

## УДК 002.2(051)В 38 ПРИМЕНЕНИЕ БИОКЕРАМИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

С.А. Орешкин<sup>1</sup>, Ю.А. Зыкова<sup>2</sup>

Иркутский национальный исследовательский технический университет,  
664074, г. Иркутск, ул. Лермонтова, 83.

Приведено описание применения биокерамических материалов на основе гидроксиапатита в качестве имплантантов, также рассмотрены положительные и отрицательные свойства применения биокерамики в качестве имплантантов, приведены основные способы получения биокерамических материалов, приведены перспективы исследований и разработок в области биокерамики.

*Ключевые слова:* применение биокерамических материалов; биокерамика; имплантанты из биокерамики; получение гидроксиапатита.

### APPLICATION OF BIO CERAMIC MATERIALS

S. Oreshkin, J. Zykova

Irkutsk National Research Technical University,  
83 Lermontov Str., Irkutsk, 664074

The article describes application of bio ceramic materials on the basis of hydroxyapatite as an implant and considers positive and negative properties of their applications. The authors present the main methods of obtaining bio ceramic materials and prospects for bio ceramics research and development.

*Keywords:* application of bio ceramic materials; bio ceramics; implants of bio ceramics; obtaining hydroxyapatite.

Исследования и разработки в области биокерамических материалов являются одной из ведущих задач многих институтов во всем мире. Объемы требуемых биокерамических материалов оцениваются на уровне десятков тонн, так как число больных, нуждающихся в операциях по восстановлению целостности кости, довольно велико: для США эта цифра составляет 1 млн человек и более ежегодно.

Биокерамика является неорганическим неметаллическим материалом, получаемым в ходе высокотемпературного спекания определенных веществ. Структура такого сплошного материала образована контактирующими друг с другом зёрнами размером от одного до нескольких сотен нанометров. Керамика, по большей части, биологически инертна и не вызывает побочных клинических проявлений (например, воспаления или отторжения имплантанта), поэтому её часто используют в качестве покрытий имплантируемых материалов. Благодаря своей твёрдости она существенно улучшает износостойкость имплантатов, минимизирует их деградацию и образование иммуногенных микрочастиц и продуктов коррозии.

Кость имеет довольно сложное строение и разнообразный тканевый состав. Выдающиеся механические характеристики компактного вещества обеспечиваются особым пространственным расположением образующих его структурных компонентов – костных пластинок толщиной 3 – 10 мкм. Три основные группы веществ составляют кость: коллаген (25 мас. % – органическая составляющая костной ткани, или костный матрикс), фосфаты кальция (65 мас. % – неорганическая составляющая) и вода (10 мас. %). Кроме указанных веществ в костной ткани присутствуют в малых количествах другие органические соединения (отличные от коллагена белки, полисахариды, липиды). Кроме  $\text{Ca}^{2+}$  и  $\text{PO}_4^{3-}$  элементный состав костной ткани представлен также другими ионами. Коллаген придает тканям организма необходимую механическую прочность при деформациях типа растяжения и изгиба. Молекулы коллагена, состоящие из трех скрученных спирально полипептидных нитей, способны собираться в волокна диаметром 100–2000 нм.

---

<sup>1</sup> Орешкин Сергей Александрович, студент 6 курса кафедры химической технологии неорганических веществ и материалов, e-mail: s.oreshkin@mail.ru

Oreshkin Sergey, a sixth-year student of Chemical Technology of Inorganic Substances and Materials Department, e-mail: s.oreshkin@mail.ru

<sup>2</sup> Зыкова Юлия Александровна, старший преподаватель кафедры химической технологии неорганических веществ и материалов, e-mail: ulya2279@mail.ru

Zykova Julia, Assistant Professor of Chemical Technology of Inorganic Substances and Materials Department, e-mail: ulya2279@mail.ru

Прочность костной ткани на сжатие обусловлена минеральной составляющей – фосфатами кальция (преимущественно в форме гидроксиапатита  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$  (ГАП)). Кристаллы гидроксиапатита присутствуют в кости в форме пластинок размерами 50 x 20 x 5 нм, ориентированных определенным образом по отношению к оси коллагеновых волокон.

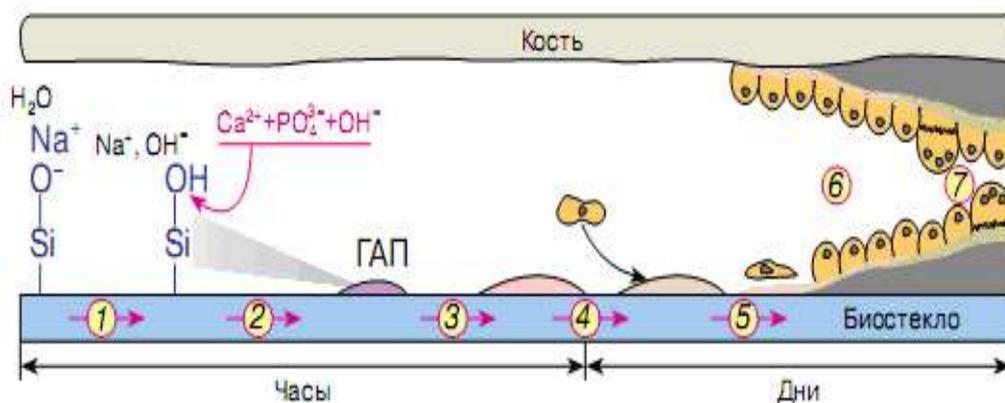
Биоматериалы, претендующие на роль имплантатов, должны удовлетворять требованиям, диктуемым описанной выше структурой, составом и свойствами костной ткани:

- 1) химические свойства – отсутствие нежелательных химических реакций с тканями и межтканевыми жидкостями, отсутствие коррозии;
- 2) механические характеристики биокерамики должны быть близкими к таковым для кости (например, различие в упругости может привести к утрате имплантата вследствие резорбции находящегося с ним в контакте костного вещества);
- 3) биологические свойства – отсутствие реакций со стороны иммунной системы организма, срастание с костной тканью, стимулирование процесса образования костной ткани (остеосинтеза);
- 4) для быстрого прорастания костной ткани в имплантат необходимо наличие в последнем сквозных пор размером 100 — 150 мкм.

Используемые в настоящее время материалы можно разделить на три большие группы, применяя в качестве критерия отклик организма на введенный в него имплантат:

- 1) токсичные (окружающие ткани отмирают при контакте) – большинство металлов;
- 2) биоинертные (нетоксичные, но биологически неактивные) – керамика на основе  $\text{Al}_2\text{O}_3$ ,  $\text{ZrO}_2$ ;
- 3) биоактивные (нетоксичные, биологически активные, срастающиеся с костной тканью) – композиционные материалы типа биополимер – фосфат кальция, керамика на основе фосфатов кальция, биостекла [1].

Биоактивные стекла, история использования которых насчитывает уже более 30 лет, содержат в своем составе оксиды  $\text{Na}_2\text{O}$ ,  $\text{CaO}$ ,  $\text{SiO}_2$ ,  $\text{P}_2\text{O}_5$ . При создании большинства биостекол используется состав: 24,5%  $\text{Na}_2\text{O}$ , 24,5%  $\text{CaO}$ , 45%  $\text{SiO}_2$ , 6%  $\text{P}_2\text{O}_5$ . Изменяя состав, можно в широких пределах менять биоактивность таких материалов. Медленное охлаждение расплава указанных оксидов по специальным температурным режимам позволяет частично закристаллизовать стекло (при этом чаще всего образуется метасиликат кальция – волластонит  $\text{CaSiO}_3$ ) и получить смешанные, стеклокристаллические материалы – биоситаллы, которые имеют более высокие по сравнению со стеклами механические характеристики. Биостекла и материалы на их основе не воспринимаются организмом как что-то чужое, напротив, серия биохимических реакций (рисунок) на границе биостекло – кость приводит к интенсивному образованию костной ткани в области контакта, и в конечном счете, к врастанию имплантата в костную ткань. Следует отметить, что переходный слой между биостеклом и костью может иметь толщину до 1 мм (по сравнению со слоем волокнистой соединительной ткани, имеющим толщину порядка 1 мкм, в случае имплантирования биоинертной керамики) и быть настолько прочным, что перелом произойдет в любом другом месте, но не в зоне срастания.



#### «События» на границе биостекла и костной ткани:

- 1 – формирование Si –OH-групп на поверхности стекла в результате ионного обмена;
- 2 – образование аморфного фосфата кальция на поверхности гидратированного стекла и его кристаллизация в ГАП;
- 3 – адсорбция биологически активных веществ апатитовым слоем;
- 4 – «включение» иммунной системы, направленный выброс и адсорбция специфических костных белков;
- 5 – прикрепление недифференцированных клеток и их превращение в костные клетки;
- 6 – рост костного матрикса и его минерализация;
- 7 – перестройка костной ткани и «зарастание» промежутка между стеклом и костью. Условно говоря, граница между «неживым» и «живым» проходит по стадиям 4–5

Считается, что ключевым элементом, который обеспечивает высокую биоактивность указанных материалов, является кремний. Гидролиз биостекла в межтканевой жидкости приводит к образованию тонкого желеобразного слоя (геля) кремниевой кислоты –  $\text{SiO}_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$  на поверхности имплантата. Отрицательно заряженные гидроксильные группы поверхности слоя кремниевой кислоты притягивают из окружающего раствора межтканевой жидкости ионы  $\text{Ca}^{2+}$ , заряд поверхности становится положительным, затем на поверхность осаждаются фосфат-ионы – происходит рост слоя гидроксиапатита.

Механические характеристики биостекла не столь обнадеживающие, как их биосовместимость и активность. В силу этого биостекла находят применение в качестве малых или слабонагружаемых имплантатов в стоматологии и челюстно-лицевой хирургии [2].

ГАП является соединением переменного состава, и его формула может быть представлена как  $\text{Ca}_{10-x}(\text{HPO}_4)_x(\text{PO}_4)_{6-x}(\text{OH})_{2-x}$ , где  $0 < x < 1$  (то есть отношение  $\text{Ca} / \text{P}$  может меняться от 1,5 при  $x = 1$  до 1,67 при  $x = 0$ ). В кристаллической структуре апатита возможна частичная замена (замещение) катионов кальция на другие ионы, например на  $\text{Sr}^{2+}$ ,  $\text{Ba}^{2+}$ ,  $\text{Be}^{2+}$ ,  $\text{Pb}^{2+}$ . Фосфат-ионы могут быть замещены на  $\text{SiO}_4^{4-}$  или  $\text{CO}_3^{3-}$ , а вместо OH-групп –  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{Br}^-$ ,  $\text{F}^-$ . Значительное количество фтора входит в состав ГАП, содержащегося в зубах.

Характерной чертой ГАП, составляющего костные ткани организма, является присутствие  $\text{CO}_3^{2-}$  в его структуре. Карбонат-ион является одним из основных источников деформации решетки апатита, создающей локальные механические напряжения и дефекты в кристаллах ГАП, и определяющей биологическую активность костного апатита, часто называемого в этой связи карбонат - апатитом. С определенной долей условности формулу минерального компонента костных тканей можно записать в виде:  $\text{Ca}_9(\text{CO}_3)_x(\text{HPO}_4)_y(\text{PO}_4)_5(\text{OH})$  (где  $x + y = 1$ ; интересно, что с возрастом содержание карбонат-иона в костном ГАП возрастает и наряду с другими причинами вызывает понижение механической прочности костей у пожилых людей). Как следствие весьма желательно, чтобы синтетический ГАП, выдвигаемый на роль заменителя биоапатита, был бы похожим на своего природного «собрата», состоял из пластинчатых кристаллов малого размера (50 нм) и имел в своем составе карбонат-ион.

При производстве биокерамики, обладающей заданными свойствами, очень важными являются стадии спекания и прокаливания. При термической обработке ортофосфатов кальция протекают следующие взаимосвязанные процессы:

- удаление всей влаги, карбонатов и других летучих соединений (аммонийных солей, нитратов, любых органических соединений), которые попали в ортофосфаты кальция в процессе химического синтеза; удаление всех летучих соединений приводит к уплотнению керамики и повышению ее плотности;

- рост кристаллов и уменьшение удельной поверхности;
- химическое разложение всех кислых ортофосфатов и их превращение в другие фосфаты (например,  $2\text{HPO}_4^{2-} \rightarrow \text{P}_2\text{O}_7^{4-} + \text{H}_2\text{O}$ ).

К настоящему времени установлено, что увеличение удельной поверхности и пористости биокерамики положительно влияет на кинетику образования кости и, следовательно, улучшает биоактивность (комплекс свойств материала, позволяющий создавать прочный непосредственный контакт с живой костью). Для понимания взаимосвязи между структурой и биоактивностью, а также с целью конструирования более качественных имплантатов очень важным является точный контроль общей пористости, размера пор, а также внутреннего пористого строения биокерамики.

Можно выделить три основных недостатка современных костных имплантатов:

- невозможность самовосстановления;
- невозможность обеспечивать ток крови;
- неспособность изменять структуру и свойства в ответ на внешние условия, такие как механическая нагрузка.

Очевидно, что живая кость не только обладает всеми этими свойствами, но, кроме того, кости сами зарождаются и растут, имеют сложную иерархическую структуру и нелинейные свойства, выполняют многочисленные функции в организме, а также являются биоразлагаемым органоминеральным композитом. В идеале, костезамещающие протезы должны обладать всеми перечисленными свойствами.

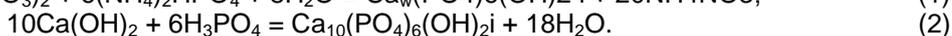
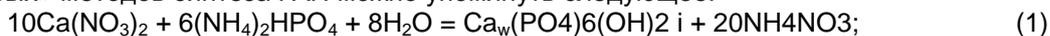
Изучается влияние пористости биокерамики из ГА на формирование кости методом культивирования стволовых клеток из костного мозга крыс. Возможность производства биокерамических подложек заданной структуры и с заданными свойствами открывает блестящие перспективы для ортофосфатов кальция.

В настоящее время основной упор в области биокерамики и biomатериалов из ортофосфатов кальция делается на синтез композитов. Например, совсем недавно описаны биокерамические композиты ГА с углеродными нанотрубками.

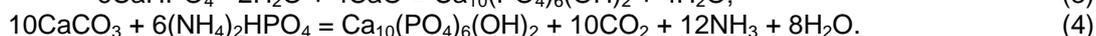
Еще одно бурно развивающееся направление – изучение наноструктурированных и нанокристаллических материалов на основе ортофосфатов кальция с целью имитирования комплексной иерархической структуры костей и зубов [3].

**Методы получения гидроксиапатита.** Получение порошка гидроксиапатита проводят либо растворными методами, либо в ходе твердофазного синтеза.

При осаждении из водных растворов при  $pH > 6$  получают мелкокристаллический порошок. Из классических «мокрых» методов синтеза ГАП можно упомянуть следующее:



Причем в качестве реагентов в реакции (1) могут быть взяты другие соли, например хлорид кальция и фосфат натрия. На начальной стадии реакции часто образуются аморфные осадки фосфатов кальция с отношением Са/Р, необязательно совпадающим с идеальным 1,67, и лишь затем в течение длительного периода времени, часто занимающего несколько дней, происходит кристаллизация собственно гидроксиапатита. Форма кристаллов, получаемых осаждением, может быть самой разнообразной: стержни, иголки, округлые частицы, тонкие пластины. Размеры и форма кристаллов помимо времени кристаллизации и концентрации растворов реагентов определяются присутствующими в растворе примесями. От размера и формы кристаллов ГАП зависит, насколько биоактивен будет полученный порошок.



Твердофазный синтез (3), (4) позволяет получать крупнокристаллический материал с заданным отношением Са/Р, но требует продолжительного нагревания при температуре 1000–1300 °С. Отжиги при высокой температуре применяются и для спекания предварительно полученных (например, растворными методами) порошков при создании фосфатных керамик.

Пористая керамика из гидроксиапатита широко применяется как костный заменитель в силу хорошего срастания с костной тканью. Костная ткань прорастает в поры имплантата, тем не менее, наличие крупных пор заметно ухудшает его прочность.

Предложены различные методы синтеза пористой ГАП-керамики. Наиболее оригинальный метод использует готовый остов из  $CaCO_3$ , особенности структуры которого наследует получаемый гидроксиапатит. С этой целью применяют такой природный материал, как коралл (основное вещество скелета  $CaCO_3$ ), который при длительном нагревании в растворе гидрофосфата аммония в автоклаве переходит в ГАП по реакции (3), сохраняя исходную пористую структуру коралла.

Кальций-фосфатные костные цементы представляют собой смесь порошков фосфатов кальция различного состава и воды (или растворов  $H_3PO_4$ ,  $Na_2HPO_4$ ). Подобная смесь превращается в ГАП даже при 37 °С в ходе схватывания (затвердевания) цемента, образуя пористую массу. Время схватывания может быть уменьшено до нескольких минут [4].

Композиционные материалы фосфат кальция – полимер. Стремление улучшить механические характеристики кальций-фосфатной керамики привело к созданию композиционных материалов на основе фосфатов кальция и различных полимеров. В подобной линии развития biomатериалов можно усмотреть общую тенденцию современного материаловедения к широкому использованию композиционных материалов, но, вероятно, важнее увидеть здесь попытку учиться у природы, попытку доступными для современной науки средствами моделировать состав и организацию костной ткани. В настоящее время в качестве органической составляющей используют биodeградируемые полимеры: желатин, коллаген, полигликолиды, полилактиды.

Композиты ГАП-коллаген по химическому составу соответствуют реальной кости, хотя и не обладают соответствующей структурной организацией. Такие композиты могут быть получены, например, прессованием в течение нескольких дней смеси коллагена и порошка гидроксиапатита или осаждением кристаллов ГАП из растворов, имеющих состав межтканевой жидкости, на коллагеновые волокна. В первом случае получают материалы с довольно низкими механическими характеристиками. Вторая методика моделирует не только состав, но и механизм образования костной ткани (минерализация органического матрикса). По этой причине подобный прием называют биомиметическим, то есть воспроизводящим природный процесс. Расстояние между волокнами коллагена определяет размер растущих кристаллов апатита. Полученный таким образом пористый материал характеризуется высокой биоактивностью, большей, чем ГАП и коллаген в отдельности.

«Гибридные» biomатериалы обладают выраженными остеоиндуктивными свойствами, обеспечивающими стимуляцию собственных репаративных возможностей организма пациента. Это достигается посредством насыщения керамик биостимуляторами, к которым относятся костные морфоген-

нетические белки или факторы роста, а также, сочетание керамики с культивируемыми стромальными клетками, повышающими регенерацию костной ткани. Достоинством керамических материалов с мезенхимальными клетками является способность последних секретировать специфические факторы роста. Из всего вышесказанного можно сделать следующий вывод: синтетические биоматериалы на основе керамики широко используют при проведении реконструктивно-восстановительных операций на костной ткани [5].

В заключение немного про производителей: донецкая компания ООО «ТехКерам» занимается выпуском биокерамических материалов применяемых в стоматологии. Японская компания «CenMed» является одним из мировых лидеров в производстве всего ассортимента биокерамики. Российским лидером является ЗАО «НЭВЗ-КЕРАМИКС», которая осваивает выпуск керамических изделий медицинского назначения (эндопротезы, имплантаты, имплантируемые системы, их элементы) на основе  $Al_2O_3$  - и  $ZrO_2$ -керамики. Изделия имеют биоактивное покрытие из наноструктурированного человека, атакже в стоматологии и челюстно-лицевой хирургии. Она выпускает имплантаты для позвоночника (комплект эндофиксатор, пластина и крепеж). Керамических аналогов в мире нет (запатентованная технология).

### Библиографический список

1. Быков В.Л. Цитология и общая гистология. СПб. : СОТИС, 1999. – 520 с.
2. Вересов А.Г., Путляев В.И., Третьяков Ю.Д. Достижения в области керамических биоматериалов // CyberLeninka.ru: рос. хим. журн. 2000. Т 94, № 6. Ч. 2. С. 32–46. URL: <http://www.cyberleninka.ru/article/n/poluchenie-poroshka-gidroksiapatita-v-hode-zhidkofaznogo-sinteza> (дата обращения: 20.05.2014).
3. Бартов С. М., Комлев В. С. Биокерамика на основе фосфатов кальция. – М.: Наука, 2005. – 237 с.
4. Путляев В.И. Современные биокерамические материалы // window.edu.ru: соросовский образовательный журнал, 2004, №1, С. 44–50 [Электронный ресурс]. – URL: <http://www.window.edu.ru/resource/531/21531> (дата обращения: 20.05.2014).
5. Путляев В. И., Сафронова Т. В. Новое поколение кальций-фосфатных биоматериалов: роль фазового и химического составов // dissercat.com: стекло и керамика. – 2006. – № 3. – С. 30–33 [Электронный ресурс]. – URL: <http://www.dissercat.com/content/sintez-gidroksiapatita-i-formirovanie-bioaktivnykh-pokrytii-iz-kompozitsionnykh-materialov-n> (дата обращения: 20.05.2014).