

О.В. САВВОВА, н.с., к.т.н., НТУ «ХП»

ОЦІНКА РІВНЯ РЕЗОРБЦІЇ ТА БІОЛОГІЧНОЇ ДІЇ КАЛЬЦІЙСИЛІКОФОСФАТНИХ СКЛОКРИСТАЛІЧНИХ МАТЕРІАЛІВ IN VITRO

Досліджено розчинність кальційсилікофосфатних склокристалічних матеріалів в фізіологічних рідинах. Встановлено, що дослідні матеріали мають низький рівень деструкції і можуть бути використані як медичні вироби. За результатами оцінки біологічної дії встановлено, що для даних матеріалів тенденція приросту маси в модельній рідині організму збільшується протягом 30–90 діб; крива приросту маси змінюється по параболічного закону з інтенсифікацією даного процесу в період від 90 до 180 діб. Встановлено можливість утворення апатитоподібного шару на поверхні резорбційних склокристалічних матеріалів *in vitro*. Підтверджено перспективність використання дослідних матеріалів як основи при отриманні біоактивних імплантатів в щелепно-лицевій хірургії та ортопедії для заповнення кісткових дефектів.

Ключові слова: біоактивні склокристалічні матеріали, фосфати кальцію, гідроксиапатит, резорбція, кісткові ендопротези.

Вступ. На сьогоднішній день розробка біоматеріалів для відновлювальної медицини є невід'ємною часткою програми охорони здоров'я та покращення якості життя населення. Це пов'язано з загальним зростанням соціальних норм, спрямованих на збереження здорової нації.

Аналіз і узагальнення світових досягнень в області створення і застосування нових медичних біосумісних імплантаційних матеріалів для кісткового ендопротезування свідчить про їх широкі можливості і перспективи розвитку. На сьогодні на ринку України є десятки різних біоактивних неорганічних матеріалів на основі фосфатів кальцію і сотні варіантів їх композицій і модифікацій, які характеризуються високою біосумісністю і широким діапазоном біологічних і фізико-хімічних властивостей. Однак невідповідність механічних властивостей фосфатів кальцію до подібних властивостей кісткової тканини обмежує використання даних матеріалів як замінників кісткової тканини на навантажуваних ділянках [1–4]. Тому актуальним є створення біоактивних склокристалічних матеріалів зі скороченими термінами зрощування з кісткою

© О.В. Саввова. 2014

близько 3 місяців та властивостями за міцністю, наближеними до природної кістки, що дозволить скоротити реабілітаційний період, знизити вартість лікування та підвищити конкурентну спроможність вітчизняних матеріалів для ендопротезування. Для склокристалічних матеріалів для заповнення кісткових дефектів визначальним фактором прояву їх біосумісності є:

- протікання об'ємної тонкодисперсної кристалізації з вмістом кристалічної фази фосфатів кальцію від 40 до 55 об. %
- забезпечення певного рівня резорбції з наступним формуванням на поверхні дослідних матеріалів апатитоподібного шару *in vivo*.

Обробка склокристалічних матеріалів у фізіологічних середовищах та середовищах, які імітують плазму крові, поряд з процесами розчинення приводить до осадження на їх поверхні різних сполук та кристалізації апатитоподібних структур, що є наступним етапом при реалізації прояву їх біоактивності. В утворенні сполук та рості кристалів беруть участь як компоненти матеріалу, які перейшли в розчин, так і компоненти самого розчину. Відомо, що кристалізації ГАП сприяє відносна сталість pH (7,3) у фізіологічному середовищі, а також присутність у складі штучної плазми катіонів Na^+ , K^+ , Mg^{2+} та аніонів Cl^- , HCO_3^- , HPO_4^{2-} у домішкових концентраціях. У зв'язку з цим інтенсивність утворення ГАП збільшується у ряді: вода – фізіологічний розчин – штучна плазма (модельна рідина організму, МРО) [4, 5]. Механізм даного процесу з позиції фізико-хімії реалізується, як комплекс поверхневих явищ, спрямованих на утворення на поверхні матеріалу перехідної аморфно-кристалічної зони, яка включає полікристалічний кальційфосфатний шар з апатитоподібною структурою, що є близькою до структури кісткового гідроксиapatиту.

З погляду на вищесказане важливим є дослідження рівня їх резорбції та можливості формування апатитоподібного шару на поверхні дослідних склокристалічних матеріалів для прогнозування їх поведінки у середовищі живого організму.

Постановка мети та методика дослідження. Метою даної роботи було дослідження поведінки кальційсилікофосфатних склокристалічних матеріалів у фізіологічних рідинах. Оцінку біологічної дії склокристалічних покриттів у фізіологічних рідинах було проведено за методами екс-

тремального розчину (прискорене вивчення деструкції) та моделюючого розчину (деструкція в реальному часі) за ISO 10993-14-2001, а також в модельній рідині організму (МРО) за ISO 23317:2012. Як фізіологічне середовище за методом екстремального розчину використовували буферний розчин лимонної кислоти (ЛК) з низьким $pH = 3$. Рівень резорбції дослідних зразків було оцінено за втратами їх маси у ЛК ($B_{л.к.}$), % протягом 5 діб при температурі 37 °С. Метод моделюючого розчину моделює реальні умови, в основному pH , який відповідає нормальному рівню pH крові людини ($\kappa=7,4$). Як розчинник використовували щойно приготований модельний розчин (МР) з використанням буферного розчину гідроксиметиламінометану (TRIS) та HCl. Для моделювання умов живого організму (*in vivo*) використовували МРО на основі TRIS та HCl та катіонів Na^+ , K^+ , Mg^{2+} , аніонів Cl^- , HCO_3^{2-} , HPO_4^{2-} . Розчинність дослідних матеріалів за даними методами визначали за приростом маси в МР ($\Pi_{м.р.}$ %) протягом 5 діб та за приростом маси в МРО ($\Pi_{м.р.о.}$ %) протягом 30, 60 та 180 діб при температурі 37 °С.

Експериментальна частина. З урахуванням вищенаведеного та на базі аналізу складів і властивостей відомих біоактивних стекел та склокристалічних матеріалів для заповнення кісткових дефектів була розроблена скломатриця на основі системи $Na_2O - K_2O - Li_2O - CaO - ZrO_2 - TiO_2 - MgO - ZnO - Al_2O_3 - B_2O_3 - P_2O_5 - SiO_2$, в межах якої були обрані :

– склади скла Б (мол. %): Na_2O 10÷30, Li_2O 0÷5; CaO 12÷20, P_2O_5 7÷15, SiO_2 35÷45 ; TiO_2 5÷10; MgO 0÷5 для одержання матеріалів в умовах експлуатації при статичних навантаженнях;

– склади скла БС (мол. %): Na_2O 10÷16, CaO 15÷25, Σ (TiO_2 , ZrO_2 , Al_2O_3 , B_2O_3 0÷5, P_2O_5) 5÷10, SiO_2 45÷55 для одержання матеріалів в умовах експлуатації при статичних навантаженнях;

– склад скла ЦФ (мол. %): Na_2O 10÷15, CaO 15÷25, B_2O_3 , ZnO 2÷8, P_2O_5 5÷10, SiO_2 45÷55 для одержання матеріалів в умовах експлуатації при динамічних навантаженнях

- склад скла АП (мол. %): SiO_2 53,659 ÷ 54,411; K_2O 3,433 ÷ 3,471; Na_2O 15,606 ÷ 15,824; Al_2O_3 2,271 ÷ 2,764; B_2O_3 3,162 ÷ 3,206; TiO_2 0 ÷ 1,637; ZnO 0 ÷ 0,797; P_2O_5 4,631 ÷ 7,46; CaO 13,992 ÷ 17,248 для одержання покриттів в умовах експлуатації при динамічних навантаженнях. Для до-

слідження були обрані СКМ та СКП серій Б, БС, ЦФ та АП з різним співвідношенням $\text{CaO/P}_2\text{O}_5$ та вмістом фазоутворюючих оксидів (табл.1).

Таблиця 1. Хімічний склад модельного скла

Відзнаки хімічного складу	Марка модельних стекол									
	Б-1	Б-8	Б-11	АП-7	АП-10	БС-1	БС-2	БС-11	ЦФ-1	ЦФ-3
	Вміст, мол. %									
SiO_2	45	40	45	53,66	54	50	45	55	50	47
$\Sigma(\text{CaO}+\text{P}_2\text{O}_5)$	20	30	20	21,88	21,53	25	24	25	25	25
$\Sigma(\text{Al}_2\text{O}_3+\text{B}_2\text{O}_3)$	–	–	–	5,43	5,46	5	10	10	10	10
$\Sigma(\text{TiO}_2+\text{MgO})$	10	10	10	–	–	5	5	–	–	–
ZnO	–	–	–	–	–	–	–	–	5	8
R_2O	25	20	25	19,03	19,14	15	16	10	10	10
$\text{CaO/P}_2\text{O}_5$	1,5	2,0	1,5	3,72	2,3	1,5	2	4	4	1,5

Дослідні матеріали, які характеризуються показниками $V_{\text{л.к}}$ 0,2–2,0 мас.% та після витримки у буферному розчині лимонної кислоти та у буферному розчині TRIS та HCl впродовж 120 годин $V_{\text{м.р}}$ 2,0–8,0 мас.% (табл. 2) мають низький рівень деструкції та можуть бути використані як медичні вироби [6].

Таблиця 2. Деструкція дослідних матеріалів за методами екстремального та моделюючого розчину

Матеріал	Деструкція за ISO 10993-14-2001	
	$V_{\text{л.к}}$, (120 год), мас.%	$V_{\text{м.р}}$, (120 год), мас.%
ЦФ-1	1,1	5,5
ЦФ-3	1,2	6,0
БС-11	0,2	2,0
БС-2	0,4	2,5
БС-1	0,9	5,0
Б-1	2,3	8,0
Б-8	1,5	7,2
Б-11	2,0	7,5
АП-7	1,13	5,0
АП-10	1,25	5,0

Найвищими втратами маси $V_{\text{м.р.о}}$ за період витримки три доби характеризуються матеріали серії Б та АП від 0,08 мас.% для АП-7 та Б-8 до 0,21 мас.% для матеріалу Б-2. Подібна тенденція для матеріалів серії Б і АП зберігається і при збільшенні приросту маси в МРО впродовж 30, 90 та 180 діб (рис. 1). Однак, матеріали серії Б характеризуються більш ви-

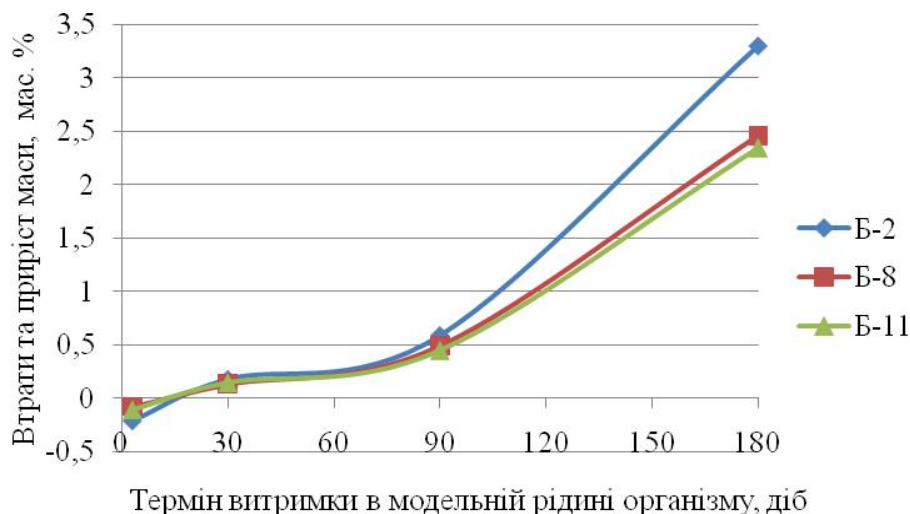
сокими показниками $P_{M.p.o}$ від 2,34 мас.% для Б-11 до 3,3 мас.% для Б-2, аніж матеріали серії АП від 1,6 мас.% для АП-7 до 2,7 мас.% для АП-9, що пояснюється їх характером кристалізації та ступенем зв'язаності кремнекисневого каркасу.

Матеріали серії ЦФ характеризуються показниками $V_{M.p.o}$ впродовж трьох діб близькими до АП-10, що пов'язано з кристалізацією в них КАП змішаного А-В типу. Однак показники $P_{M.p.o}$ для даних матеріалів впродовж 30, 90 та 180 діб є значно меншими і складають лише 0,59 – 0,7 мас. % після витримки півроку. Зниження $P_{M.p.o}$ для матеріалів серії ЦФ при порівнянні з матеріалами серії Б пояснюється здебільшого збільшенням вмісту у їх складі резистивних фаз ГАП та кристобаліту.

Найменші показники $V_{M.p.o}$ 0,03 – 0,05 мас. % та $P_{M.p.o}$ 0,21 – 0,28 мас.% спостерігаються для матеріалів серії БС з найвищим вмістом у складі резистивної фази ГАП.

Низькі показники $V_{M.p.o}$ для матеріалів серії БС позначаються на зменшенні різниці у показниках $P_{M.p.o}$ впродовж 30 – 90 діб, що і впливає на зниження інтенсивності протікання процесу осадження на поверхні даних матеріалів впродовж 180 діб. Для матеріалів серій Б, АП та ЦФ тенденція приросту маси в МРО збільшується впродовж 30 – 90 діб та вказує можливе формування апатитоподібного шару за вказаний період.

В цілому крива приросту маси для усіх дослідних матеріалів та покриттів змінюється за параболічним законом з інтенсифікацією даного процесу в період від 90 до 180 діб (рис. 1).



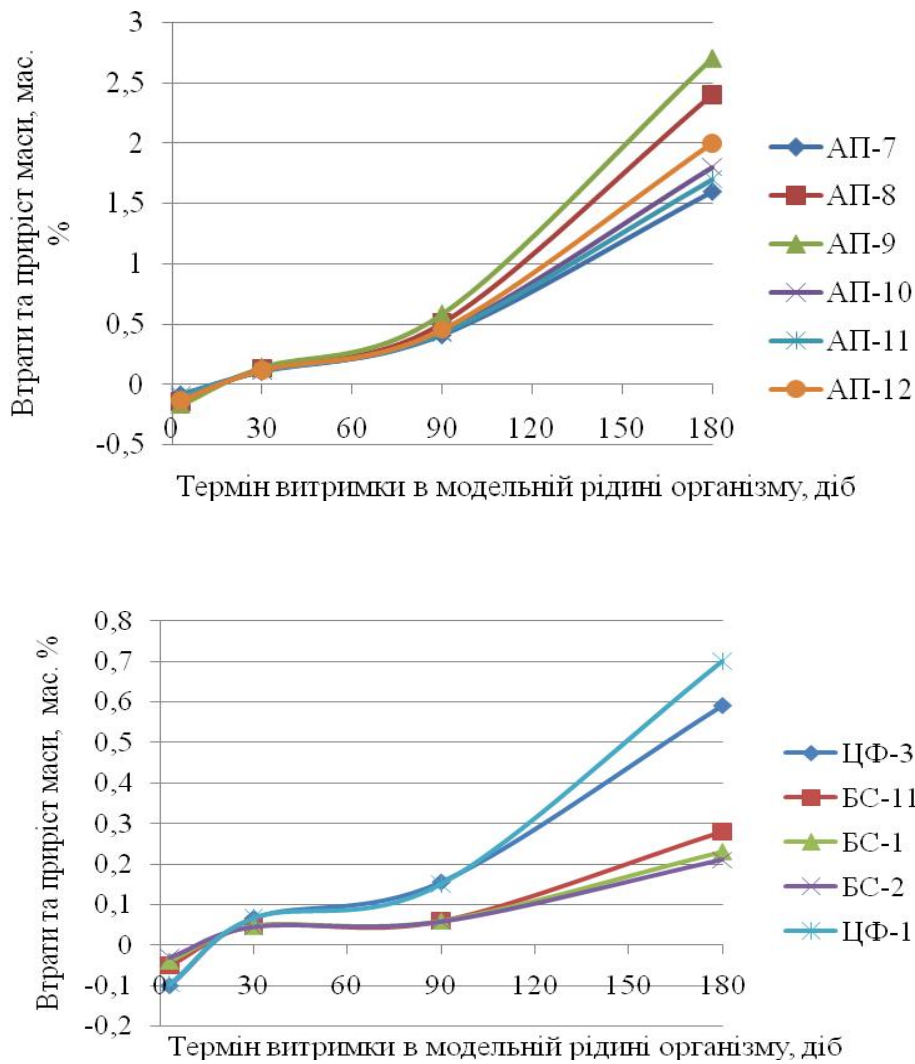


Рис. 1. Втрати та приріст маси дослідних матеріалів та покриттів впродовж 3, 30, 90 та 180 діб витримки в МРО

Висновки. Таким чином, при дослідженні динаміки розчинності дослідних матеріалів у модельному середовищі організму та оцінки біологічної дії матеріалів у фізіологічних рідинах було встановлено, що вони характеризуються низьким рівнем деструкції та інтенсивним приростом маси після 90 діб витримки в МРО, що свідчить про можливість утворення апатитоподібного шару на поверхні дослідних склокристалічних матеріалів та покриттів в умовах *in vitro*, як визначального фактору при формуванні міцного біологічного та механічного зв'язку з кісткою в умовах *in vivo*.

Одержані результати доцільно використовувати при проектуванні складів резорбційних біоактивних склокристалічних матеріалів при створенні ендопротезів в щелепно-лицевій хірургії та ортопедії зі строками зрощування від 3 місяців.

Список літератури: 1. Солунин В.Л. Новые отечественные имплантационные материалы и их применение в клинической практике / В.Л. Солунин, А.Б. Шаповалов, Е.В. Власова, Л.А. То-пилина, А.А. Никитин, Д.А. Никитин, А.В. Кедров // Стекло и керамика. М.: «Ладья». 2010. – № 12. – с. 27–30. 2. Строганова Е.Е. Кристаллизация титаносодержащих кальциевофосфатных стекол / Е.Е. Строганова, Н.Ю. Михайленко // Строение халькогенидных стекол: тез. докл. – Рига: РПИ. 1990. – с. 63–64. 3. Вересов А.Г. Химия биоматериалов на основе фосфатов кальция / А.Г. Вересов, В.И. Путляев, Ю.Д. Третьяков // Журнал Рос. Хим. Об-ва им. Д.И. Менделеева. 2004. М.: РХТУ им. Д.И.Менделеева. – Т. XLVIII. – № 4. с. 60–64. 4. Саркисов П.Д. Направленная кристаллизация стекла – основа получения многофункциональных стеклокристаллических материалов / П.Д. Саркисов. М.: РХТУ им. Д.И.Менделеева. 1997. 218 с. 5. ISO/FDIS 23317:2007 Implants for surgery. In vitro evaluation for apatite – forming ability of implant materials. – Vol. 26.05.2007. – Geneva: Draft International Standard. 2007. – 20 s. 6. ГОСТ ISO 10993-14-2011 Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Ч. 14. Идентификация и количественное определение продуктов деструкции керамики. – Введ. 01.01. 2013. – М.: Стандартиформ. 2013. – 13 с.

Bibliography (transliterated): 1. Solunin V.L. Novye otechestvennye implantacionnye materialy i ih primeneniye v klinicheskoy praktike / V.L. Solunin, A.B. Shapovalov, E.V. Vlasova, L.A. Topilina, A.A. Nikitin, D.A. Nikitin, A.V. Kedrov. Steklo i keramika. Moscow: «Ladja». 2010. – No. 12. – P. 27–30. 2. Stroganova E.E. Kristallizacija titansoderzhashhih kal'cievofosfatnyh stekol / E.E. Stroganova, N.Ju. Mihajlenko. Stroenie hal'kogenidnyh stekol: tez. dokl. – Riga: RPI. 1990. – P. 63–64. 3. Veresov A.G. Himija biomaterialov na osnove fosfatov kalcija / A.G. Veresov, V.I. Putljaev, J.D. Tretjakov. Zhurnal Ros. Him. Ob-va im. D.I. Mendeleeva. 2004. Moscow: RHTU im. D.I.Mendeleeva. – T. XLVIII. – No. 4. P. 60–64. 4. Sarkisov P.D. Napravlennaja kristallizacija stekla – osnova poluchenija mnogofunkcional'nyh steklokristallicheskih materialov / P.D. Sarkisov. Moscow: RHTU im. D.I.Mendeleeva. 1997. 218 p. 5. ISO/FDIS 23317:2007 Implants for surgery. In vitro evaluation for apatite – forming ability of implant materials. – Vol. 26.05.2007. – Geneva: Draft International Standard. 2007. – 20 p. 6. GOST ISO 10993-14-2011 Izdelija medicinskie. Ocenka biologicheskogo dejstvija medicinskih izdelij. Ch. 14. Identifikacija i kolichestvennoe opredelenie produktov destrukcii keramiki. Vved. 01.01. 2013. – Moscow: Standartinform. 2013. – 13 p.

Надійшла (received) 4.11.14