

Кальций-фосфатный костный цемент

В. В. Смирнов, С. М. Баринов, В. М. Иевлев, Д. Ферро, А. Ю. Федотов

Проведены исследования по разработке нового кальций-фосфатного цемента, предназначенного для заполнения *in situ* дефектов костных тканей в хирургии. Изучены вяжущие системы гидроксид или оксид кальция – монокальцийфосфат, в которых выделяются фазы от дикальцийфосфата (соотношение Са/Р 1,0) до осажденного апатита (соотношение Са/Р 1,50 – 1,67). Разработан монетитовый цемент, не уступающий по механическим свойствам известным аналогам.

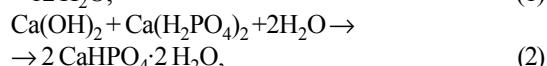
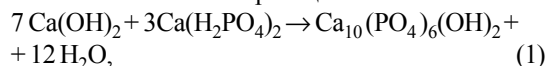
Введение

Материалы на основе ортофосфатов кальция, являющиеся аналогами по химическому и фазовому составу минеральной компоненте биологической костной ткани, наиболее перспективны для замещения дефектов кости, которые могут возникнуть после удаления опухоли или в результате травм [1 – 3]. Применение керамики для этой цели сдерживается двумя причинами: недостаточная биологическая активность материала, прошедшего высокотемпературную обработку при спекании, и сложность точной фиксации керамического имплантата в костной ткани, которая необходима для биологического взаимодействия (остеоинтеграции) [4, 5]. Избежать указанных недостатков позволяет использование костных цементов, которые представляют собой вяжущую систему, состоящую из смеси порошковых компонентов (ПК) и затворяющей жидкости (ЗЖ). При смешении компонентов происходит их взаимодействие и кристаллизация кальций-фосфатных фаз, что приводит к схватыванию и последующему твердению цементного теста. Степень протекания этих процессов зависит от многих факторов, таких как основность/кислотность ПК, их дисперсность, активность взаимодействия ПК со связующим компонентом — ЗЖ. Известны разнообразные варианты кальций-фосфатных вяжущих систем, в которых основными выделяющимися при взаимодействии компонентов фазами являются аморфный апатит — предшественник кристаллизации гидроксиапатита (ГА), и дикальцийфосфат (ДКФ)

[6, 7]. Обзор состояния разработок цементов, уже нашедших применение в практике, дан в работе [8]. Основными ПК большинства известных костных цементов являются тетракальций- и трикальций-фосфаты, получение которых связано с определенными технологическими трудностями, в частности, с необходимостью проведения высокотемпературной обработки продуктов синтеза. Это существенно влияет на себестоимость цемента. В настоящей работе изучена возможность использования в составе цементов недорогих ПК: оксида и гидроксида кальция, а также монокальцийфосфата ($\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$). Исследованы процессы формирования микроструктуры и механических свойств цементов в процессе схватывания и твердения в зависимости от соотношения ПК и ЗЖ.

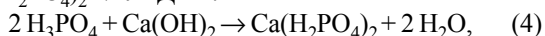
Экспериментальная часть

В зависимости от соотношения ПК в исследованной системе может происходить образование ГА, безводного или двухводного ДКФ (CaHPO_4 и $\text{CaHPO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$, соответственно), или их смесей согласно гипотетическим реакциям:



Исходные порошки СаО или $\text{Ca}(\text{OH})_2$ предварительно измельчали в планетарной мельнице в тефлоновых барабанах корундовыми шарами до

размера частиц менее 5 мкм. ЗЖ получали смешением порошка $\text{Ca}(\text{OH})_2$ с ортофосфорной кислотой до образования равномерной суспензии. Продуктом реакции взаимодействия этих компонентов является $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$ и/или ДКФ:



Для обеспечения возможности варьирования фазового состава продукта схватывания в цементе расчет соотношения компонентов в исходной смеси проводили в соответствии со стехиометрией реакций (1) – (5). ПК смешивали с ЗЖ металлическим шпателем на плоском стекле. При этом количество ЗЖ подбирали эмпирически для получения сметаноподобного состояния цементного теста. Затворенную массу помещали в цилиндрическую форму диаметром 8 мм, изготовленную из политетрафторэтилена. По истечении 8 – 10 минут образец вынимали и помещали в термостат с температурой 37°C и 100%-ной относительной влажностью. Сроки схватывания материалов определяли на свежеприготовленном цементном тесте с помощью прибора Вика по стандарту ISO 1566 (время схватывания соответствует периоду, после которого игла прибора Вика не оставляет отпечатка на образце). Прочность при сжатии измеряли на образцах диаметром 8 мм и высотой 10 мм через 10 суток выдержки в термостате. Образцы исследовали методами рентгенофазового анализа (РФА, дифрактометр Shimadzu XRD-6000) с использованием $\text{Cu } K_\alpha$ -излучения и привлечением данных картотеки JCPDS; сканирующей электронной микроскопии (микроскоп LEO 1420 с энергодисперсионным анализатором INCA) и петрографического анализа с использованием оптического микроскопа БИОЛАМ.

Результаты и их обсуждение

Среди исследуемых образцов, полученных в соответствии с реакцией (1) (цементы 1), наибольшую прочность имеет образец с 65 масс.% ЗЖ (рис. 1а). Низкая прочность является следствием низкой плотности (рис. 1б) и рыхлой структуры затвердевшего цемента (рис. 2). Для сравнения, плотность ГА составляет 3,16 г/см³, плотность ДКФ безводного — 2,89 г/см³, ДКФ двухводного — 2,32 г/см³ [9]. Пониженная плотность затвердевшего цемента объясняется большим содержанием воды в цементном тесте, при испарении которой образуются поры. Высокое содержание воды является следствием взаимодействия $\text{Ca}(\text{OH})_2$ и $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$ с образованием ГА по реакции (1). Синтез $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$, и, как следствие, образование ГА и воды, может идти и в

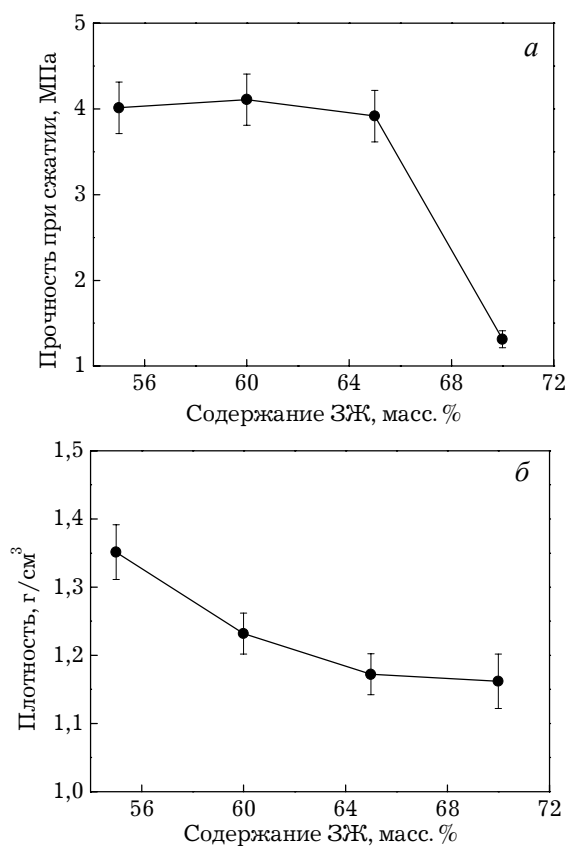


Рис. 1. Влияние содержания ЗЖ на прочность (а) и плотность (б) цементов группы 1.

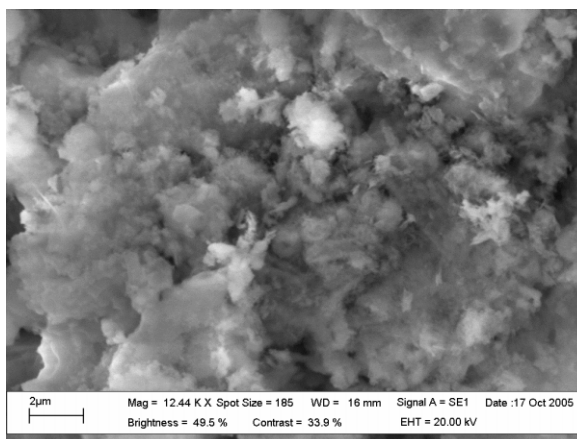


Рис. 2. Электронно-микроскопическая фотография микроструктуры цемента группы 1 с содержанием 65 масс.% ЗЖ.

результате реакции между фосфорной кислотой, содержащейся в ЗЖ, и гидроксидом кальция через образование монокальцийфосфата по реакции (4).

Элементный микроанализ выявил изменения фазового состава по площади исследуемых образцов.

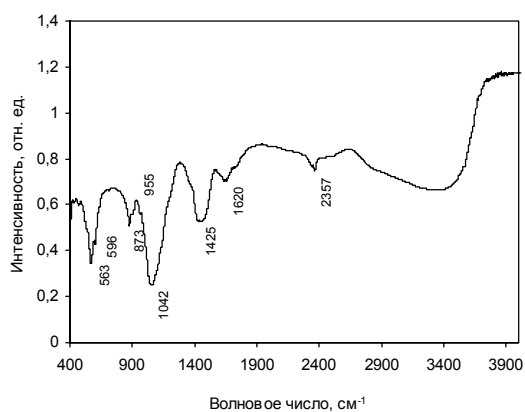


Рис. 3. ИК-спектр цемента группы 1 с содержанием 65 масс.% ЗЖ.

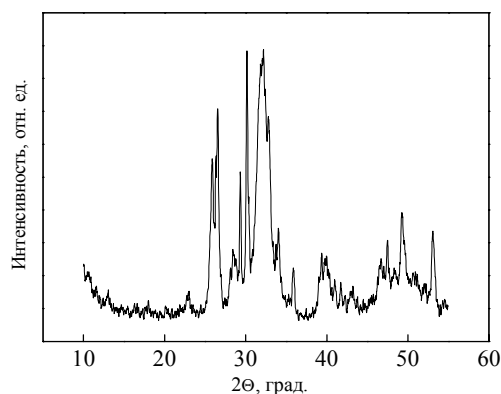


Рис. 4. Диффрактограмма цемента группы 1.

Атомное соотношение $Ca/(Ca+P)$ изменяется в интервале 0,69 – 0,73, что несколько выше, чем для чистого ГА (0,625). Широкая интенсивная полоса ИК-спектра в области $3200 - 3600 \text{ см}^{-1}$ (рис.3) свидетельствует о наличии кристаллизационной и (или) адсорбированной воды. Эта полоса накладывается на пик слабой интенсивности при 3570 см^{-1} , соответствующий деформационным колебаниям ОН-групп. В области $596 - 518 \text{ см}^{-1}$ наблюдаются полосы колебаний моды ν_4 групп PO_4 ; около 873 и 1425 см^{-1} — моды ν_2 и ν_3 карбонат-групп, соответственно; при 955 и 1042 см^{-1} — моды ν_1 и ν_3 фосфат-групп, соответственно. Эти детали ИК-спектра характерны для карбонат-замещенного ГА, причем источником карбонат-групп может быть CO_2 из атмосферы воздуха. Согласно данным РФА (рис. 4), затвердевший цемент является в основном рентгеноаморфным. Рефлексы в области 2θ $25 - 27^\circ$, $31 - 34^\circ$ и около 40° соответствуют основным отражениям ГА, однако они имеют слабое разрешение и существенно уширены. В цементах присутствует также в малых

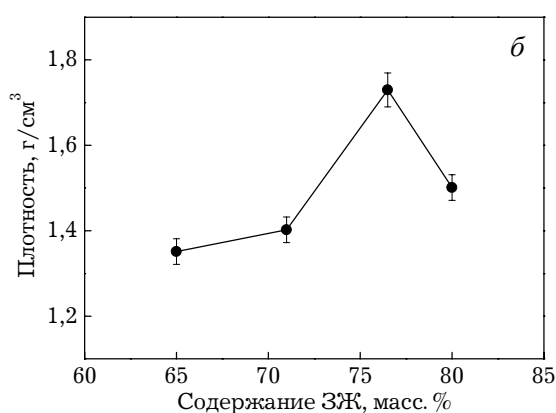
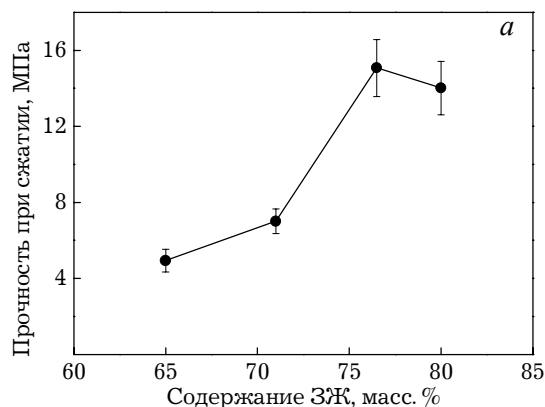


Рис. 5. Влияние содержания ЗЖ на прочность (а) и плотность (б) цементов группы 2.

количества непрореагировавший гидроксид кальция. В результате цемент создает значение pH от 9,5 до 10,0 при выдержке в дистиллированной воде, что нежелательно для клинических применений.

Для цементов группы 2, основанных на реакции (3), достигнуты более высокие значения плотности (рис. 5а) и, соответственно, прочности при сжатии (рис. 5б) по сравнению с цементами первой группы. Оптимальным при этом является содержание ЗЖ в вяжущей системе, равное 76,5 масс.%. Время схватывания цементов монотонно возрастает с увеличением содержания ЗЖ, достигая 20 минут при этом содержании ЗЖ (рис. 6). Микроструктура цементов группы 2 более равномерная, в ней отсутствуют крупные поры, размер пор — до 1 мкм, размер кристаллов — от 1 до 2 мкм (рис. 7). При содержании ЗЖ 76,5 масс.% цементная масса имеет низкую вязкость, растекается под действием собственного веса, легко формуется, заполняя форму без применения внешних усилий. При меньшем содержании ЗЖ в материале образуются трещинопо-

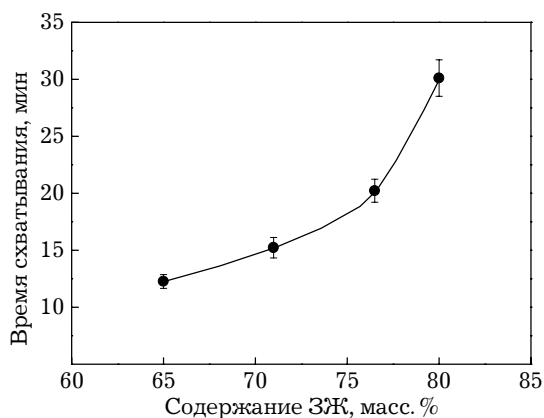


Рис. 6. Влияние количества ЗЖ на время схватывания в цементах группы 2.

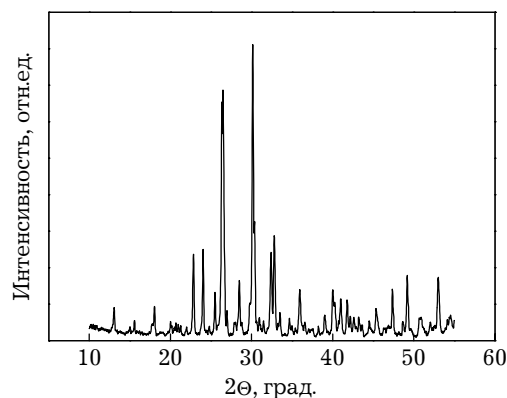


Рис. 8. Диффрактограмма цемента группы 2.

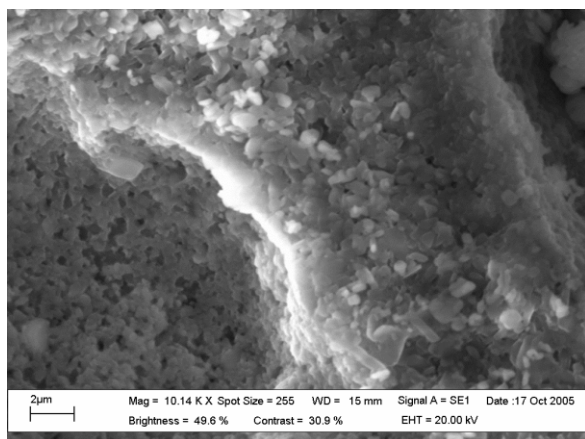
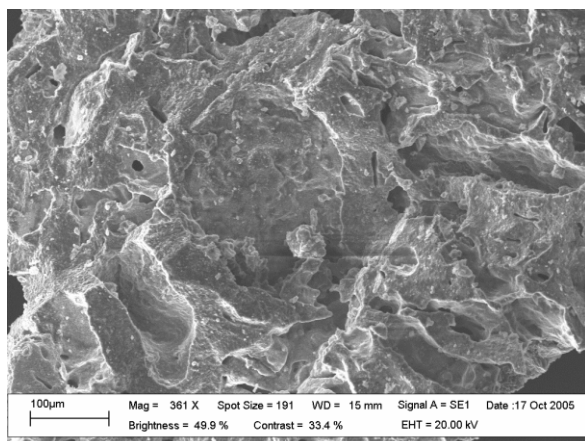


Рис. 7. Электронно-микроскопические фотографии микро-структуры цемента группы 2, содержащего 76,5 масс.% ЗЖ.

добные дефекты, а при большем ее содержании структура становится более рыхлой из-за наличия свободной воды. После выдержки в течение 9 суток в термостате при 37°C при относительной влажности 100% уровень прочности образцов цемента с 76,5%

ЗЖ не снижается. Цемент 2 хорошо закристаллизован по сравнению с цементами группы 1, основной кристаллической фазой, по данным РФА, является ДКФ безводный (монетит) (рис. 8). Достигнутый в данной работе уровень прочности цементов группы 2 не уступает уровню прочности известных материалов на основе ДКФ [7], однако, в отличие от последних, цемент получен из легкодоступных исходных компонентов. Цемент создает слабокислую реакцию с pH около 6,5 и может быть использован в костной хирургии для закрытия *in situ* дефектов костной ткани. С течением времени ДКФ в водных средах организма переходит в ДКФД (брушит): $\text{CaHPO}_4 + 2 \text{H}_2\text{O} \rightarrow 5 \text{CaHPO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$, который затем может резорбироваться и/или переходить в ГА: $5 \text{CaHPO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH} + 2 \text{H}_3\text{PO}_4 + 9 \text{H}_2\text{O}$, имеющий нейтральную реакцию с pH = 7 [10]. Способность к резорбции является важным преимуществом цементов на основе ДКФ по сравнению с ГА-цементами, поскольку такие резорбируемые цементы могут быть использованы в клеточных технологиях восстановления костной ткани (инженерия костной ткани), основанных на постепенном замещении имплантируемого резорбируемого материала новообразующейся костной тканью.

Разработанная технология изготовления цементов была также применена для изготовления мишеней большой площади поверхности, предназначенных для нанесения кальций-фосфатных покрытий на титан методом магнетронного распыления.

Выводы

Разработаны и изучены кальций-фосфатные цементы в системе гидроксид или оксид кальция – монокальциевый фосфат, предназначенные для пластики дефектов костных тканей. Найдены соот-

ношения порошковых компонентов и затворяющей жидкости на основе ортофосфорной кислоты, обеспечивающие достижение достаточной прочности и требуемого времени схватывания цементов. Получены цементы с прочностью до 15 МПа и временем схватывания до 20 минут, основной кристаллизующейся фазой в которых является дикальцийфосфат.

Работа поддержана грантами РФФИ 06-08-01112 и 06-03-32192.

Литература

1. Aoki H. Hydroxyapatite and its medical applications. Tokyo: JAAS, 1991, 245 p.
2. Вересов А.Г., Путляев В.И., Третьяков Ю.Д. Достижения в области кальцийфосфатных материалов. Рос. хим. журнал, 2000, т. 44, № 6, с. 32 – 46.
3. Баринов С.М., Комлев В.С. Биокерамика на основе фосфатов кальция. М.: Наука, 2005, 235 с.
4. Theiss F., Apelt D., Brand B., Kutter A., Zlinzky K., Bohner M., Matter S., Frei Ch., Auer J.A., von Rechenberg B. Biocompatibility and resorption of brushite calcium phosphate cement. *Biomaterials*, 2005, v. 26, p. 4383 – 4394.
5. Brown W.E., Chow L.C. A new calcium phosphate setting cement. *J. Dent. Res.*, 1983, v. 62, p. 672 – 677.
6. Fernandez E., F.J. Gil F.J., M.P. Ginebra M.P., Driessens F.C.M., Planell J.A., Best S.M. Calcium phosphate bone cements for clinical applications. *J. Mater. Sci. Mater. Med.*, 1999, v.10, p. 169 – 183.
7. Bohner M. Calcium orthophosphates in medicine: from ceramics to calcium phosphate cements. *Injury*, 2000, v. 31(S), p. 37 – 47.
8. Bohner M., Gbureck U., Barralet J.E. Technological issues for the development of more efficient calcium phosphate bone cements: A critical assessment. *Biomaterials*, 2005, v. 26, p. 6423 – 6429.
9. Dorozhkin S.V. Calcium orthophosphates. *J. Mater. Sci.*, 2007, v. 42, p. 1061 – 1095.
10. Francis M., Webb N. Hydroxyapatite formation from a hydrated calcium monohydrogen phosphate precursor. *Calcif. Tissue Res.*, 1972, v. 10, p. 82 – 90.

***Смирнов Валерий Вячеславович** — Институт физико-химических проблем керамических материалов РАН, кандидат технических наук, ведущий научный сотрудник. Специалист в области технологии керамических материалов.*

***Баринов Сергей Миронович** — Институт физико-химических проблем керамических материалов РАН, доктор технических наук, профессор, заместитель директора. Специалист в области материаловедения.*

***Иевлев Валентин Михайлович** — Воронежский государственный университет, член-корреспондент РАН, профессор. Специалист в области химии и технологии неорганических материалов.*

***Ферро Даниэла** — Институт исследования наноматериалов Национального Совета исследований Италии (г. Рим), доктор наук. Специалист в области исследования материалов.*

***Федотов Александр Юрьевич** — Институт физико-химических проблем керамических материалов РАН, аспирант. Специалист в области технологии керамических материалов.*