

СУЧАСНІ МЕТОДИ ОДЕРЖАННЯ СКЛОКРИСТАЛІЧНИХ СКАФОЛДІВ ДЛЯ КІСТКОВОГО ЕНДОПРОТЕЗУВАННЯ

Фесенко О.І.¹, Саввова О.В.¹, Бабіч О.В.², Довгопол А.В.¹, Тюріна О.І.¹

¹Харківський національний університет міського господарства ім. О.М. Бекетова

²Науково-дослідна установа «Український науково-дослідний інститут екологічних проблем», Oleksii.Fesenko@kname.edu.ua

Пошкодження опорно-рухового апарату людини в наслідок травматизму чи тяжких захворювань є важливою соціально-значущою проблемою, що займає друге місце серед причин тимчасової непрацездатності і третє – серед причин інвалідності та смертності. На сьогоднішній день, найбільш сучасними матеріалами для ендопротезування є скафолди, які дозволяють повністю імітувати структуру втраченої кістки, що поряд із наближенням фізико-хімічних та експлуатаційних властивостей матеріалів для їх виготовлення до відповідних властивостей кісток людини дозволяє забезпечити максимально ефективно заміщення втрачених чи пошкоджених кісткових тканин [1]. Скафолди представляють собою композиційну пористу матрицю, яку насичують біологічно активними речовинами, які стимулюють регенеративні процеси організму. Однак, існуючі матриці характеризуються біоінертністю та значним терміном зрощування з кістковою тканиною, що пояснюється властивостями матеріалів із яких вони виготовлені.

В загальному випадку матеріали для кісткового ендопротезування можна поділити на п'ять основних груп: метали та їх сплави, полімерні матеріали, біостекла, керамічні матеріали та композити. Головними перевагами металевих матеріалів є високі показники фізико-механічних характеристик, еластичність, просте і порівняно недороге виготовлення, а головними недоліками – біоінертність (утворення лише «фізичного» зв'язку), яка обумовлює тривалий термін зрощування з кістковою тканиною, та незадовільна корозійна стійкість у фізіологічних середовищах. Керамічні матеріали та біостекла бувають біоінертні та біоактивні. Останні здатні до утворення «фізичного», «хімічного» та «біологічного» зв'язку з кістковою тканиною або до поступового контрольованого розчинення в організмі та заміщення живими тканинами. Однак не зважаючи на таку кількість переваг їх застосування суттєво обмежується низькими механічними властивостями та тріщиностійкістю, високою собівартістю й складністю технології одержання. У чистому вигляді полімерні матеріали використовуються для сполучних елементів, які не потребують проведення повторної операцій для їх видалення, і для стимулювання процесів росту кістки. Найбільш перспективною групою матеріалів для ендопротезування є композиційні матеріали, зокрема склокристалічні матеріали, які дозволяють одержати матеріал з комплексом важкосумісних властивостей, а саме – високою механічною міцністю та біоактивністю.

Головними принципами розробки біосумісних матеріалів для ендопротезування є відтворення складу (хімічного і фазового) та структури кісткової тканини.

Найбільш перспективним матеріалом для відтворення складу кісткової тканини є біогенний (одержаний з частин живих організмів) чи синтетичний гідроксиапатит (ГАП). Синтетичний ГАП є близьким аналогом мінеральної речовини, що входить до складу кістки, і хоча до повної аналогії цих речовин досить далеко [2], навіть в дослідях *in vitro* можна спостерігати, що колаген приєднується кінцями своїх волокон до ГАП настільки міцно, що при натягу завжди рветься волокно колагену, але ніколи – місце його сполучення з апатитом. Більш детальні дослідження свідчать, що це відбувається внаслідок утворення на поверхні синтетичного ГАП мікрокристалів, подібних біомінералу кістки, до яких і приєднується колаген, причому чим вище температура спікання синтетичного ГАП і чим досконаліше його кристали, тим повільніше відбувається цей процес.

Біоактивні склокристалічні матеріали одержують шляхом направленої кристалізації кальційфосфатосилікатних, чи подібних до них за складом, стекел, в процесі чого формуються кристали фосфатів кальцію, зокрема гідроксиапатит. Шляхом керування хімічним складом вихідних стекел та технологічними параметрами їх синтезу та випалу,

можливо в досить широких межах керувати кількістю та розміром кристалічної фази й розчинністю аморфної склофази, що дозволяє створювати біоактивні склокристалічні матеріали з комплексом заданих властивостей.

Структура живої кістки є шаруватою зі складним характером розподілу пор. Зовнішній щільний шар (кортикальний) містить близько 10 об. % канальних пор з діаметром $5\div 100$ мкм, необхідних для проростання і закріплення остеобластів, а також губчастий центральний шар (трабекулярний), в якому знаходиться близько $80\div 90$ об. % пор з розмірами $100\div 1000$ мкм, що вміщують кровоносні судини і кістковий мозок [3]. На сьогоднішній день розробляються пористі керамічні та склокристалічні матеріали для лікування дефектів кортикальної кістки в області діафіза – з відкритою пористістю близько $25\div 50$ % (розміром пор $100\div 200$ мкм) та для лікування дефектів трабекулярної кістки – з відкритою пористістю близько $40\div 60$ % (розміру пор $300\div 700$ мкм). Виходячи із наведеного вище, можливо зробити висновок, що при виборі технології одержання скафолдів однією із головних умов є можливість створення градієнтної поруватої структури матеріалу з розмірами пор близькими до заданих.

Тому актуальним завданням є розробка біоактивних склокристалічних скафолдів для кісткового ендопротезування з визначеною пористістю.

Мета роботи – аналіз методів формування біосумісних склокристалічних скафолдів для кісткового ендопротезування.

Найбільш передовими технологіями виготовлення матеріалів медичного призначення є CAD/CAM технології та друк на 3D-принтері.

Технологія CAD/CAM (комп'ютерне моделювання / виробництво під управлінням комп'ютера) набули широкого використання для виготовлення зубних протезів. Більшість відомих на сьогодні CAD/CAM систем засновані на автоматизованому виробництві зубних протезів методом фрезерування [4]. Дана система відома високою швидкістю роботи та відносною простотою в експлуатації, що дозволяє знизити витрати на навчання спеціалістів та підвищити продуктивність праці. Система відрізняється надійністю та стійкістю навіть при щоденній обробці складних за формою виробів з твердих матеріалів.

Для роботи за CAD/CAM технологією вже розроблено значну кількість різних методик (програмних забезпечень з різним алгоритмом дій). Найбільш перспективною слід вважати методику CEREC (Chairside Economical Restorations of Esthetic Ceramics), що дозволяє виробляти зубні протези без залучення лабораторних ресурсів безпосередньо у кріслі пацієнта за одне відвідування, – так зване «крісло-реставрація» [5]. Потім за допомогою спеціальної комп'ютерної програми моделювання (CAD-модуль) конструюється реставрація [6].

Наступний етап – відправка отриманої реставрації в програму для фрезерування (CAM-модуль). Керамічний або пластмасовий блок закріплюється оператором в тримачі фрезерувального станка, і під водяним охолодженням шліфується змодельована реставрація.

Завершальний етап роботи CAD/CAM-технології – полірування спеціальними наборами полірів, гумок та паст відповідно до обраного матеріалу або індивідуалізація реставрації за допомогою фарб та глазурування з випалом в низькотемпературній печі, а потім фіксація постійної реставрації за адгезивним протоколом композиційним цементом.

На сьогоднішній день, відомі декілька груп СКМ для CAD/CAM-технології на основі: дисилікат літію, діоксид цирконію та польвошпатова кераміка або «холодна» кераміка. Однак, використання CAD/CAM технології для ендопротезування обмежується тим, що для матеріалів для фрезерування висуваються жорсткі вимоги за кількістю та розміром пор. При використанні матеріалів з поруватою структурою та канальними порами для фрезерування у виробі формується значна кількість тріщин, що призводить до сколів та руйнування. Тому даний метод для виготовлення матеріалів для кісткового ендопротезування не використовується.

В останнє десятиріччя все більшого використання в різних областях виробництва все більшого використання набуває друк на 3D принтері. В області одержання біоматеріалів

друк на 3D принтері використовують для створення полімерних та металевих виробів. Так відомий метод друку титанових ендопротезів для кульшового суглобу з високою точністю.

Однак, створення матеріалів методом друк на 3D принтері зі СКМ на сьогоднішній день неможливий у зв'язку із відсутністю необхідного обладнання та технології. Відомі конфігурації принтерів та технології для одержання керамічних матеріалів, який формує виріб складної форми з безперервної «нитки» керамічної маси, яка злипається з попереднім шаром за рахунок пластичних властивостей глин [7]. Однак, склокристалічні матеріали не проявляють таких пластичних матеріалів. Окрім цього, відомий один екземпляр 3D принтеру для друку склорозплавом. Відмінністю цієї моделі є наявність у верхній частині принтеру високотемпературного модулю, в якому підтримується висока температура ($\approx 1100^\circ\text{C}$) для забезпечення постійної в'язкості склорозплаву та жаростійкого сопла, яке формує постійну «нитку» скла [8]. Дана технологія є дуже вартісною, а її застосування для синтезу виробів із склокерамікою є неможливим, адже при значні витримці розплаву склокристалічних матеріалів відбувається збільшення кількості та розміру кристалічної фази, що призводить до збільшення в'язкості розплаву. В такому випадку відбувається блокування високотемпературного модуля і сопла, та як наслідок, вихід із роботи принтеру в цілому.

Окрім вищенаведених технологій для одержання скафолдів використовують: сублімаційну сушку, газове вспінювання, вилуговування солей та лазерне стеріографією, дублюванням матриці, спікання з домішками чи газоутворювачами. Сублімаційна сушка та лазерна стеріографія не використовуються для одержання силікатних матеріалів. Використання методу вилуговування солей передбачає створення суцільного матеріалу із суміші солей та цільового матеріалу та подальша витримка його у розчині, в процесі чого відбувається розчинення солей та формування пористої структури. Однак використання даного методу обмежується тим, що в процесі витримки виробу у воді буде відбуватися вилуговування іонів (Li^+ , Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , PO_4^{2-} та ін.) із структури СКМ, які необхідні для реалізації механізму зрощення із кістковою тканиною (прояву біоактивності).

Методи вигоряючих домішок та використання газоутворювачів дозволяють сформувати пористу структуру склокристалічного матеріалу та варіювати кількість пор та їх характер в широких межах. Вони передбачають введення до складу матеріалів перед випалом речовин які будуть вигорати або утворювати значну кількість газоподібної фази в процесі випалу, відповідно. Температура вигорання чи розкладання таких речовин повинна бути близькою до температури розм'якшення склокристалічних матеріалів для закріплення поруватої структури, а їх залишки повинні бути нетоксичними. Недоліком цих методів є неможливість сформувати виріб з градієнтною поруватістю наближеною до структури природної кістки.

Найбільш оптимальним, на сьогоднішній день, методом формування склокристалічних виробів градієнтної пористості для ендопротезування кісткових тканин є метод дублювання матриці. Який передбачає використання полімерної матриці з поруватою градієнтною структурою подібною до структури відповідної ділянки для протезування.

За необхідності полімерну матрицю можливо виготовляти із застосуванням сучасної технології – 3D друку або шляхом склеювання з матеріалів різної щільності та поруватості. Підготовану матрицю насичують шлікером та випалюють в муфельній печі. В процесі випалу матриця вигорає залишаючи порувату структуру, а в структурі матеріалу відбувається ріст кількості та розмірів кристалічної фази, що забезпечує необхідні фізико-хімічні та експлуатаційні властивості виробів.

Для проведення досліджень було обрано біоактивний кальційфосфатосилікатний склокерамічний матеріал АСЗ-5, та характеризується наявністю кристалів гідроксиапатиту [9], що поряд з визначеним рівнем резорбції забезпечує біоактивність матеріалу, та його скорочений термін зрощування з кістковою тканиною. Порошок вихідних стекол отримували шляхом сухого помелу часток стекол в шаровому планетарному млині чи двостадійним режимом помелу, при співвідношенні маси млинних тіл до маси шарів в межах від 2,4 до 2,6. Швидкість обертання млина складала 6 обертів/с.

Дослідження можливості використання розроблених матеріалів (in vitro) визначали за зміною їх маси у розчинах, які імітують середовище організму, а саме: дистильованій воді (ДВ) впродовж 30 діб, буферному розчині лимонної кислоти (ЛК) та модельній рідині (МР) впродовж 5 діб [10].

За результатами попередніх досліджень, для приготування шлікеру було обрано співвідношенням порошку скла до дисперсійного середовища рівне 1,5 та 0,3 мас. % ксантанової камеді, як загущувача [11]. Шлікер на кубики з полімерної губки наносили методом занурення, висушували в сушильній шафі при температурі 120 °С впродовж 1 години, та випалювали у муфельній печі при температурах 700–800 °С впродовж 10-15 хвилин.

Одержані зразки оцінювали за: ступенем спікання – як показником структурної міцності матеріалів та стабільністю форми – як критерієм можливості створення структури з заданою формою. Встановлено, що зразки випалені нижче температури 750 °С характеризуються неспеченою (крихкою) структурою навіть при збільшенні терміну витримки. В свою чергу, підвищення температури випалу вище 770 °С, навіть при витримці 10 хвилин, призводить до часткової деформації зразків. Для досліджень впливу температурно-часових параметрів випалу на були обрані зразки випалені при температурах 750 °С та 770 °С впродовж 10 хвилин.

За результатами дослідження поруватості зразків встановлено, що вони характеризуються подібною пористістю в межах 75÷78 об. %, з тією відмінністю, що зразок випалений при температурі 750 °С (рис. 1, а) характеризується закритою відкритою поруватістю, а при температурі 770 °С – закритою поруватістю (рис. 1, б). Розмір пор зразків знаходився в діапазоні 60÷100 мкм, що є близьким до міжпорової відстані вихідного полімерного матеріалу.

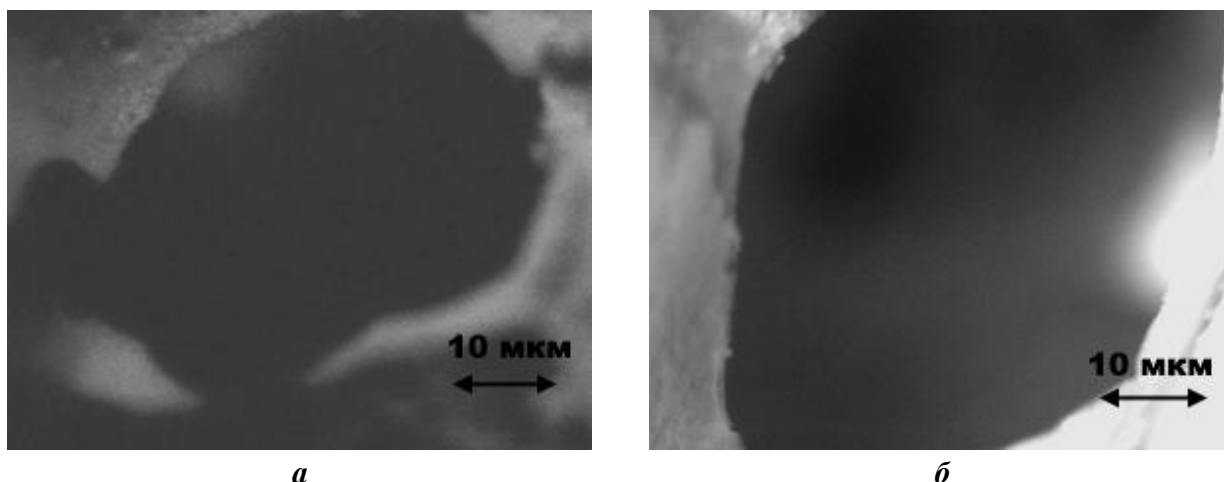


Рис. 1 Розмір пор дослідних зразків випалених при температурах: а – 850 °С, б – 900 °С

Показники розчинності зразку (випаленого при 770 °С) у воді ($V_{ДВ} = 0,75\%$), буферному розчині лимонної кислоти ($V_{ЛК} = 0,48\%$) та модельній рідині ($V_{МР} = 3,25\%$), є порівняльними з показниками вихідних стекол ($V_{ДВ} = 0,5\%$, $V_{ЛК} = 0,44\%$, $V_{МР} = 2,96\%$) та дозволяють судити про низький рівень їх деструкції й можливість використання як медичних виробів [10]. Таке збільшення показників розчинності пов'язане зі збільшенням площі контакту скафолду із розчином у порівнянні з аналогічним за розміром, але непоруватим зразком.

Аналіз сучасних та передових технологій одержання матеріалів медичного призначення з градієнтною поруватою структурою наближеною до структури природної кістки дозволив встановити, що найбільш оптимальною технологією створення біосумісних СКМ для ендопротезування кісткових тканин є метод дублювання матриці.

За результатами експериментальних досліджень визначено оптимальні температурно-часові параметри випалу ($T = 770\text{ }^{\circ}\text{C}$, $\tau = 10\text{ хв}$) біосумісних склокристалічних скафолдів з заданою поруватою структурою (75 об. %) та порами, які сполучуються, що є важливим фактором

для проростання живих тканин через скафолд. Показники його розчинності дозволяють судити про низький рівень деструкції та можливість використання як медичних виробів.

1. Biomaterials: analysis of current development trends based on data on information flows / M. A. Tikhonovsky, A. G. Shepelev, H. V. Kutnin [et. al.] // Questions of atomic science and technology. – 2008. – № 1 (17). – P. 166–172.

2. Дубок В. А. Современные неорганические биоматериалы для пластики кости – пути и результаты усовершенствования / В. А. Дубок, Г. В. Гайко, А. Т. Бруско [и др.] // Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2007. – Т. 7. – № 1-2. – С. 271–280.

3. Бучилин Н.В. Спеченные стеклокристаллические материалы на основе кальцийфосфатных стёкол / Н.В. Бучилин, Е.Е. Строганова // Стекло и керамика. – 2008. – № 8. – С. 8–11.

4. Обзор систем проектирования CAD/CAM/CAE / Top Dentis. Режим доступа: <https://stomamart.ru/articles/obzor-sistem-proektirovaniya-cad-cam/> (дата звернення 10.05.2021).

5. Мельник А. С. Обзор современных материалов для изготовления керамических коронок у кресла пациента методом компьютерного фрезерования / А. С. Мельник, К. Э. Горяинова, И. Ю. Лебеденко // Российский стоматологический журнал. – 2014. – № 6. – С. 24–28.

6. CAD/CAM-системы в стоматологии / С. И. Абакаров, А. С. Баландина, Д. В. Сорокин [и др.]. – Москва: ФГБОУ ДПО РМАНПО, 2016. – 96 с.

7. 3d печать глиной посредством экструзии. [Назва з екрану]. – За матеріалами з сайту aDma. Режим доступа: <https://ad-ma.ru/3d-pechat-glinoj/> (дата звернення 07.08.2021).

8. Moore D. G. Three-dimensional printing of multicomponent glasses using phase-separating resins / David G. Moore, Lorenzo Barbera, Kunal Masania, André R. Studart // Nature Materials. – 2020. – Vol. 19. – P. 212–217.

9. Пат. 123616 Україна, МПК7 C04B 35/571, C03C 10/04, A61K 33/00, A64P 19/00. Зміцнений біоактивний кальційфосфатосилікатний склокристалічний матеріал / Саввова О. В., Фесенко О. І., Воронов Г. К., Шимон В. М., Шерегій А. А.; заявник та патентовласник ХНУМГ ім. О. М. Бекетова. – № а 2019 11297 ; заявл. 20.11.2019 ; опубл. 29.04.2021, Бюл. № 17. – 13 с.

10. Medical products. Evaluation of the biological effect of medical devices. Part 14: Identification and quantification of ceramic degradation products: ISO 10993-14-2011. – [Val. from 2013-01-01]. – М.: Standartinform, 2013. – 13 p.

11. Fesenko O.I. Biocompatible glass-ceramic scaffoldsfor bone endoprosthesis / O.I. Fesenko, O.V. Babich, O.V. Savvova [et al.] // Proceedings of the 4th International Scientific and Practical Conference «International scientific discussion: problems, tasks and prospects». – February 19-20, 2022. – Brighton, Great Britain: A.C.M. Webb Publishing Co Ltd. – 2022. – P. 763–770.