

БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

На правах рукописи

УДК 666.266.6

ЗЯЦЬ НАТАЛИЯ ИВАНОВНА

РАЗРАБОТКА СТЕКЛОКРИСТАЛЛИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ ДЛЯ
КОСТНОГО ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ

Специальность 05.17.11 - Технология керамических, силикатных
и тугоплавких неметаллических материалов

· А В Т О Р Е Ф Е Р А Т
диссертации на соискание ученой степени
кандидата технических наук

МИНСК 1997

Работа выполнена на кафедре технологии стекла и керамики
Белорусского государственного технологического университета

Научный руководитель - заслуженный деятель науки и техники Рес-
публики Беларусь, доктор технических
наук, профессор Бобкова Нинель Мироновна

Научный консультант - кандидат технических наук, доцент
Силич Лариса Михайловна

Официальные оппоненты - доктор химических наук,
профессор Яглов Валерий Николаевич

кандидат технических наук,
Шижканова Людмила Георгиевна

Оппонирующая организация - Институт общей и неорганической химии
А1' Республики Беларусь

Защита состоится "6" ^{марта} ~~февраля~~ 1997 г. в 14⁰⁰ часов на засе-
дании Совета по защите диссертаций Д.02.08.03 в Белорусском госу-
дарственном технологическом университете по адресу: 220630,
г. Минск, ул. Свердлова, 13-а.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке БГТУ.

Автореферат разослан " " января 1997 г.

Ученый секретарь Совета,
кандидат технических наук

Гайлевич С. А.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Биоактивные материалы благодаря своей уникальной способности срастаться с костной тканью и интенсифицировать остеогенез, находят все более широкое применение в медицине.

Они создали альтернативу традиционно используемым в костной хирургии и стоматологии сплавам металлов, пластмассам, корундовой керамике.

Первооткрывателем в области использования биостекол в медицине был американский ученый L.L.Nench, предложивший в 70-х годах составы стекол и стеклокерамики, которые он назвал биоактивными и которые обладали способностью прочно соединяться с костной тканью. С тех пор биоактивными стеклами и стеклокерамикой стали заниматься во всем мире, особенно активно в Японии, Германии, Америке. Занимаются этой проблемой и в бывших советских республиках - России, Прибалтике, Казахстане.

Однако достигнутые успехи в области синтеза и исследования биоактивных стекол, силикатов и керамики не говорят об исчерпывающем решении проблемы. Следует признать, что пока еще не разработаны оптимальные составы имплантационных материалов, адекватные костной ткани. Кроме того, очень часто новые составы стекол и стеклокерамики рекомендуются для медицинского использования без изучения влияния их на живой организм, очень редко исследования бывают доведены до клинических испытаний. Остаются недостаточно изученными многие физико-химические и биохимические аспекты поведения этих материалов в физиологических средах "in vitro" и в живом организме "in vivo".

Для решения научной задачи - получения биосовместимой, биоактивной стеклокерамики, обладающей высокими физико-механическими и необходимыми биологическими свойствами, а также изучения поведения разработанного материала "in vitro" и "in vivo" требуется проведение комплексных физико-химических и медико-биологических исследований?

Внедрение биостеклокерамики в клиническую практику позволит расширить возможности современной реконструктивной и восстановительной хирургии, сократить сроки реабилитации пациентов, снизить количество повторных операций.

В материалах, обладающих высокой биологической активностью и

биологической совместимостью с костной тканью нуждаются хирурги и стоматологи Республики Беларусь, так как подобных материалов нет в нашей республике, а импортируемые очень дороги.

Связь работы с научными темами. Тема диссертационной работы соответствует научному направлению кафедры технологии стекла и керамики Белорусского государственного технологического университета и выполнение ее предусматривалось планом следующей НИР: "Разработать и организовать производство стеклокристаллических материалов для дентальных биоимплантатов", которая выполнялась в рамках республиканской научно-технической программы "Стоматология и челюстно-лицевая хирургия", утвержденной комиссией Совета Министров Республики Беларусь по вопросам научно-технического прогресса 8 февраля 1992 года.

Исследования геляская работа проводилась в тесном контакте с кафедрой челюстно-лицевой хирургии Минского медицинского института, где были проведены медико-биологические и клинические испытания полученного стеклокристаллического материала, а также с Белорусским научно-исследовательским санитарно-гигиеническим институтом (проведение санитарно-химических и токсикологических испытаний).

Цель и задачи исследования. Целью настоящей диссертационной работы является получение биосовместимой, биоактивной стеклокерамики на основе кальцийсодержащей силикофосфатной системы для применения в костном эндопротезировании. Такая стеклокерамика должна обладать хорошими физико-механическими свойствами, биоактивностью и определенным уровнем растворимости в живом организме.

Поставленная цель решалась в работе благодаря постановке следующих задач:

- Выбор системы для исследования и концентрационных пределов содержания оксидов;
- Изучение стеклообразования, кристаллизационной способности и процессов фазообразования в выбранной области составов;
- Выявление структурных особенностей кальцийсодержащих силикофосфатных стекол, влияющих на фазообразование;
- Синтез на основе кальцийсодержащих силикофосфатных стекол ситаллов, определение их физико-механических свойств;
- Выбор оптимального состава стекла и нахождение температурных и временных параметров его ситаллизации;
- Проведение санитарно-гигиенических, медико-биологических

и клинических испытаний;

- Разработка технологии получения биоситаллов для костного эндопротезирования.

Научная новизна. В ранее не исследованной низкокремнеземистой области алюмофосфорсодержащей системы $K_2O-CaO-Al_2O_3-SiO_2-P_2O_5-F$ определены области стеклообразования и закономерности изменения структуры стекол в зависимости от химического состава. Установлена ведущая роль оксидов алюминия и кальция по влиянию на кристаллизационную способность стекол. Установлены области выделения биоактивных кристаллических фаз - фторапатита и λ -трикальцийфосфата.

На основе анализа результатов ИК-спектроскопических исследований впервые установлено, что Al_2O_3 в стеклах изучаемой системы связывается в первую очередь с фосфаткислородными, а затем с кремнекислородными тетраэдрами.

Установлены закономерности изменения физико-механических и химических свойств ситаллов, полученных на основе стекол системы $K_2O-CaO-Al_2O_3-SiO_2-P_2O_5-F$.

○ При изучении механизма ситаллизации стекла оптимального состава установлено, что кристаллизации предшествует метастабильная ликвидация, создающая развитую поверхность раздела фаз и способствующая объемной кристаллизации.

Выявлены особенности поведения биоситалла в различных модельных средах и искусственной кровяной плазме, указывающие на миграцию катионов кальция и фосфора из биоситалла, которая обеспечивает биоактивные свойства разработанного материала.

Практическая значимость. Разработан новый стеклокристаллический имплантационный материал Биоситалл-11, который обладает высокой биосовместимостью с костной тканью и способностью интенсифицировать остеогенез. Биоситалл-11 прошел санитарно-химические, токсиколого-гигиенические, медико-биологические и клинические испытания, которые подтвердили его высокую биосовместимость и биологическую активность.

Биоситалл-11 рекомендован для использования в виде гранулята для заполнения дефектов костной ткани, в частности, в челюстно-лицевой хирургии и стоматологии для заполнения костных полостей во время операций удаления кист челюстей, а также для заполнения патологических десневых карманов во время операций по поводу парадонтоза с целью стимуляции остеогенеза и образования зрелой кост-

ной ткани. Кроме того, имплантационный материал может быть использован при дентальной имплантации для заполнения костных дефектов над "плечами" пластинчатых имплантатов, а также с целью защиты поверхности раздела кость-имплантат от прорастания поверхностного эпителия вокруг шеек цилиндрических имплантатов и защиты кости от инфекции полости рта.

Кроме того, разработана технология получения дентальных имплантатов из Биоситалла-11. Проведены медико-биологические испытания имплантатов на животных (Минский государственный медицинский институт) с положительными результатами.

Экономическая значимость. Внедрение разработанного ситаллового имплантационного материала обеспечит получение экономического эффекта за счет более низкой стоимости предлагаемого материала по сравнению с применяемыми импортными, а также будет иметь значительный социальный эффект.

В дешевых и качественных имплантационных материалах заинтересованы хирурги и стоматологи многих стран, поэтому существует реальная возможность поставки продукции на экспорт.

На защиту выносятся:

- Результаты исследований стеклообразования, кристаллизационной способности, процессов фазообразования в исследуемой области составов системы $K_2O-CaO-Al_2O_3-SiO_2-P_2O_5-F$.

- Научная интерпретация данных изучения структурных особенностей стекол и роли оксидов в формировании структурных групп.

- Результаты изучения физико-механических и химических свойств ситаллов, синтезированных на основе низкокремнеземистой части кальцийфосфорносиликатной системы.

- Обоснование выбора оптимального состава стекла и разработанного температурного и временного режима его термической обработки с целью получения биоактивной, биосовместимой стеклокерамики. Научный анализ данных по изучению механизма ситаллизации стекла оптимального состава.

- Результаты изучения поведения разработанного стеклокристаллического материала Биоситалл-11 в физиологических средах.

- Результаты санитарно-химических, токсиколого-гигиенических, медико-биологических и клинических испытаний разработанного ситалла.

- Разработка технологии получения гранулята из Биоситалла-11 и дентальных ситалловых имплантатов.

Участие автора. Автором выполнен весь комплекс экспериментальных работ по синтезу, исследованию свойств и структуры стекол и ситаллов, обработке экспериментальных данных и объяснении полученных результатов. Вклад соавторов совместных публикаций выразался в общем научном руководстве, консультациях по некоторым медицинским вопросам и обсуждении результатов исследований.

Апробация результатов. Материалы диссертации доложены и обсуждены на двух научно-технических конференциях профессорско-преподавательского состава Белорусского государственного технологического университета (1992, 1996 гг.), на Всероссийском Совецании "Наука и технология силикатных материалов в современных условиях рыночной экономики" (Москва, 1995 г.), на Республиканской научно-технической конференции "Новые материалы и технологии" (Минск, 1994 г.).

Опубликованность результатов. Основные положения диссертации опубликованы в соавторстве в 8 печатных работах: 4 - статьи в научных журналах, 3 - тезисы докладов, 1 - авторское свидетельство.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, общей характеристики работы, обзора литературы, методической части, семи глав экспериментальной работы, основных выводов, списка литературных источников и приложения.

Объем диссертации - 157 листов машинописного текста. Диссертация содержит 39 рисунков, 8 таблиц и 10 Приложений. Список литературы включает 119 наименований.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении обоснована актуальность темы, поставлена цель работы, показана ее научная и практическая ценность.

Обзор литературы

Анализ обзора литературы, относящейся к разработке и использованию новых имплантационных материалов в медицине свидетельствует о том, что эта тема является актуальной и, несмотря на повышенную активность исследователей, до конца не решенной.

Количество операций, проводимых с использованием эндопротезов и имплантатов с каждым годом растет. И естественно, растет интерес к новым высокоэффективным искусственным материалам, которые бы обладали специфическими медико-техническими свойствами. Интерес к созданию новых имплантационных материалов связан с потребностью медицины, так как несмотря на высокую эффективность (механическая прочность, машинообрабатываемость, хорошие эстетические показатели), традиционные материалы обладают рядом недостатков, в первую очередь связанных с их воздействием на живые ткани организма.

Разработка имплантационных материалов для медицины включает в себя не только технологические вопросы, но и медицинские, связанные с возможными реакциями живого организма на имплантат и поведением имплантатов в организме. Поэтому в обзоре литературы дан сравнительный анализ применяемых в медицине имплантационных материалов и приведены критерии их оценки.

В обзоре литературы приведены данные по составам биоактивных стекол и ситаллов, их свойствам, способам получения и области применения.

На основании анализа литературных данных, выбрана система для исследования, обоснованы цель и задачи исследования.

Методы исследования

Синтез опытных стекол производился путем сплавления шихт, для составления которых использовались реактивы марки "ч" и "чда" и обогащенный кварцевый песок. Стекла синтезировались в гавовой печи в корундовых тиглях емкостью 0,1 л и 0,3 л. Максимальная температура синтеза составляет 1550°C с выдержкой при данной температуре в течение двух часов.

Плотность стекол и продуктов их термобработки определялась методом гидростатического взвешивания; микротвердость стекол и ситаллов измерялась на микротвердомере ПМТ-3; температурный коэффициент линейного расширения (ТКЛР) измерялся dilatометрическим методом (ГОСТ 10978-83); температура начала размягчения определялась методом погружения острия стержня в образец под нагрузкой 0,98 Н.

Химическая стойкость ситаллов определялась порошковым методом в соответствии с ГОСТ 10134-82; водопоглощение и открытая

пористость - по ГОСТ 2409-80 методами насыщения и гидростатического ввешивания.

Предел прочности стекол и ситаллов при изгибе и сжатии определялся с использованием разрывной машины Р-05 и разрывной машины фирмы "Instron", модуль Юнга измерялся на разрывной машине "Instron" при определении прочности на растяжение; определение прочности ситаллов к истиранию производилось на лабораторном круге истирания ЛКИ-5 по методике, разработанной для испытания образцов из керамических материалов.

Кристаллизационная способность опытных стекол определялась в градиентной электрической печи в интервале температур 600-1100°C в течение четырех часов.

Для приготовления вытяжек, с целью исследования миграции ионов, образцы ситалла оптимального состава помещали в стеклянные емкости с притертыми пробками. В качестве модельных сред использовали дистиллированную воду, 0,9 % NaCl (солевая), 2% раствор двууглекислого натрия (содовая). Определение мигрирующих на биоситалла ионов производилось следующими методами: содержание ионов кальция - комплексометрическим титрованием; ионов фтора - методом потенциометрии; ионов фосфора - колориметрическим определением с молибдатом аммония; ионов алюминия - методом спектрального анализа.

Определение pH среды Биоситалла -11 проводили с использованием номографа ЭВ-74 со стеклянными электродами ЭСЛ-43-07.

В работе применялись следующие методы изучения структуры стекол и ситаллов: ИК-спектроскопия (Specord-JR-75); дифференциально-термический анализ (Paulik-Paulik-Erdel); электронномикроскопический анализ (ЭМ-14, РММ-100У); рентгенофазовый анализ (ДРОН-3).

Рентгеноэлектронная спектроскопия поверхности образцов, выдержанных в искусственной кровяной плазме, проводилась на рентгеноспектрометре ЭС-2401.

Размер граул стеклопорошка определялся на приборе "Granulometre 716 E 564".

Исследование стеклообразования и кристаллизационных свойств стекол в системе $K_2O-CaO-Al_2O_3-SiO_2-P_2O_5-F$

Учитывая сделанные на основе анализа литературных данных вы-

воды и в соответствии с целью работы в настоящем исследовании в качестве объекта выбрана система $K_2O-CaO-Al_2O_3-SiO_2-P_2O_5-F$. Установление областей стеклообразования проводили в следующем сечении: $x SiO_2 \cdot y CaO \cdot z Al_2O_3 \cdot 5 K_2O \cdot 20 P_2O_5 \cdot 2F$ где: x изменялся от 20 до 50; y - от 15 до 45; z - от 10 до 40 мас. %.

Установлено, что во всей области составов при охлаждении возможно получение стекол. В зависимости от химического состава были получены стекла однофазные прозрачные и глухие ликвирующие.

Было установлено, что основным фактором, определяющим степень заглушенности стекол является количество Al_2O_3 и соотношение CaO/P_2O_5 . Степень заглушенности стекол возрастает с увеличением соотношения CaO/P_2O_5 и снижением содержания Al_2O_3 в исследуемых стеклах. Наблюдаемое фазовое разделение обусловлено геометрической и энергетической несовместимостью фосфор- и кремнекислородных группировок. Al_2O_3 подавляет стремление стекол, содержащих P_2O_5 , к расслоению, так как одновременное встраивание в сетку стекла катионов P^{5+} и Al^{3+} создает условия компенсации зарядов с возможностью создания устойчивых группировок.

Исследование стекол с помощью ИК-спектроскопии позволило установить некоторые особенности их структуры.

Положение основных полос поглощения с максимумом 1040 см^{-1} в спектрах исследуемых стекол указывает на то, что структура стекол состоит из полимеризованных групп из тетраэдров $[SiO_4]$, промежуточных по своему строению между ди- и метасиликатными типами. В их построении, участвуют и тетраэдры $[AlO_4]$, так как при столь высоком содержании CaO (15-35 мас.%) весь алюминий будет находиться только в четырехкоординированном состоянии (характерная полоса с максимумом 720 см^{-1}).

Полоса с максимумом 1090 см^{-1} относится к фосфатнокислородным тетраэдрам, но без двойной связи $P=O$ (последняя дает полосу 1300 см^{-1} , которая в опытных стеклах не просматривается), что связано, по-видимому, с низким содержанием P_2O_5 в опытных стеклах.

Изменение особенностей ИК-спектров с ростом содержания Al_2O_3 в исследуемых стеклах указывает на то, что вначале Al_2O_3 связывается только с фосфатными группировками, а затем начинается встраивание этих группировок в кремнекислородную сетку.

Увеличение содержания Al_2O_3 приводит к повышению степени связанности кремнефосфоркислородного каркаса, что затрудняет

процесс диффузионного перемещения атомов и дальнейшее структурное упорядочение, приводящее к образованию зародышей кристаллической фазы. Поэтому наибольшей кристаллизационной способностью, по данным градиентной кристаллизации и ДТА, обладают стекла с небольшим количеством Al_2O_3 (10-20 мас.%), повышенным содержанием SiO_2 (более 30 мас.%) и CaO (39-40 мас.%). Установлено, что с увеличением содержания Al_2O_3 в стеклах повышается энергия активации процесса кристаллизации кальцийфосфатов (апатита $Ca_5F(PO_4)_3$ и α -трикальцийфосфата $\alpha-Ca_3(PO_4)_2$).

Учитывая большое влияние Al_2O_3 на кристаллизационную способность стекол было установлено, что оптимальным с точки зрения синтеза ситаллов следует считать количество Al_2O_3 , равное 10-15 мас.%. На основе этих составов возможно получение стеклокристаллических материалов с высокой степенью кристаллизации при температуре термообработки 1000-1050°C и мелкодисперсной кристаллической структурой.

Исследование процессов фазаобразования и ситаллообразования стекол. Выбор оптимального состава

Изучаемые стекла отличаются значительной склонностью к кристаллизации при термообработке.

При изучении процесса фазаобразования в исследуемой части системы установлены области формирования следующих кристаллических фаз - фторапатита, α -трикальцийфосфата, анортита, муллита и кристобалита. При получении биоситаллов необходимо, чтобы кристаллическими фазами были кальцийфосфаты, которые близки по фазовому и химическому составу минеральной части натуральной кости на 70 % состоящей из гидроксипатита. По мнению многих авторов, наличие в поверхностном слое элементов, сходных по химическому и фазовому составу минеральной части естественной кости приводит к протеканию на поверхности биоматериала сложных биохимических процессов, в которых участвуют и клетки коллагена, обеспечивающие остеогенез в переходной зоне и срастание имплантата с костью. Кристаллы трехкальциевого фосфата могут входить в состав кристаллических фаз в количестве до 20 %. В водных растворах они нестабильны и, растворяясь, способствуют образованию костной ткани. Поэтому, большой интерес представляет область составов, где кристаллизуются фторапатит и α -трикальцийфосфат. Было установлено,

что формирование фторapatита происходит во всей области составов, трикальцийфосфат выделяется в области составов с повышенным содержанием CaO (25-45 мас. %). В стеклах с высоким содержанием Al_2O_3 (20-40 мас. %) в качестве одной из основных фаз выделяется при термообработке анортит.

С целью выбора оптимального состава ситалла, наряду с изучением технологических и кристаллизационных свойств стекол, были исследованы физико-механические и химические свойства полученных на их основе ситаллов (плотность, прочность на сжатие, сопротивление к истиранию, химическая устойчивость к щелочам и кислотам).

Для описания зависимостей свойств от химического состава был применен метод симплексных решеток Шеффе, позволяющий значительно сократить число экспериментов.

Исследования физико-механических и химических свойств ситаллов, полученных из стекол системы $K_2O-CaO-Al_2O_3-SiO_2-P_2O_5-F$ показали, что их значение зависит от степени закристаллизованности материала, размеров кристаллов и их морфологии, свойств остаточной стекловидной фазы и т.д. Но определяющим фактором является природа выделяющихся кристаллических фаз, которые и обуславливают свойства ситаллов.

На основании анализа технологических свойств синтезированных стекол, физико-механических и химических свойств полученных на их основе ситаллов, результатов градиентной кристаллизации, ДТА и РФА был выбран оптимальный состав ситалла (N11), преимущества которого перед остальными заключаются в удовлетворительных технологических, повышенных механических и физико-химических свойствах. Названный состав лежит в поле кристаллизации фторapatита и β -трикальцийфосфата - кристаллических фаз близких по составу минеральной части натуральной кости, что должно обеспечить ситаллу необходимые биологические свойства.

Исследование механизма ситаллизации стекла оптимального состава

Методами РФА, ИКС, ЭМ изучен механизм процесса ситаллизации стекла оптимального состава. Было установлено, что кристаллизации предшествует капельная ликвация. Ликвация совпадает развитую поверхность раздела фаз и закристаллизованные стекла имеют мелкокристаллическую структуру.

ИК-спектроскопические исследования исходных и закристаллизованных стекол показывают отсутствие резких изменений в их спектрах, свидетельствующих о том, что построение стеклокристаллической структуры происходит без коренной перестройки структуры стекла и в исходном стекле содержатся структурные группировки, которые характерны для основных кристаллических фаз. Поэтому стекло оптимального состава обладает высокой кристаллизационной способностью и легко кристаллизуется по всему с вему.

Изучением зависимости физико-механических свойств от температуры и времени термообработки был подобран оптимальный режим двухстадийной ситаллизации, в результате которой из стекла N11 получен ситалл (Биоситалл-11), свойства которого приведены в таблице.

Таблица
Свойства стеклокристаллического материала Биоситалл-11

Наименование свойств	Единица измерения	Значения
1	2	3
Температура варки стекла	С	1550
Температура первичной термообработки	°С	750
Температура вторичной термообработки	°С	1000
Температура начала размягчения	°С	760
Коэффициент термического расширения (20-300°С)	10^{-7} гр ⁻¹	78
Плотность	кг/м ³	2700
Микротвердость	МПа	7900
Прочность на изгиб	МПа	125
Прочность на сжатие	МПа	430
Модуль Юнга	ГПа	84
Химическая устойчивость (потери массы):	г	
к 1 N NaOH		3,6
к 1 N HCl		12,0
Сопротивление к истиранию	10^{-2} г/см ²	2,4

Биоситалл-11 имеет мелкокристаллическую структуру - средний размер зерен кристаллической фазы составляет 0,3-0,5 мкм, максимальный размер - 1 мкм, степень закристаллизованности - 63%. Биоситалл-11 сочетает в себе оптимальное соотношение двух кристаллических фаз - фторапатита и α -трикальцийфосфата.

Изучение поведения Биоситалла-11 в модельных средах

Устойчивость материала к действию различных химических реагентов является одной из важнейших его характеристик, определяющих способность материала к проявлению биоактивных свойств.

Необходимая для обеспечения биологической активности диффузия ионов из материала вызывает изменение кислотности (PH) среды вблизи имплантата.

По данным немецкого ученого Вауэра (Wauer), материал имплантата, внесенный в живой организм на длительное время, сдвигает PH среды, при этом не оказывая влияния на кровь, так как она обладает хорошей амортизационной способностью.

Измеренное значение PH-среды ситалла, проведенное по методике, описанной Вауэром, оказалось равным 8,9. По данным Вауэра значение PH среды известных биоактивных материалов гидроксиапатита и трикальцийфосфата, измеренные по аналогичной методике, составляли от 8,5 до 11,1. Биоситалл-11 реагирует как основание и, по данным Вауэра, такой материал должен обладать биоактивными свойствами.

Исследования миграции компонентов из биоситалла в различные модельные среды (солевая, содовая, водная) позволило установить, что идет процесс выщелачивания ионов кальция и фосфора. С миграцией кальция и фосфора связано образование гидроксиапатитового слоя на поверхности biomaterialов, появление которого является начальным этапом остеогенеза и обеспечивает их биоактивность в живом организме.

Кинетика выщелачивания указывает на то, что процесс миграции вначале резко повышается затем после 60 суток выдержки или незначительно возрастает или практически остается постоянным.

Результаты изучения миграции компонентов в вытяжках из Биоситалла-11 в химические модельные среды подтверждаются результатами рентгеноэлектронной спектроскопии поверхности образцов, выдержанных в искусственной кровяной плазме (рис.). Это выражается

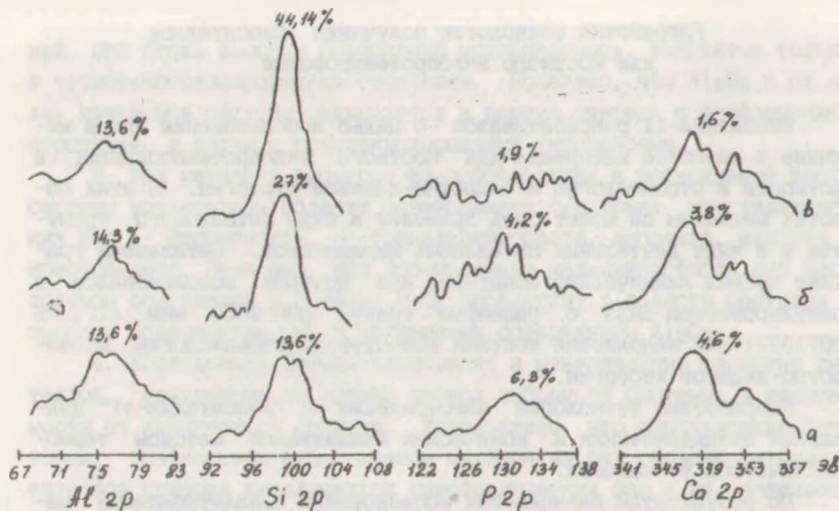


Рис. Рентгеноэлектронные спектры поверхности Биоситалла-11, выдержанного в искусственной кровяной плазме: а, б и в - соответственно 2, 11 и 22 суток

прежде всего, в данных по миграции кальция, фосфора и накоплению кремния в поверхностном слое. Накопление кремния в поверхностном слое, а также затухание процесса миграции ионов указывает на образование защитного кремнеземистого слоя на поверхности биоситалла, который приводит к замедлению процесса растворения. Это дает основание отнести полученный ситалл к группе биоактивных материалов с поверхностно-контролируемой растворимостью.

Проведенные санитарно-химические и токсиколого-гигиенические исследования ситалла показали, что он не оказывает вредного воздействия на живой организм и отвечает требованиям, предъявляемым к материалам для костного эндопротезирования.

Были проведены медико-биологические исследования Биоситалла-11 "in vivo", указывающие на высокую биосовместимость разработанного ситалла и на его способность проявлять биоактивные свойства и стимулировать остеогенез.

Проведенные в течение 1,5 лет клинические испытания Биоситалла-11 в медицинских учреждениях Республики Беларусь прошли с положительными результатами и подтвердили способность материала стимулировать остеогенез, не оказывать вредных воздействий и не отторгаться организмом.

Разработка технологии получения биоситаллов для костного эндопротезирования

Биоситалл-11 разрабатывался с целью использования его в медицине в качестве материала для костного эндопротезирования, в частности в стоматологии и челюстно-лицевой хирургии. В этих областях медицины он может быть применен в виде ситаллового гранулята и в виде дентальных ситалловых имплантатов. Ситалловый гранулят прошел клинические испытания при которых использовался в гранулированном виде с размером гранул 300-1000 мкм (ТУ РБ 02071837) для заполнения костных полостей в стоматологии и челюстно-лицевой хирургии.

Разработана технология изготовления из "Биоситалла-11" дентальных цилиндрических и конических имплантатов методом термопластической технологии.

По результатам медицинских исследований имплантационный материал Биоситалл-11 рекомендован Комитетом по новой медицинской технике Миназдрава Республики Беларусь для широкого клинического использования. На базе Белорусского технологического университета организован участок для серийного изготовления гранулята из Биоситалла-11.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ВЫВОДЫ

1. Изучены стеклообразующие и кристаллизационные свойства стекол в выбранной для получения биоситаллов области системы $K_2O-CaO-Al_2O_3-SiO_2-P_2O_5-F$. Определены концентрационные пределы существования однофазных и ликвирующих стекол. Установлено, что ликвирующие стекла обладают большей склонностью к мелкодисперсной кристаллизации, температура начала которой зависит от содержания Al_2O_3 в исходных стеклах и от соотношения CaO/P_2O_5 . Показано, что с увеличением содержания Al_2O_3 в стеклах, их кристаллизационная способность снижается.

Учитывая большое влияние Al_2O_3 на кристаллизационную способность стекол сделан вывод, что оптимальным с точки зрения синтеза биоситаллов следует считать количество Al_2O_3 равное 10-15 мас. %.

2. На основании анализа ИК-спектроскопических исследований было установлено, что изучаемые многокальциевые алюмофосфатносиликатные стекла имеют достаточно высокополимеризованную структурную сетку из тетраэдров $[SiO_4]$, $[PO_4]$ и $[AlO_4]$. Доказано, что аломи-

ний, при столь высоком содержании модификаторов, находится только в четырехкоординированном состоянии. Показано, что Al_2O_3 в стеклах изучаемой системы связывается в первую очередь с фосфатнокислородными, а затем с кремнекислородными тетраэдрами.

3. При изучении процесса фазообразования в исследуемой части системы установлены области формирования следующих кристаллических фаз - фторалатита, δ -трикальцийфосфата, анортита, муллита и кристобалита. Показано, что формирование кальцийфосфатов при постоянном содержании в стеклах P_2O_5 происходит в области составов с высоким содержанием CaO и пониженным содержанием Al_2O_3 .

4. Исследованы физико-химические и механические свойства ситаллов, полученных на основе стекол выбранной системы, в зависимости от химического состава. Установлено, что определяющим фактором, оказывающим существенное влияние на ряд свойств ситаллов, является природа выделяющихся кристаллических фаз и их количественное соотношение.

5. На основании проведенных исследований выбран оптимальный состав ситалла (Биоситалл-11) преимущества которого перед остальными заключается в хороших технологических, высоких кристаллизационных, физико-химических и механических свойствах. Названный состав лежит в поле кристаллизации δ -трикальцийфосфата и фторалатита, которые обеспечивают материалу необходимые биологические свойства. Это дает основание рекомендовать указанный состав для использования в медицине в качестве биосовместимого материала.

6. Методами РФА, ИКС, ЭМ изучен механизм процесса ситаллизации стекла оптимального состава. Установлено, что кристаллизации предшествует ликвация, которая создает развитую поверхность раздела фаз и способствует образованию мелкокристаллической структуры ситалла.

Построение стеклокристаллической структуры происходит без коренной перестройки структуры исходного стекла, в котором содержатся структурные группировки, характерные для основных кристаллических фаз.

С помощью просвечивающей и растровой ЭМ определены размеры зерен кристаллической фазы, лежащие в пределах 0,1-1 мкм, доля кристаллической фазы в ситалле составляет 63 %.

7. Изучено поведение Биоситалла-11 в различных модельных средах и искусственной кровяной плазме, представляющее интерес при разработке биоактивных материалов. Установлено, что из биоси-

талла идет миграция кальция, фосфора, необходимая для проявления биоактивных свойств материала. При этом в процессе миграции на поверхности биоситалла образуется кремнеземистый слой, приводящий к замедлению процесса выщелачивания. Это дает основание отнести полученный ситалл по уровню биоактивности к группе биоактивных материалов с поверхностно-контролируемой растворимостью.

8. В результате проведения санитарно-химических, токсиколого-гигиенических исследований разработанного Биоситалла-11 установлено, что материал не оказывает вредного воздействия на живой организм и отвечает требованиям, предъявляемым к материалам для эндопротезирования. Проведенные "in vivo" медико-биологические испытания подтвердили биосовместимость разработанного ситалла с тканями организма и его способность интенсифицировать остеогенез.

9. Биоситалл-11 может быть применен в стоматологии и челюстно-лицевой хирургии в виде ситаллового гранулята и в виде дентальных ситалловых имплантатов. На изготовление ситаллового гранулята разработаны технические условия (ТУ РБ 02071837-001-95).

Гранулят Биоситалла-11 размером 360-1000 мкм может быть использован для заполнения дефектов костной ткани, в частности, в челюстно-лицевой хирургии для заполнения костных полостей во время операций удаления кист челюстей и для лечения парадонтова, в стоматологии - для заполнения костных дефектов при проведении операций по имплантации.

Разработана технология получения дентальных имплантатов из Биоситалла-11 методом термопластического литья.

10. Проведены клинические испытания ситаллового гранулята на базе отделений челюстно-лицевой хирургии больниц гг. Минска, Могилева, Бреста. Испытания дали положительные результаты, в связи с чем разработанный материал рекомендован Комитетом по новой медицинской технике Миназдрава Республики Беларусь для широкого клинического использования в медицинских учреждениях Республики.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. N.Bobkova, M.Glasova, N.Zajats, M.Borovik, A.Markina. Glass-ceramics for stomatology and composition material on its base // Proceedings XVII International congress on glass, Beijing. - 1995. - Vol. 5. - P.420.

2. Бобкова Н.М., Гласова М.П., Заяц Н.И. Стеклокерамика для

стоматологии и челюстно-лицевой хирургии : Тез. докл. Всероссийского Совещ. "Наука и технология силикатных материалов в современных условиях рыночной экономики". - М., 1995. - С.193.

3. Бобкова И.М., Заяц Н.И., Гласова М.П. и др. Композиционный материал "ситалл-полиамид" для стоматологии : Тез. докл. респ. научн.-техн. конфер. "Новые материалы и технологии". - Минск, 1994. - С.56.

4. Бобкова И.М., Заяц Н.И., Гласова М.П. ИК-спектры кальциевых фосфатосиликатных стекол как основы биоимплантатов // Журнал прикладной спектроскопии. - 1994. - Т.64, N 3-4. - С.269-270.

5. Силич Л.М., Ситнов А.А., Шпартов А.А., Заяц Н.И. Исследование структуры стеклокристаллического материала методами электронной микроскопии // Весці АН Беларусі. Сер. хімічных навук. - 1992. - N 1. - С. 115-118.

6. Силич Л.М., Заяц Н.И. и др. Ситаллы- биоимплантаты // Стекло и керамика. - 1992. - N 4. - С.26-28.

7. Силич Л.М., Гайлевич С.А., Заяц Н.И. Фосфатные стекла для биоимплантатов // Тез. докл. Всес. семин. "Фосфатные материалы". Апсатиты. - 1990. - Ч.1. - С. 75.

8. А. с. 1719332 СССР. Стекло для стеклокристаллического материала / Силич Л.М., Заяц Н.И., Гайлевич С.А (СССР). - 4828892; Заявлено 28.05.1990; Оpubл. 15.10.1991. - 3 с.

9. И.М.Бобкова., М.П.Гласова., Заяц Н.И., Зубау Ю.Н. Визитад. Заявка на патент N 1106 ; Заявлено 29.12.1993.

РЕЗЮМЕ

Заяц Наталия Ивановна. Разработка стеклокристаллических материалов для костного эндопротезирования.

· **БИОАКТИВНОСТЬ, БИОСОВМЕСТИМОСТЬ, ИМПЛАНТАТ, ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЕ, СТЕКЛО, БИОСИТАЛЛ, СТЕКЛОБРАЗОВАНИЕ, КРИСТАЛЛИЗАЦИЯ, КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ ФАЗА, ЛИКВАЦИЯ, КЛИНИЧЕСКИЕ ИСПЫТАНИЯ.**

Объектом исследования является кальцийсодержащая силикофосфатная система.

Цель диссертационной работы - получение в этой системе биосовместимых, биоактивных стеклокристаллических материалов, пригодных для использования в костном эндопротезировании.

В работе использовались современные методы исследования и следующая аппаратура: рентгеноспектрометр ЕС-2401, дифрактометр

ДРОН-3, просвечивающий и растровый микроскопы (ЭМ-14, РЭМ-100У), дериватограф системы Ф.Паулик, П.Паулик и Л.Эрдеи, ИК-спектрометр "Specord-IR-75" и др.

Проведены систематические исследования по изучению стеклообразования, кристаллизационных свойств и структурных особенностей стекол низкокремнеземистой части системы $K_2O-CaO-Al_2O_3-SiO_2-P_2O_5-F$ с целью получения биоситаллов. Установлена последовательность формирования структурных комплексов в аломофосфатносиликатных стеклах. Изучен механизм ситаллизации оптимального состава. Выявлены особенности поведения биоситалла в модельных средах и искусственной кровяной плазме.

Разработан новый стеклокристаллический имплантационный материал Биоситалл-11, который обладает высокой биосовместимостью с костной тканью и способностью интенсифицировать остеогенез. Биоситалл-11 прошел санитарно-химические, токсиколого-гигиенические, медико-биологические и клинические испытания, которые подтвердили его высокую биосовместимость и биологическую активность.

Разработанный Биоситалл-11 рекомендован Минздравом Республики Беларусь для использования в виде гранулята при замещении дефектов костной ткани в стоматологии и челюстно-лицевой хирургии. Он также рекомендуется для изготовления зубных имплантатов.

РЭЗЮМЕ

Заяц Наталья Іванаўна. Распрацоўка шклокрысталічных матэрыялаў для коснага эндапратэзавання.

ВІЯКТЫўНАСЦЬ, ВІЯСУМЯІЧАЛЬНАСЦЬ, ІМПЛАНТАТ, ЭНДАПРАТЭЗАВАННЕ, ШКЛО, ВІЯСІТАЛ, ШКЛОЎТВАРЭННЕ, КРЫСТАЛІЗАЦЫЯ, КРЫСТАЛІЧНАЯ ФАЗА, СТРУКТУРА, ЛІКВАЦЫЯ, КЛІНІЧНЫЯ ВЫПРАБАВАННІ.

Аб'ектам даследвання з'яўляецца кальцыўтрымліваючая сілікафасфатна. сістэма.

Мэта дысертацыйнай працы - атрыманне ў гэтай сістэме біясумяшчальных, біяактыўных шклокрысталічных матэрыялаў, якія прыгодныя для выкарыстання ў косным эндапратэзаванні.

У працы выкарыстоўваліся сучасныя метады даследвання і наступнае абсталяванне: рентгенаспектрометр ЕС-2401, дыфрактометр ДРОН-3, прасвечваючы і растравы микраскопы (ЭМ-14, РЭМ -100У), дериватограф сістэмы Ф.Паулік, П.Паулік і Л.Эрдэі, ІК-спектрометр

"Specord-IR-75" і інш.

Праведзены сістэматычныя даследаванні па вывучэнню шклоўтварэння, крышталізацыйных уласцівасцяў і структурных асаблівасцяў шкла нівакфрамнявемістай часткі сістэмы $K_2O-CaO-Al_2O_3-SiO_2-P_2O_5-F$ в метай атрымання біясіталаў. Устаноўлена паслядоўнасць фарміравання структурных комплексаў у алюмафосфарнасілікатным шкле. Выяўлены механізм сцігвацці аптымальнага гэтава. Выяўлены асаблівасці паводзін біясітала у мадэльных асяроддзях і штучнай кравяноў плазме.

Распрацаваны новы шлоккрысталічны імплантацыйны матэрыял Біясітал-11, які валодае высокай біясумяшчальнасцю з коснай тканкай і здольнасцю інтэнсіфікаваць астэагенез. Біясітал прайшоў санітарна-хімічныя, таксікалагі-гігіенічныя, медыка-біялагічныя і клінічныя выпрабаванні, якія падцвердзілі яго высокую біясумяшчальнасць і біялагічную актыўнасць.

Распрацаваны Біясітал-11 рэкамендаваны Міністэрствам аховы здароўя Рэспублікі Беларусь для выкарыстання ў выглядзе гранулята пры замяшчэнні дэфектаў коснай тканкі ў стаматалогіі і сківічна-тварнай хірургіі. Ён таксама рэкамендуецца для вырабу дэнтальных імплантатаў.

SUMMARY

Nataliya Ivanovna Zayatz. The Development of glass-ceramics for the Endoprosthesis of Bones.

BIOACTIVITY, BIOCOMPATIBILITY, IMPLANT, ENDOPROSTHESIS, GLASS, BIOGLASS-CERAMICS, GLASS FORMATION, DEVITRIFICATION, CRYSTALLIZATION PHASE, STRUCTURE, SEGREGATION, CLINICAL TESTS.

The present paper deals with the investigation aimed at the preparation of biocompatible bioactive glass-ceramics useful for bone endoprosthesis, calcium-phosphorus-silicate glass systems having been studied. Most advanced methods and up-to-date equipment have been applied, X-ray spectrometer "EC-2401", IR-spectrometer "Specord-IR-75", derivatograf (Paulik-Paulik-Erdel), diffractometer (DRON-3) etc.

To prepare the bioglass-ceramics mentioned the process of glass formation as well as devitrification and structural characteristics of the $K_2O-CaO-Al_2O_3-SiO_2-P_2O_5-F$ system have been investigated, viz. its region low in silica. The sequence of formation of structural complexes in the aluminium-phosphorus-

silicate glass system has been found out. The mechanism of devitrification of the optimum composition (Biositall-11) has been studied. The behaviour of the Biositall-11 has been analysed in experimental media as well as in artificial blood plasma.

Biositall-11, new glass-ceramic material, has been developed, its properties being high biocompatibility with hard tissues and the ability of intensifying osteogenesis. Biositall-11 has been clinically tested and has shown good chemical, toxico-hygienical and medico-biological characteristics.

The Biositall-11 concerned has been recommended by the Ministry of Health for the application in stomatology and maxillofacial surgery when there is a necessity to compensate for the defects of hard tissues as well as for dental implants.

Зяц Наталия Ивановна

**РАЗРАБОТКА СТЕКЛОКРИСТАЛЛИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ ДЛЯ
КОСТНОГО ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ**

Подписано в печать 13.01.97. Формат 60x84 1/16. Печать
офсетная. Усл. печ. л. 1,5. Усл. кр. -отт. 1,5. Уч.-изд. л. 1,3.
Тираж 50 экз. Заказ 3.

**Белорусский государственный технологический университет
220630, Минск, ул.Свердлова, 13а.**

Отпечатано на роталпринте Белорусского государственного
технологического университета.
220630, Минск, ул.Свердлова, 13а.