

УДК 666.3-127; 546.41

НОВЫЕ КАЛЬЦИЙФОСФАТНЫЕ ЦЕМЕНТЫ
НА ОСНОВЕ ТРИКАЛЬЦИЙФОСФАТА© 2011 г. В. С. Комлев, И. В. Фадеева, А. Н. Гурин, Л. И. Шворнева, Н. В. Бакунова,
член-корреспондент РАН С. М. Баринов

Поступило 25.10.2010 г.

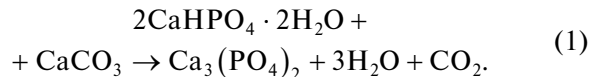
С 80-х годов XX в. проводится разработка и исследование кальцийфосфатных цементов (КФЦ) медицинского назначения для замещения поврежденных костных тканей [1–3]. Данные материалы должны обладать комплексом свойств, таких как биосовместимость, остеокондуктивность и скорость биодеградации, последняя согласована с процессами остеогенеза. К достоинствам этих материалов можно отнести: во-первых, их способность заполнять дефекты самой сложной конфигурации и объема: во-вторых, малую инвазивность вмешательств, т.е. возможность введения данных материалов в инъекционной форме непосредственно в зону дефекта под контролем УЗИ или рентгена, без обширных оперативных вмешательств и возможность 3D-фиксации. В настоящее время на российском рынке представлены апатитовый КФЦ Nogian SRS и брушитовый инъекционный костный цемент VitalOS. Недостатками этих цементов являются беспористая структура, формирующаяся при твердении, и недостаточная скорость биодеградации.

В настоящем сообщении приведены результаты разработки пористых кальцийфосфатных цементов на основе α -трикальцийфосфата (α -ТКФ) и октакальцийфосфата (ОКФ) с контролируемой скоростью биодеградации. ОКФ введен в состав цемента, поскольку он является прекурсором образования биологического апатита в организме [4–6].

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

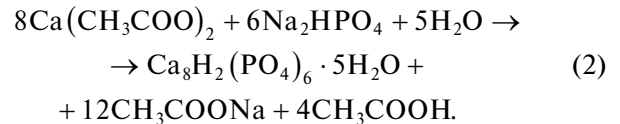
α -ТКФ получали спеканием брушита и карбоната кальция при 1300°C в течение 5 ч согласно реакции (1).

*Институт металлургии и материаловедения
им. А.А. Байкова
Российской Академии наук, Москва
Центральный научно-исследовательский институт
стоматологии и челюстно-лицевой хирургии,
Москва*



Порошок α -ТКФ измельчали в планетарной мельнице корундовыми мелющими телами в среде этанола с последующей сушкой при 80°C.

ОКФ получали осаждением из растворов ацетата кальция и гидрофосфата аммония по реакции (2).



Порошки смешивали в различных соотношениях (табл. 1). В качестве жидкой фазы использовали раствор фосфорной кислоты, содержащей соли цинка и алюминия. В качестве порообразователя применяли карбонат аммония. Образцы цементов формовали в виде цилиндров в тефлоновой форме в течение 5 мин. Время твердения находили с помощью прибора Вика. Установили, что на время схватывания и твердения влияют размер частиц твердой фазы, соотношение порошок/жидкость и pH затворяющей жидкости. Определили оптимальные условия схватывания цементов: соотношение порошок/жидкость составляет 1/2 (на 0.8 г порошка 1.6 г жидкости), средний размер частиц порошка – 0.4 мкм. С увеличением размера частиц α -ТКФ от 0.3–0.5 мкм до 1–2 мкм время схватывания возрастает от 8 до 18 мин, что связано со снижением реакционной способности частиц.

Рентгенофазовый анализ (РФА) цементных образцов проводили с помощью дифрактометра SHIMADZU-6000 в режиме на отражение с использованием CuK_α излучения; съемку производили через 10 мин и через 2 ч после затворения цемента.

Соотношение фаз определяли по формуле

$$X_a = I_{i,a}/(\text{RIR}_a \cdot I_{i,a}^{\text{ref}}) [\sum_k (I_{j,k}/(\text{RIR}_j \cdot I_{j,k}^{\text{ref}}))]^{-1},$$

Таблица 1. Основные характеристики полученных цементов

Образец	Фазовый состав, мас. %		Время схватывания, мин	pH
	исходные компоненты, α -ТКФ/ОКФ	цемент		
1	90/10	α -ТКФ/ДКФД/ГА-90/7/3	5	6.1
2	80/20	α -ТКФ/ДКФД/ГА/ОКФ-65/23/9/3	7	6.1
3	70/30	α -ТКФ/ДКФД/ГА/ОКФ-51/30/14/5	9	6.3
4	60/40	α -ТКФ/ДКФД/ГА/ОКФ-27/38/20/15	10	6.7
5	50/50	Не определяли	63	Не определяли

где $I_{i,a}$ – интенсивность i -го рефлекса, $I_{i,a}^{ref}$ – интенсивность i -го рефлекса из PDF-базы данных, RIR_a – корундовое число для данной фазы, $I_{j,k}$, RIR_j , $I_{j,k}^{ref}$ – соответствующие значения для всех фаз.

Растворимость цемента исследовали в физиологическом растворе (0.9%-й раствор хлорида натрия) при pH 7.4. Соотношение цемент/физиологический раствор составляло 0.5 г/100 мл. Концентрацию ионов кальция измеряли с помощью иономера Эконикс-001 ионселективным электродом.

Прочность при сжатии цементных образцов изучали с помощью прибора Instron 5581 через различные промежутки времени (от 1 ч до 5 сут) после затворения.

Микроструктуру цементов исследовали с помощью электронного сканирующего микроскопа Tescan Vega 2 SBU.

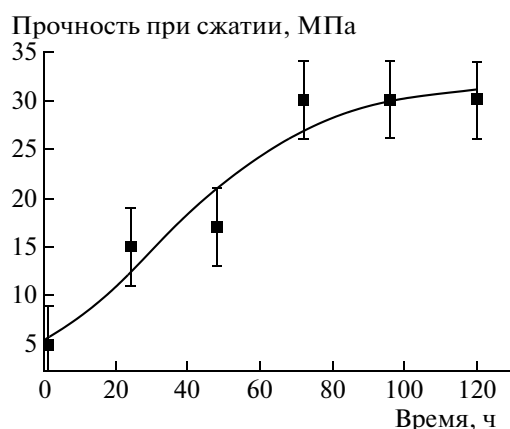


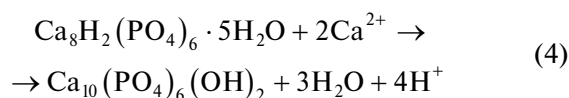
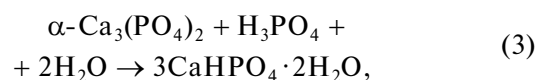
Рис. 1. Зависимость прочности при сжатии цементных образцов от времени, прошедшего после схватывания.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По данным РФА, образования новых фаз в процессе твердения не происходит. Таким образом, можно считать, что фазовые превращения имеют место в течение первых 10 мин после затворения цементов. На дифрактограммах цемента присутствуют аморфная (50–55 мас. %) и кристаллическая составляющие. Фазовый состав затвердевшего цемента включает гидроксипатит (ГА) и дикальцийфосфат дигидрат (ДКФД), в табл. 1.

Оптимальным является состав исходного цементного порошка 60% α -ТКФ – 40% ОКФ (образец 4), так как время схватывания 10 мин наиболее приемлемо для замешивания, формования и введения цемента в костный дефект. Поэтому исследования свойств были проведены для образца 4.

В процессе твердения в цементном тесте происходят реакции (3) и (4).



Наиболее значимым параметром для практического использования костных цементов является показатель кислотности цемента (pH), которая должна находиться в пределах от 6.5 до 7.5. Сразу после затворения pH цемента образца 4 имеет меньшие значения pH: 4.5–5.0; при взаимодействии компонентов смеси в течение 10 мин показатель кислотности цементного теста увеличивается: pH 6.7.

Как видно из рис. 1, прочность цемента увеличивается с момента затворения в течение первых 2 сут, достигая через 75 ч максимального значения 30 МПа.

В процессе твердения цемента его структура претерпевает существенные изменения в течение

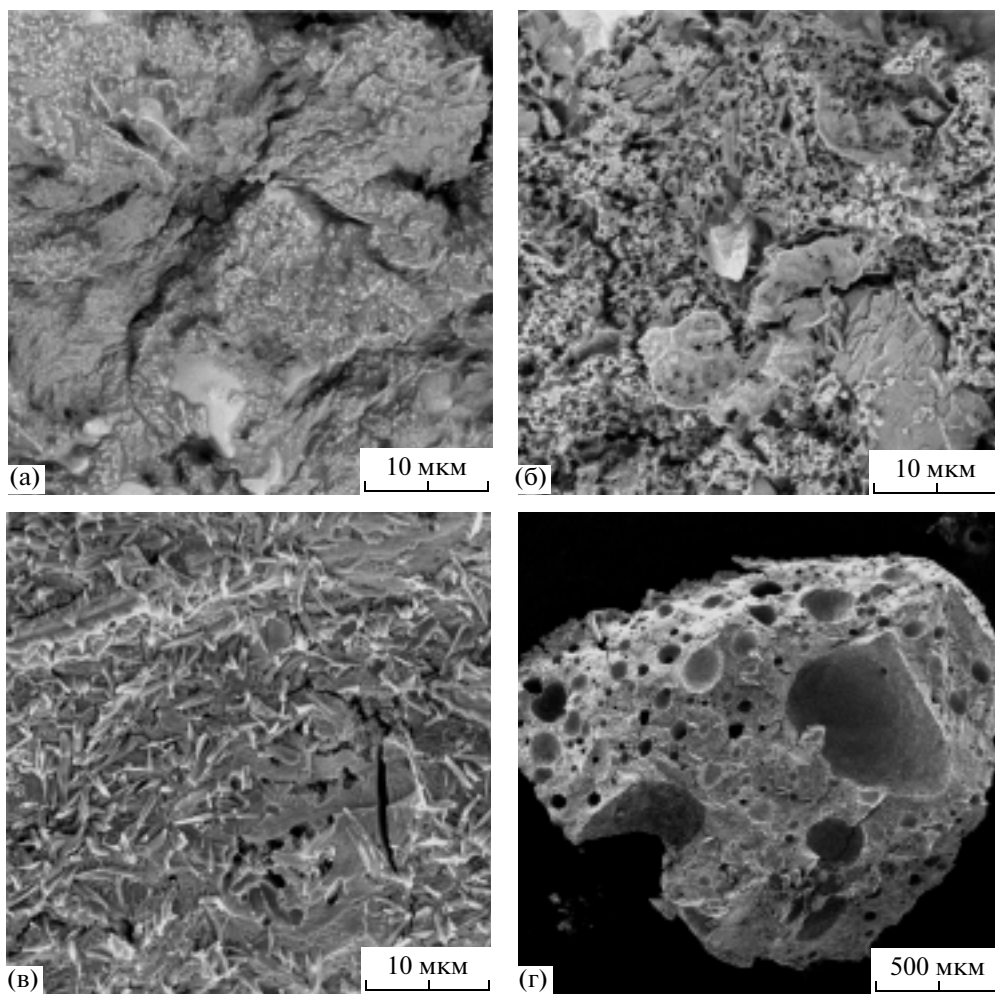


Рис. 2. Микроструктура цемента.

Время после затвердения: 10 мин (а), 24 ч (б), 75 ч (в); г – пористый цемент, содержащий карбонат аммония.

первых 75 ч (рис. 2). Изменения микроструктуры хорошо коррелируют с прочностью. Через 10 мин после затворения (рис. 2а) структура цемента является неоднородной, заметны множественные включения исходных частиц α -ТКФ. Через 24 ч (рис. 2б) наблюдаются пластинчатые кристаллы неправильной формы, которые на основании данных РФА и формы кристаллов можно отнести к брушиту. Между частицами видны многочисленные поры, снижающие прочность цемента. Через 75 ч поры исчезают (рис. 2в), образуются пластинчатые кристаллы, покрытые аморфной массой. С появлением аморфной составляющей, соединяющей отдельные частицы цемента, связано существенное увеличение его прочности.

Введение карбоната аммония в исходный цементный порошок позволяет получить цемент с пористостью ~20–30%. Размер пор, по данным СЭМ, – 50–800 мкм (рис. 2г).

Одной из наиболее важных характеристик при использовании цемента является его биodeградация в жидкостях организма. Как видно из рис. 3а, концентрация ионов кальция при выдержке цемента состава 4 возрастает в течение первых 12 сут, после чего концентрация ионов кальция стабилизируется на уровне 0.21 ммоль/л. При сопоставлении кривых рис. 3а и 3б более высокая скорость растворения цемента по сравнению с таковой порошка α -ТКФ становится очевидной.

Таким образом, изучены фазовые превращения в цементе на основе α -трикальцийфосфата (α -ТКФ), содержащем октакальцийфосфат (ОКФ). Экспериментально установленное время твердения цемента возрастает от 5 до 63 мин с увеличением содержания ОКФ от 10 до 50 мас. % в составе цементного порошка. Для оптимального состава порошка (60% α -ТКФ – 40% ОКФ) время твердения составляет 10 мин, pH 6.7; в затвердевшем це-

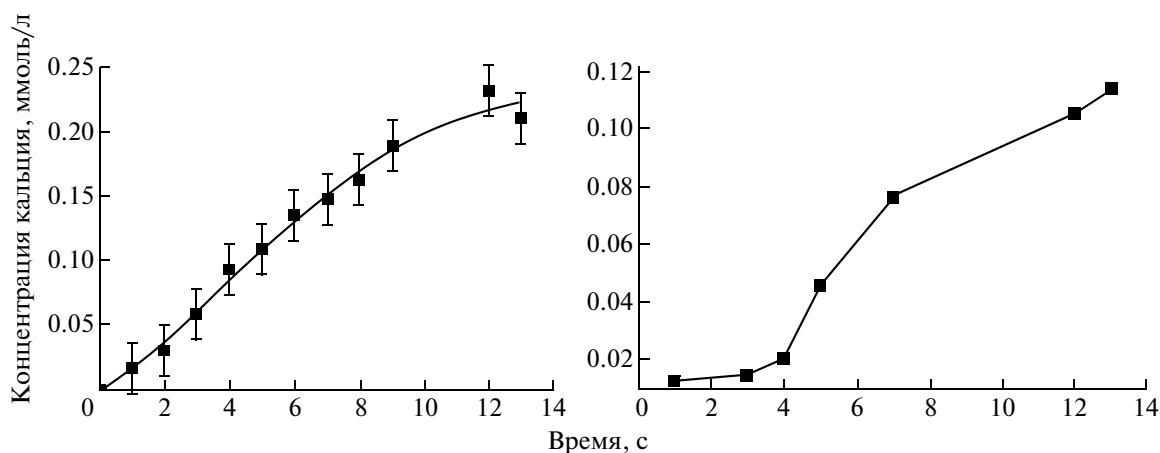


Рис. 3. Растворимость в физиологическом растворе: – цемента состава α -ТКФ/ОКФ – 60/40 (а) и порошка α -ТКФ (б).

менте соотношение фаз α -ТКФ/ДКФД/ГА/ОКФ соответствует 27/38/20/15. Прочность цемента при сжатии достигает 30 МПа через 2 сут после твердения. Цемент имеет более высокую скорость растворения в изотоническом растворе по сравнению с α -ТКФ.

Работа выполнена при поддержке РФФИ (грант 09–03–00187а) и, для В.С. Комлева, Совета при Президенте РФ по грантам и финансовой поддержке молодых российских ученых и ведущих научных школ (гранты МК-2286.2009.3 и МК-235.2010.3).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Chow L.C., Eanes, E.D. *Octacalcium Phosphate*. Monogr. Oral Sei. Basel: Karger, 2001. 168 p.
2. Brown W.E., Chow L.C. // *Amer. Ceram. Soc.* 1987. V. 99. P. 352–379.
3. Dorozhkin S.V. // *J. Mater. Sci.* 2008. V. 43. P. 3028–3057.
4. Barinov S.M., Komlev V.S. *Calcium Phosphate Based Ceramics for Bone Tissue Engineering*. Zurich: Trans. Tech. Publ., 2008. 170 p.
5. Le Geros R.Z. // *Chem. Rev.* 2008. V. 108. P. 4742–4753.
6. Suzuki O., Kamakura S., Katagiri T. et al. // *Biomaterials*. 2006. V. 17. P. 2671–2678.