Barralet J. Technological issues for the development of more efficient calcium phosphate bone cements: a critical assessment. *Biomaterials* 2005;26:6423–6439.
22. Bohner M., Lemaitre J., Ring A. Effects of sulfate, pyrophosphate, and citrate ions on the physicochemical properties of cements made of alpha-tricalcium phosphate-phosphoric acid-water mixtures. *J Am Ceramic Soc* 1996;79:1427–1434.
23. Brown W.E., Chow L.C. A new calcium phosphate setting cement. *J Dent Res* 1983;62:672.
24. Cama G., Barberis F., Botter R. et al. Preparation and properties of macroporous brushite bone cements. *Acta Biomater* 2009;5:2161–2168.
25. Centrella M., Massague J., Canalis E. Human platelet-derived transforming growth factor-beta stimulates parameters of bone growth in fetal rat calvaria. *Endocrinology* 1986;119:2306–2312.
26. Chung H.M., Hong C.H., Chiang C.P. et al. Comparison of calcium phosphate cement mixture and pure calcium hydroxide as direct pulp-capping agents. *J Formos Med Ass* 1996;95:545–550.
27. Chow L.C. Next generation calcium phosphate-based biomaterials. *Dent Mater J* 2009;28:1–10.
28. Chow L.C. Solubility of calcium phosphates. In: *Octacalcium Phosphate*. Monogr. Oral Sci. Eds. L.C. Chow, E.D. Eanes. Basel: Karger 2001;18:94–111.
29. Chow L.C., Takagi S., Costantino P.D. et al. Self setting calcium phosphate cements. *Mater Res Symp Proc* 1991;179:3–24.
30. Comuzzi L., Ooms E., Jansen J. Injectable calcium phosphate cement as a filler for bone defects around oral implants: an experimental study in goats. *Clin Oral Implants Res* 2002;13:304–311.
31. Cuisinier F.J.G., Wieber A., Tenenbaum H. et al. Injectable calcium phosphate hydraulic cement (CPHC) used for periodontal tissue regeneration: a study on a dog model. *J Appl Biomater Biomech* 2003;1:186–193.
32. Dai H., Yan Y., Li S. et al. Properties of the cement materials in TCP-TTCP-C6H8O7-H2O. *Key Eng Mater* 2001;192:821–824.
33. Dorozhkin S.V. Bioceramics of calcium orthophosphates. *Biomaterials* 2010;31:1465–1485.
34. Dorozhkin S.V. Calcium orthophosphate-based biocomposites and hybrid biomaterials. *J Mater Sci* 2009;44:2343–2387.
35. Dorozhkin S.V. Calcium orthophosphate cements for biomedical application. *J Mater Sci* 2008;43:3028–3057.
36. Driessens F.C.M., Boltong M.G., Bermudez O. et al. Effective formulations for the preparation of calcium phosphate bone cements. *J Mater Sci Mater Med* 1994;5:164–170.
37. Durucan C., Brown P.W. Reactivity of alpha-tricalcium phosphate. *J Mater Sci* 2002;37:963–969.
38. Edwards R.B., Seeherman H.J., Bogdanske J.J. et al. Percutaneous injection of recombinant human bone morphogenetic protein-2 in a calcium phosphate paste accelerates healing of a canine tibial osteotomy. *J Bone Jt Surg* 2004;86:1425–1438.
39. Fernandez E., Boltong M.G., Ginebra M.P. et al. Development of a method to measure the period of swelling of calcium phosphate cements. *J Mater Sci Lett* 1996;15:1004–1005.
40. Fernandez E., Boltong M.G., Ginebra M.P. et al. Common ion effect on some calcium phosphate cements. *Clin Mater* 1994;16:99–103.
41. Fernandez E., Gil F.J., Ginebra M.P. et al. Calcium phosphate bone cements for clinical applications Part I: Solution chemistry. *J Mater Sci Mat Med* 1999a;10:169–176.
42. Fernandez E., Gil F.J., Ginebra M.P. et al. Calcium phosphate bone cements for clinical applications Part II: Precipitate formation during setting reactions. *J Mater Sci Mat Med* 1999;10:177–183.
43. Friedman C.D., Costantino P.D., Takagi S. et al. BoneSource hydroxyapatite cement: a novel biomaterial for craniofacial skeletal tissue engineering and reconstruction. *J Biomed Mater Res* 1998;43:428–432.
44. Fujikawa K., Sugawara A., Kusama K. et al. Fluorescent labeling analysis and electron probe microanalysis for alveolar ridge augmentation using calcium phosphate cement. *Dent Mater J* 2002;21:296–305.
45. Fujikawa K., Sugawara A., Murai S. et al. Histopathological reaction of calcium phosphate cement in periodontal bone defect. *Dent Mater J* 1995;14:45–57.
46. Genecov D., Kremer M., Agarwal R. et al. Norian craniofacial repair system: compatibility with resorbable and nonresorbable plating materials. *Plast Reconstr Surg* 2007;120:1487–1495.
47. Ginebra M.P., Driessens F.C.M., Planell J.A. Effect of the particle size on the micro and nanostructural features of a calcium phosphate cement: a kinetic analysis. *Biomaterials* 2004;25:3453–3462.
48. Ginebra M.P., Traykova T., Planell J. Calcium phosphate cements as bone drug delivery systems: a review. *J Control Rel* 2006;113:102–110.
49. Ginebra M.P., Rilliard A., Fernandez E. et al. Mechanical and rheological improvement of a calcium phosphate cement by the addition of a polymeric drug. *J Biomed Mater Res* 2001;57:113–118.
50. Grover L.M., Gbureck U., Wright A.J. et al. Biologically mediated resorption of brushite cement in vitro. *Biomaterials* 2006;27:2178–2185.
51. Habibovic P., van der Valk C., van Blitterswijk C. et al. Influence of octacalcium phosphate coating on osteoinductive properties of biomaterials. *J Mater Sci Mater Med* 2004;15:373–380.
52. Hofmann M.P., Mohammed A.R., Perrie Y. et al. High-strength resorbable brushite bone cement with controlled drug-releasing capabilities. *Acta Biomater* 2009;5:43–49.
53. Ishikawa K., Miyamoto Y., Kon M. et al. Non-decay type fast-setting calcium phosphate cement: composite with sodium alginate. *Biomaterials* 1995;16:527–532.
54. Jansen J., Ooms E., Verdonchot N. et al. Injectable calcium phosphate cement for bone repair and implant fixation. *Orthop Clin North Am* 2005;36:89–95.
55. Kamegai A., Shimamura N., Naitou K. et al. Bone formation under the influence of bone morphogenetic protein-self-setting apatite cement composite as delivery system. *Biomed Mater Eng* 1994;4:291–307.
56. Kenny S., Buggy M. Bone cements and fillers: a review. *J Mater Sci Mater Med* 2003;14:923–938.
57. Khairoun I., Boltong M.G., Driessens F.C. et al. Effect of calcium carbonate on clinical compliance of apatitic calcium phosphate bone cement. *J Biomed Mater Res* 1997;38:356–360.
58. Knaack D., Goad M., Aiolova M. et al. Resorbable calcium phosphate bone substitute. *Biomaterials* 1998;43:399–409.
59. Knepper-Nicolai B., Reinstorf A., Hofinger I. et al. Influence of osteocalcin and collagen-I on the mechanical and biological properties of Biocement D. *Biomol Eng* 2002;19:227–231.
60. Komath M., Varma H. Development of a fully injectable calcium phosphate cement for orthopedic and dental applications. *Bull Mater Sci* 2003;26:415–422.
61. Larsson S. Calcium Phosphates: what is the evidence. *J Orthop Trauma* 2010;24:S41–S45.
62. Larsson S., Bauer T. Use of injectable calcium phosphate cement for fracture fixation: a review. *Clin Orthop Relat Res* 2002;395:23–32.
63. Lee D.D., Tofighi A., Aiolova M. et al. Alpha-BSM: abiomimetic bone substitute and drug delivery vehicle. *Clin Orthop Relat Res* 1999;367:S96–S405.
64. Lim T.H., Brebach G.T., Renner S.M. et al. Biomechanical evaluation of an injectable calcium phosphate cement for vertebroplasty. *Spine* 2002;27:1297–1302.
65. Lind M., Overgaard S., Soballe K. et al. Transforming growth factor-beta 1 enhances bone healing to unloaded tricalcium phosphate coated implants: an experimental study in dogs. *J Orthop Res* 1996;14:343–350.

66. *Lobnerhoffer P., Gerich T., Witte F. et al.* Use of an injectable calcium phosphate bone cement in the treatment of tibial plateau fractures: a prospective study of twenty-six cases with twenty-month mean follow-up. *J Orthop Trauma* 2002;16:143–149.
67. *Losee J., Karmacharya J., Gannon F. et al.* Reconstruction of the immature craniofacial skeleton with a carbonated calcium phosphate bone cement: interaction with bioresorbable mesh. *J Craniofacial Surg* 2003;14:117–124.
68. *Lye K., Tideman H., Merckx M. et al.* Bone cements and their potential use in a mandibular endoprosthesis. *Tissue Eng Part B* 2009;15:485–496.
69. *Mahr M.A., Bartley G.B., Bite U. et al.* Norian craniofacial repair system bone cement for the repair of craniofacial skeletal defects. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 2000;16:393–398.
70. *Markovic M., Takagi S., Chow L.C.* Formation of macropores in calcium phosphate cement through the use of mannitol crystals. *Key Eng Mater* 2001;192:773–776.
71. *Mendez J.A., Aguilar M.R., Abraham G.A. et al.* New acrylic bone cements conjugated to vitamin E: Curing parameters, properties, and biocompatibility. *J Biomed Mater Res* 2002;62:299–307.
72. *Misra D.N.* Interaction of citric acid with hydroxyapatite: surface exchange of ions and precipitation of calcium citrate. *J Dent Res* 1996;75:1418–1425.
73. *Mirichi A.A., Lemaire J., Terao N.* Calcium phosphate cements: study of the beta-tricalcium phosphate-monocalcium phosphate system. *Biomaterials* 1989;10:475–480.
74. *Monma H.* Preparation of octacalcium phosphate by the hydrolysis of alpha-tricalcium phosphate. *J Mater Sci* 1980;15:2428–2434.
75. *Nimni M.E.* Polypeptide growth factors: targeted delivery systems. *Biomaterials* 1997;18:1201–1225.
76. *Noda M., Camilliere J.* In vivo stimulation of bone formation by transforming growth factor beta. *Endocrinology* 1989;124:2991–2994.
77. *Ohura K., Bohner M., Hardouin P. et al.* Resorption of, and bone formation from, new beta-tricalcium phosphate-monocalcium phosphate cements: an in vivo study. *J Biomed Mater Res* 1996;30:193–200.
78. *Ohura K., Hamanishi C., Tanaka S. et al.* Healing of segmental bone defects in rats induced by a beta-TCP-MCPM cement combined with rhBMP-2. *J Biomed Mater Res* 1999;44:168–175.
79. *Ooms E.M., Wolke J.G., van der Waerden J.P. et al.* Use of injectable calcium-phosphate cement for the fixation of titanium implants: an experimental study in goats. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 2003;15:447–456.
80. *Otsuka M., Matsuda Y., Baig F. et al.* Calcium-level responsive controlled drug delivery from implant dosage forms to treat osteoporosis in an animal model. *Adv Drug Deliv Rev* 2000;42:249–258.
81. *Otsuka M., Matsuda Y., Fox J.L.* Novel skeletal drug delivery system using self-setting calcium phosphate cement: effects of the mixing solution volume on anticancer drug-release from homogeneous drug-loaded cement. *J Pharm Sci* 1995;84:733–736.
82. *Otsuka M., Matsuda Y., Suwa Y. et al.* Novel skeletal drug-delivery system using self-setting calcium phosphate cement. 3. Physicochemical properties and drug-release rate of bovine insulin and bovine albumin. *J Pharm Sci* 1994a;83:255–258.
83. *Otsuka M., Matsuda Y., Suwa Y. et al.* A novel skeletal drug-delivery system using self-setting calcium-phosphate cement 4. Effects of the mixing solution volume on the drug-release rate of heterogeneous aspirin-loaded cement. *J Pharm Sci* 1994b;83:259–263.
84. *Otsuka M., Matsuda Y., Suwa Y. et al.* A novel skeletal drug-delivery system using self-setting calcium phosphate cement 5: Drug-release behavior from a heterogeneous drug-loaded cement containing an anticancer drug. *J Pharm Sci* 1994c;83:1565–1568.
85. *Otsuka M., Matsuda Y., Wang Z. et al.* Effect of sodium bicarbonate amount on in vitro indomethacin release from self-setting carbonated-apatite cement. *Pharm Res* 1997;14:444–449.
86. *Otsuka M., Nakahigashi Y., Matsuda Y. et al.* A novel skeletal drug-delivery system using self-setting calcium phosphate cement 7: Effect of biological factors on indomethacin release from the cement loaded on bovine bone. *J Pharm Sci* 1994d;83:1569–1573.
87. *Otsuka M., Nakahigashi Y., Matsuda Y. et al.* A novel skeletal drug-delivery system using self-setting calcium phosphate cement 8: The relationship between in vitro and in vivo drug release from indomethacin-containing cement. *J Control Rel* 1997;43:115–122.
88. *Otsuka M., Nakahigashi Y., Matsuda Y. et al.* Effect of geometrical cement size on in vitro indomethacin release from self-setting apatite cement. *J Control Rel* 1998;52:281–289.
89. *Otsuka M., Yoneoka K., Matsuda Y. et al.* Oestradiol release from self-setting apatitic bone cement responsive to plasma-calcium level in ovariectomized rats and its physicochemical mechanism. *J Pharm Pharmacol* 1997;49:1182–1188.
90. *Sarda S., Fernandez E., Nilsson M. et al.* Influence of air-entraining agent on bone cement macroporosity. *Key Eng Mat* 2002;218:335–338.
91. *Sarda S., Nilsson M., Balcells M. et al.* Influence of surfactant molecules as air-entraining agent for bone cement macroporosity. *J Biomed Mater Res* 2003;65:215–221.
92. *Ruhe P.Q., Hedberg E.L., Padron N.T. et al.* rhBMP-2 release from injectable poly(DL-lactic-co-glycolic acid-calcium-phosphate cement composites. *J Bone Jt Surg* 2003;85:75–82.
93. *Ryf C., Goldhahn S., Radziejewski M. et al.* A new injectable brushite cement: first results in distal radius and proximal tibia fractures. *Eur J Trauma Emerg Surg* 2009;35:389–396.
94. *Seeherman H.J., Bouxsein M., Kim H. et al.* Recombinant human bone morphogenetic protein-2 delivered in an injectable calcium phosphate paste accelerates osteotomy-site healing in a nonhuman primate model. *J Bone Jt Surg* 2004;86:1961–1973.
95. *Seeherman H.J., Li R., Wozney J.M.* A review of preclinical program development for evaluating injectable carriers for osteogenic factors. *J Bone Jt Surg* 2003;85:96–111.
96. *Stanton D.C., Chou J.C., Carrasco L.R.* Injectable calcium-phosphate bone cement (Norian) for reconstruction of a large mandibular defect: a case report. *J Oral Maxillofac Surg* 2004;62:235–240.
97. *Sugawara A., Chow L., Takagi S. et al.* In vitro evaluation of the sealing of a calcium phosphate cement when used as a root canal sealer-filler. *J Endod* 1990;16:162–165.
98. *Sugawara A., Fujikawa K., Kusama K. et al.* Histopathologic reaction of calcium phosphate cement for alveolar ridge augmentation. *J Biomed Mater Res* 2002;61:47–52.
99. *Sugawara A., Nishiyama M., Chow L.C. et al.* A new biocompatible material: calcium phosphate cement. *Biomedical Appl* 1990;38:348–354.
100. *Suhm N., Gisep A.* Injectable bone cement augmentation for the treatment of distal radius fractures: a review. *J Orthop Trauma* 2008;22:S121–S125.
101. *Takagi S., Chow L.C.* Formation of macropores in calcium phosphate cement implants. *J Mater Sci Mater Med* 2001;12:135–139.
102. *Takagi S., Chow L., Hirayama S. et al.* Premixed calcium-phosphate cement pastes. *J Biomed Mater Res* 2003;67B:689–696.
103. *Takagi S., Chow L.C., Ishikawa K.* Formation of hydroxyapatite in new calcium phosphate cements. *Biomaterials* 1998;19:1593–1599.
104. *Tanaka S., Kishi T., Shimogoryo R. et al.* Biopex acquires anti-washout properties by adding sodium alginate into its liquid phase. *Dental Mater J* 2003;22:301–312.
105. *Tas A.C.* Preparation of porous apatite granules from calcium phosphate cement. *J Mater Sci Mater Med* 2008;19:2231–2239.
106. *Temenoff J.S., Mikos A.G.* Injectable biodegradable materials for orthopedic tissue engineering. *Biomaterials* 2000;21:2405–2412.
107. *Urist M.R., Lietze A., Dawson E.* Beta-tricalcium phosphate delivery system for bone morphogenetic protein. *Clin Orthop* 1984;187:277–280.
108. *Weir M.D., Xu H.H.K.* Osteoblastic induction on calcium phosphate cement-chitosan constructs for bone tissue engineering. *J Biomed Mater Res Part A* 2010;94:1:223–233.
109. *Xu H.H., Eichmiller F.C., Barndt P.R.* Effects of fiber length and volume fraction on the reinforcement of calcium phosphate cement. *J Mater Sci Mater Med* 2001;12:57–65.
110. *Xu H.H., Weir M.D., Simon C.G.* Injectable and strong nano-apatite scaffolds for cell-growth factor delivery and bone regeneration. *Dent Mater* 2008;24:1212–1222.
111. *Zins J.E., Moreira-Gonzalez A., Papay F.A.* Use of calcium-based bone cements in the repair of large, full-thickness cranial defects: a caution. *Plast Reconstr Surg* 2007;120:1332–1342.
112. *Zins J.E., Moreira-Gonzalez A., Parikh A. et al.* Biomechanical and histologic evaluation of the Norian craniofacial repair system and Norian Craniofacial Repair System Fast Set Putty in the long-term reconstruction of full-thickness skull defects in a sheep model. *Plast Reconstr Surg* 2008;121:271–282.
113. *Zins J.E., Papay F.A.* Use of calcium-based bone cements in the repair of large, full-thickness cranial defects: a caution. *Plast Reconstr Surg* 2007;120:1332–1343.