

ИНЪЕКЦИОННЫЙ БИОРЕЗОРБИРУЕМЫЙ кальцийфосфатный материал для восстановления дефектов костной ткани — “Клидент-цем”. Часть I. Разработка и лабораторный анализ

В.Ф.Посохова

• к.х.н., начальник центральной заводской лаборатории, ЗАО “ВладМиВа”
Адрес: 308023, г. Белгород, ул. Студенческая, д. 19, ЗАО “ВладМиВа”
Тел.: 8 (4722) 34-56-85, доб. 164
E-mail: posohova_vera@mail.ru

В.В.Чуев

• к.м.н., ассистент кафедры стоматологии, БелГУ, главный врач “Стоматологического Центра “ВладМиВа”
Адрес: 308023, г. Белгород, ул. Садовая, д. 118, ООО “СЦ «ВладМиВа”
Тел.: 8 (4722) 31-35-00
E-mail: stomat@vladmiva.ru

В.А.Шатерникова

• лаборант кафедры Медико-технических систем, БелГУ
Адрес: 308023, г. Белгород, ул. Студенческая, д. 19, ЗАО “ВладМиВа”
Тел.: 8 (4722) 34-56-85, доб. 120
E-mail: viktoriya-gyushi@mail.ru

В.П.Чуев

• д.т.н., Генеральный директор ЗАО “ВладМиВа”
Адрес: 308023, г. Белгород, ул. Студенческая, 19, ЗАО “ВладМиВа”
Тел. 8 (4722) 34-56-85
E-mail: chuev@vladmiva.ru

Резюме. В рамках исследования получена и охарактеризована инъекционная форма брушитного биоматериала, рекомендованного для применения в хирургической стоматологии, челюстно-лицевой хирургии, травматологии и ортопедии. Химический состав дигидрата дикальцийфосфата идентифицирован методами электронной микроскопии, ИК-спектроскопии и рентгенофазового анализа.

Ключевые слова: биорезорбируемые кальцийфосфатные материалы, брушитный цемент, восстановление дефектов костной ткани.

Summary. Through research there is obtained and characterized the injection form of brushite biomaterial that recommended for use in dental surgery, oral surgery, trauma surgery and orthopedics. The chemical composition of dihydrate dicalcium phosphate was identified by methods of electron microscopy, infrared spectroscopy and X-ray analysis.

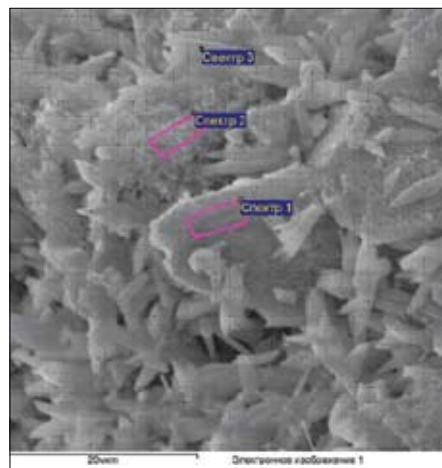
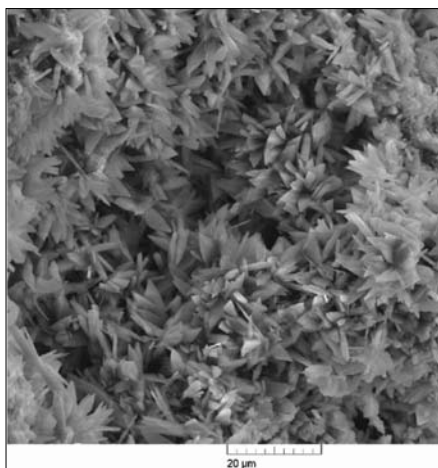
Key words: bioresorbed calcium phosphate materials, brushite cement, restoration of bone tissue defects.

Одной из основных проблем современных биотехнологий является биологическая несовместимость получаемых материалов (трансплантатов, протезов) с внутренней средой организма и, как следствие, их отторжение. В связи с этим получение синтетических соединений, максимально

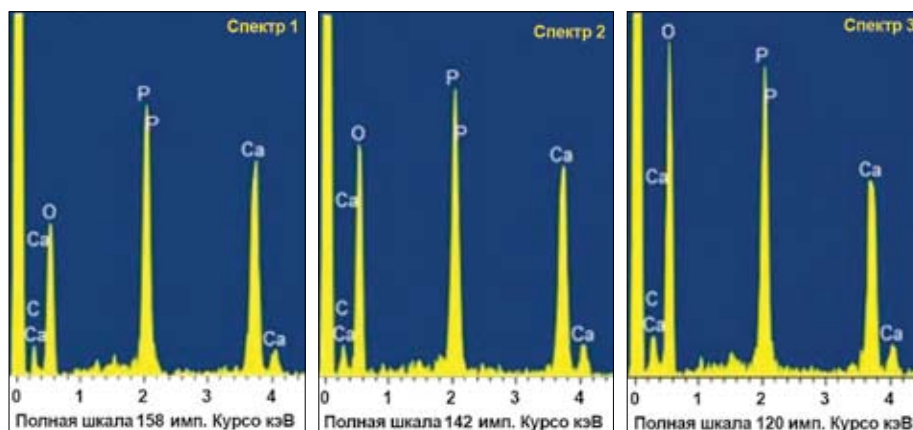
приближенных по своим физическим и биологическим свойствам к живым тканям, остаётся актуальным и сегодня. Наиболее перспективную и стремительно развивающуюся группу материалов для стоматологии, челюстно-лицевой хирургии, ортопедии и травматологии представляют кальцийфосфатные материалы, поскольку их химический состав сходен с костной тканью. Процесс ассимиляции такого кальцийфосфатного имплантата в организме сопровождается его частичным или полным растворением, проникновением в имплантат эндогенных протеинов, прорастанием кровеносных сосудов, ростом, размножением и делением клеток с образованием клеточной среды, заполняющей поры имплантата, что способствует формированию новой костной ткани. Кальцийфосфатные биоцементы имеют ряд преимуществ по сравнению с другими биоактивными материалами: возможность адаптации к костному дефекту для обеспечения тесного контакта на границе “имплантат — кость”, фиксации костных обломков и имплантатов; возможность инъекционно-

го введения, сводящего хирургические манипуляции к минимуму; возможность равномерного распределения по объему введенных в цемент антибиотиков, а также костных морфогенетических белков для улучшения остеоиндуктивности и их пролонгированного выхода в месте имплантации и, наконец, биорезорбция, которая позволяет проводить лечение без вторичного хирургического вмешательства.

В зависимости от состава затвердевшего материала известны три типа кальцийфосфатных биоцементов: апатитовые (конечная фаза — гидроксилapatит $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ или карбонатный апатит), октокальцийфосфатные (конечная фаза — $\text{Ca}_8(\text{HPO}_4)_2(\text{PO}_4)_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$) и брушитовые (конечная фаза — дигидрат дикальцийфосфата, или брушит, $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$). При физиологических значениях pH брушитовые цементы обладают большей скоростью растворения (резорбции) в сыворотке крови, чем апатитовые или октокальцийфосфатные, что увеличивает скорость регенерации костной ткани [1].



■ Рис. 1. Микроструктура затвердевшего цемента



■ Рис. 2. Спектры элементарного состава с разных точек кристаллов

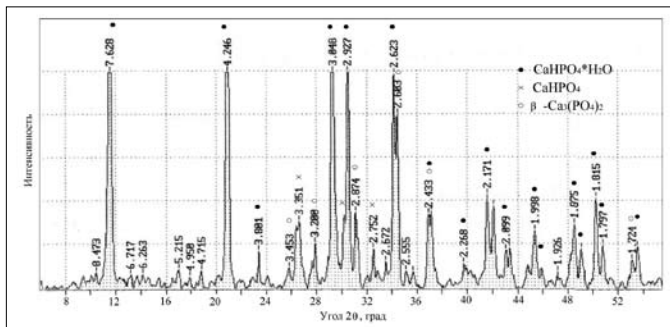


Рис. 3. Рентгенограмма биоцемента через 24 часа после смешивания паст

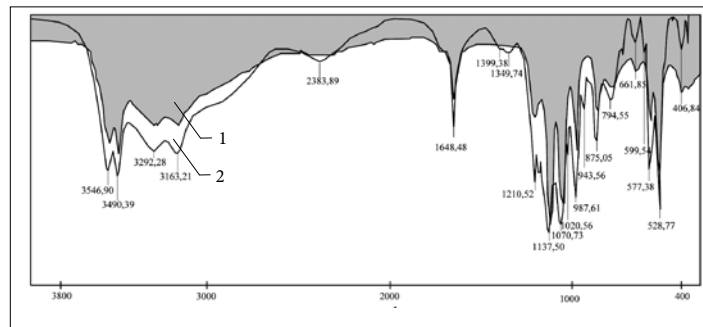


Рис. 4. ИК-спектр биоцемента, твердевшего 24 часа во влажных условиях (1 – образец сравнения; 2 – исследуемый образец)

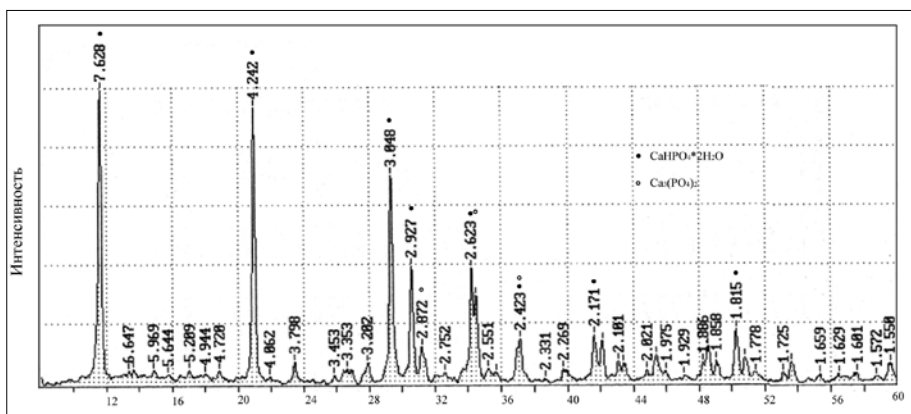


Рис. 5. Рентгенограмма биоцемента, выдержанного во влажных условиях 1 месяц

В настоящее время лишь два материала являются коммерчески доступными на российском рынке: для ортопедической (Jectos, Kasios, Франция) и челюстно-лицевой (PD VitalOs Cement, Швейцария) хирургии.

Отечественные аналоги брушитовых цементов отсутствуют, поэтому разработка инъекционных биоцементов на основе брушита является актуальным и перспективным направлением исследования.

Кальцийфосфатные цементы брушитового типа обычно получают в ходе кислотно-основного взаимодействия, используя в качестве кислых компонентов фосфорную кислоту или моногидрат монокальцийфосфата, а в качестве основных — β-трикальцийфосфат, тетракальцийфосфат или кальцийдефицитный гидроксилпатит [2].

Одним из наиболее простых и технологичных способов получения брушитового цемента является взаимодействие кислого моногидрата монокальцийфосфата с основным β-трикальцийфосфатом. Смешение данных компонентов, входящих в состав разных паст, приводит в ходе кислотно-основного взаимодействия к образованию кристаллогидратов дигидрата дикальцийфосфата, имеющего структуру минерала брушита.



Твердение брушитового цемента обусловлено срастанием микрокристаллов CaHPO₄·2H₂O вследствие того, что их объем превышает объем исходных фаз в твердеющей системе. Конечные свойства брушитового цемента определяются количеством и свойствами исходных компонентов.

Согласно термодинамическим расчетам образование брушита происходит при значении pH инъекционной пасты в интервале от 2,5 до 4,8. Значение pH пасты зависит от соотношения исходных компонентов и увеличивается от 2,9 до 5,1 при увеличении отношения Ca(H₂PO₄)₂·H₂O : β-Ca₃(PO₄)₂

от 70 : 30 до 50 : 50 (мол.%). Так как низкие значения pH пастообразного цемента способны вызывать воспалительные реакции в окружающих тканях при его имплантации (коагуляция крови), поэтому при изготовлении биоцемента необходимо стремиться к более высоким значениям pH из существующего диапазона образования дигидрата дикальцийфосфата. При изготовлении биоцемента (паста/паста) была использована смесь фосфатов кальция в соотношении Ca(H₂PO₄)₂·H₂O : β-Ca₃(PO₄)₂ = 35 : 65 мол.%. Среднее значение pH инкубационного раствора, находящегося в контакте с цементом, составляет 4,6. Таким образом, для получения наиболее высоких значений pH необходимо, чтобы в материале содержание β-трикальцийфосфата было максимальным. Однако отклонение состава цементной смеси от стехиометрического соотношения компонентов влияет на прочность биоцемента, поэтому при выборе оптимального соотношения нельзя не учитывать прочностные показатели. Механическая прочность затвердевшего материала определяется в большей степени прочностью и количеством контактов между частицами, которое обусловлено их размером и способом их упаковки, что связано с пористостью.

Возможность инъекционного введения является одним из основных преимуществ биоцемента перед другими биоматериалами. Получение инъекционной формы цемента возможно за счет повышения пластичности, увеличения сроков схватывания и предотвращения расслаивания, что достигается введением добавок — замедлителей гидратации и структурообразования, или уменьшением дефектности кристаллов исходных компонентов за счет повышения температуры обжига.

Удлинение сроков схватывания кальцийфосфатного цемента было достигнуто применением добавок — замедлителей процессов гидратации (вещества, содержащие ионы P₂O₇⁴⁻, H₂P₂O₇²⁻) и структурообразования (вещества, содержащие ионы

SO₄²⁻), и соответственно снижением реакционной способности исходных компонентов. Повышение водоудерживающей способности, предотвращение расслаивания, увеличение когезии инъекционной пасты к костной ткани достигнуто введением гиалуроната натрия, который не оказывает влияния на сроки схватывания и механическую прочность биоцемента.

Полученная инъекционная форма цемента (паста/паста) проходит через стерильную насадку для автоматического смешивания и инъецируется без применения повышенного давления, что сводит хирургические манипуляции к минимуму.

Затвердевший материал по данным физико-химического анализа представляет собой дигидрат дикальцийфосфата — брушит в качестве основной фазы. Брушит кристаллизуется в виде призматических и пластинчатых удлиненных кристаллов со средней длиной 7-9 и шириной 1,5-2 мкм (рис. 1).

Количественный анализ дигидрата дикальцийфосфата (рис. 2) показал, что в его состав входят следующие элементы: кальций (24,08%), фосфор (19%), кислород (54,8%), водород (2,12%). Расчетные значения элементов следующие: кальций (23,26%), фосфор (18,02%), кислород (55,81%), водород (2,91%).

Рентгенофазовый анализ полученного биоцемента, выполненный через 24 часа после смешивания паст, свидетельствует о присутствии дигидрата дикальцийфосфата в качестве основной фазы (рис. 3).

Максимумы полос поглощения инфракрасного спектра полученного биоцемента и спектра сравнения находятся в одних и тех же областях волновых чисел (рис. 4).

На рентгенограмме образца, выдержанного во влажных условиях 1 месяц (рис. 5), пики β-трикальцийфосфата стали менее интенсивны, его количество относительно дигидрата дикальцийфосфата уменьшилось, поскольку реакция образования брушита продолжалась. Пики, характерные для безводного дикальцийфосфата, отсутствуют, что говорит о том, что данное соединение не образуется, если биоцемент отверждается во влажных условиях.

Таким образом, было установлено, что при взаимодействии исходных компонентов в соотношении Ca(H₂PO₄)₂·H₂O : β-Ca₃(PO₄)₂ = 35 : 65 мол.% получен однофазный продукт, представляющий собой дигидрат дикальцийфосфат, обладающий более высокой скоростью резорбции по сравнению с материалами на основе гидроксилпатита или ортокальцийфосфата.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Хенч Л. Биоматериалы, искусственные органы и инженеринг тканей / Л.Хенч, Д.Джонс - М.: Техносфера, 2007. - 304 с.
2. Баринов С.М., Колчев В.С. Биокерамика на основе фосфатов кальция / С.М.Баринов, В.С.Колчев; [Отв. ред. К.А.Солнцев]; Институт физико-химических проблем керамических материалов. - М.: Наука, 2005. - 204 с.