

На правах рукописи

Свентская Наталья Валерьевна

**Силикофосфатные биокomпозиционные материалы
с регулируемой поровой структурой
для костно-пластической хирургии**

05.17.11 – Технология силикатных и тугоплавких
неметаллических материалов

АВТОРЕФЕРАТ

Диссертации на соискание ученой степени
кандидата технических наук

МОСКВА – 2011

Работа выполнена в Российском химико-технологическом университете
им. Д. И. Менделеева

Научный руководитель: кандидат технических наук, доцент
Белецкий Борис Иванович

Официальные оппоненты: Профессор Московского государственного
горного университета, академик РАЕН,
доктор технических наук
Мелконян Рубен Гарегинович

старший научный сотрудник химического
факультета МГУ им. М.В. Ломоносова,
кандидат технических наук
Сафронова Татьяна Викторовна

Ведущая организация: «НПО Стеклопластик»

Защита диссертации состоится « 28 » марта 2011 г. в « 10 » часов на заседании
диссертационного совета Д 212.204.12 в РХТУ им. Д. И. Менделеева (125047,
г.Москва, Миусская пл., д. 9) в конференц-зале.

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-библиотечном центре
РХТУ им. Д. И. Менделеева

Автореферат диссертации разослан « 22 » февраля 2011 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
Д 214.204.12, к.т.н., доцент

Н.А.Макаров

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. По статистическим данным Министерства здравоохранения РФ количество больных опорно-двигательного аппарата и черепа ежегодно увеличивается, что связано как с локальными межрегиональными конфликтами, так и высокой долей травматизма в ДТП. В настоящее время в костно-пластической хирургии применяют широкий ассортимент имплантационных и трансплантационных материалов, в т. ч. биоактивных, основа которых представлена неорганическими композициями с фосфатами кальция – гидроксипатитом (ГА) и трёхкальциевым фосфатом (ТКФ). Разработка таких материалов направлена на создание имплантатов химически, биологически и структурно подобных замещаемым костным тканям. Зрелая кость представлена ГА (Са/Р=1,67) с незначительной долей карбонатапатита (КГА), ТКФ, фибриллярным белком коллагеном; жизнеспособность кости поддерживается клетками остеоцитами, регенеративный потенциал которых составляет только 5-10% в год. Поэтому имплантаты - аналоги зрелой кости, например, на основе высококристаллического стехиометричного ГА, не вызывают отклика нервной системы и не инициируют процессы резорбции - регенерации костной ткани, длительно остаются в зоне подсадки чужеродными телами, выполняя роль пассивного матрикса.

Регенерацию костной ткани вызывают материалы, которые воздействуют на собственные мезенхимальные стволовые клетки (МСК), обеспечивают генетический контроль их жизнедеятельности, дифференциации и секреторной способности. Кремнийсодержащие материалы - стёкла системы $R_2O-R'O-SiO_2$ ($R=Na, K; R'=Ca, Mg$, содержащие Al_2O_3, P_2O_5) и силикофосфаты - Si-ТКФ, Si-ГА оказывают активное воздействие на МСК, способствуют выстраиванию в зоне дефекта нативной кости, восстанавливают её биологическую и функциональную целостность. Определяющую роль в этом процессе играют образующиеся в пограничном слое “имплантат - живая ткань” кремнёвые гидрогели.

Несмотря на высокий уровень исследований и значительное количество изученных силикатных и силикофосфатных биокомпозиционных материалов (БКМ), до сих пор не выявлены базовые закономерности “состав–структура–биологический отклик”; не установлены параметры, позволяющие синтезировать материалы заданной биологической активности и направленно её регулировать. Недостатком применяемых в России силикофосфатных имплантатов является их низкая резорбируемость в

физиологических жидкостях организма. Поэтому комплексное исследование, направленное на совершенствование составов и свойств биоактивных имплантатов, является своевременной и актуальной задачей.

Целью настоящей работы является разработка составов и технологии синтеза пористых силикофосфатных биокомпозиционных материалов с высокой скоростью резорбции для костно-пластической хирургии; установление путей регулирования в них поровой структуры, механических, химических и биологических свойств.

Научная новизна. Установлена возможность применения стёкол систем $\text{Na}_2\text{O}-\text{CaO}-\text{SiO}_2$ (NCS) и $\text{Na}_2\text{O}-\text{CaO}-\text{SiO}_2-\text{P}_2\text{O}_5$ (NCSP) в качестве резорбируемых матриц силикофосфатных БКМ. Показано, что в процессе синтеза композитов в интервале температур $\Delta T=700-1100^\circ\text{C}$ происходит растворение наполнителя кальций-дефицитного гидроксиапатита ($\text{Ca}_d\text{-ГА}$) с $\text{Ca/P}=1,5-1,65$ в стекломатрицах систем NCS и NCSP с показателем степени связности $F_{\text{св}}=0,32-0,41$ и образование новых кристаллических фаз - β -ТКФ при содержании стекломатрицы 20-50% масс и ренанита при содержании стекломатрицы 50-80% масс, при этом фазы β -ТКФ и ренанита обладают более высокой резорбируемостью, чем $\text{Ca}_d\text{-ГА}$.

Для стёкол системы NCS выявлена корреляционная связь биоактивности, определяемой по тестам в SBF (раствор имитирующий плазму крови), растворимости в водных средах и их структуры. Предложена классификация стёкол на группы биологической активности по параметру степени связности их структуры:

- Высокой реакционной способности - $F_{\text{св}}$ меньше 0,32;
- Биоактивные - $F_{\text{св}}= 0,32-0,36$;
- Поверхностно-активные - $F_{\text{св}}= 0,36-0,41$;
- Биоинертные - $F_{\text{св}}$ больше 0,41

Изучено влияние технологических параметров синтеза пористых силикофосфатных БКМ (содержание стекла в стеклоапатитовых гранулах, их дисперсности и степени уплотнения гранул в заготовке) на пористость БКМ, размер пор и скорость резорбции композиции. Предложено уравнение регрессии, описывающее связь пористости силикофосфатных БКМ с параметрами исходных стеклоапатитовых гранул и степенью их уплотнения в заготовке.

Практическая значимость работы. Разработаны составы и синтезированы пористые силикофосфатные БКМ для костного эндопротезирования с регулируемой

пористостью 20-60%, размером пор 2-10 и 80-300 мкм и высокой скоростью резорбции. Оптимизированы условия изготовления материалов с заданной пористостью. Метод основан на спекании пористых гранул состава стекломатрица 50S25N20C5P - наполнитель Са_д-ГА при размере гранул 200-1000 мкм.

Биологические испытания на животных разработанных пористых силикофосфатных БКМ засвидетельствовали отсутствие выраженной воспалительной реакции в окружающих тканях и наличие у материалов остеоиндуктивных свойств, создающих благоприятные условия для формирования полноценной кости.

На защиту выносятся:

– Составы и методы синтеза силикофосфатных композиций, близких по структуре и свойствам к кортикальной и губчатой кости.

– Результаты исследования влияния состава стёкол систем NCS и NCSP их степени связности, силикатного модуля и модуля основности на склонность стёкол к гидратации, растворимость в водных средах и биоактивность в SBF.

– Результаты изучения термохимических процессов, происходящих в силикофосфатных БКМ с Са_д-ГА (Са/Р=1,5-1,65 и 1,67) при спекании в интервале температур ΔТ=600-1100°С, сопровождающихся образованием новых минеральных фаз;

– Технология БКМ и параметры, позволяющие получать материалы с заданной долей открытых пор 20-60% и склонностью к резорбции в водных и физиологических средах с величиной рН=7,2-7,4;

Апробация работы. Материалы диссертации доложены на Международной конференции молодых ученых по химии и химической технологии «МКХТ-2003», «МКХТ-2008», «МКХТ-2009», Москва; на Всероссийском совещании «Биоматериалы в медицине», Москва, 2009 г.; на 1-м Российско-Греческом Симпозиуме “Biomaterials and Bionanomaterials: Recent Advances and Safety – Toxicology Issues”, Греция, 2010 г.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 10 печатных работ, в том числе 3 в изданиях, рекомендованных списком ВАК.

Структура и объем работы. Диссертационная работа состоит из введения, обзора литературы, обоснования выбора направления исследований, методики эксперимента, экспериментальной части, выводов, списка литературы (160 наименований) и приложения. Работа изложена на 159 страницах машинописного текста, иллюстрирована 43 таблицами и 55 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Аналитический обзор. Рассмотрены состав, структура и свойства костной ткани, приведены сведения о количественном содержании кальция, фосфора, кремния в организме, а также о содержании кремния в органах и тканях человека (табл. 1).

Таблица 1. Содержание кремния в органах и тканях человека, % масс.

Органы и ткани	В живом веществе	В сухом веществе	Органы и ткани	В живом веществе	В сухом веществе
Кожа	$1,0 - 1,8 \cdot 10^{-3}$	0,7 - 2,1	Хрящевая ткань	$0,5 - 2,0 \cdot 10^{-4}$	$3 \cdot 10^{-2}$
Волосы	$0,7 - 0,9 \cdot 10^{-2}$	0,02 - 0,24	Костная ткань	$0,2 - 0,7 \cdot 10^{-4}$	$1,0 \cdot 10^{-2}$
Ногти	-	0,2 - 0,6	Головной мозг	$0,2 - 42 \cdot 10^{-4}$	$0,9 \cdot 10^{-2}$

Показано, что на ранних этапах формирования костной ткани при выстраивании её предшественника - коллагенового матрикса (остеоида) в микропробах появляется и увеличивается содержание кремния, при минерализации матрикса (кость) содержание кремния в нём снижается при одновременном росте элементов кальция и фосфора (рис. 1. Carlisle E. Si: a possible factor in bone calcification // Science. – 1970. – Vol. 167. – P. 279-280).

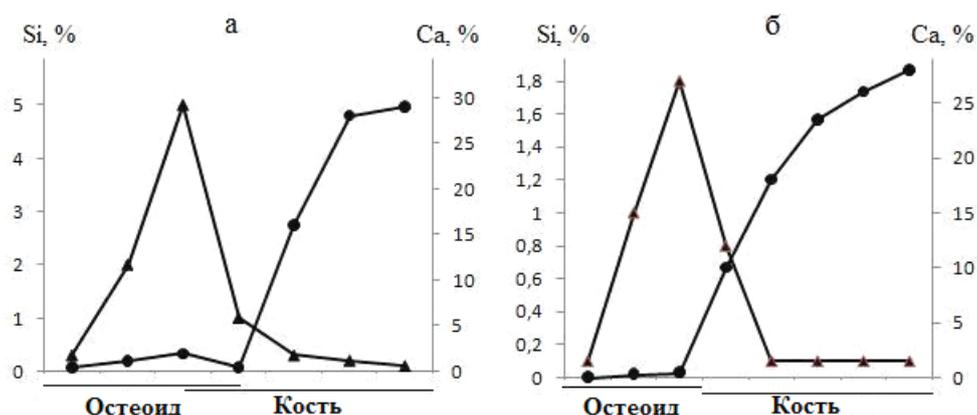


Рис. 1. Типичное распределение кремния (▲) и кальция (●) в молодой костной ткани
а) поперечный, б) продольный разрез

Приведена классификация имплантационных материалов (ИМ), рассмотрены фосфатные, силикатные ИМ и конструкции тканевой инженерии (КТИ) на их основе

в комбинации со стволовыми клетками и морфогенетическими белками. Рассмотрены различные матрицы - носители клеточных культур и показано, что применение кремнийсодержащих матриц способствует повышению жизнеспособности клеток остеогенной, хондрогенной линии, увеличивает их синтетическую активность в сравнении с кальций-фосфатными матрицами. Показано, что связывание костной ткани с кремнийсодержащими материалами происходит через промежуточный слой силикагелей, определяющих кинетику связывания.

Исходные материалы и методы исследования. Для получения силикофосфатных БКМ были синтезированы стёкла систем NCS и NCSP с содержанием оксидов, масс %: 40-76 SiO₂; 9-45 Na₂O; 15-25 CaO; 0-5 P₂O₅, синтезированы ТКФ и ГА с Ca/P= 1,50-1,67. Определение физико-химических, механических и технологических свойств исследуемых компонентов - стекол, ГА, ТКФ и полученных на их основе БКМ проводили по стандартным методикам и ГОСТам. Исследование фазового состава стёкол и БКМ проводили на порошках Ø=40-80 мкм, термообработанных в интервале ΔT=600-1100°C с изотермической выдержкой 1 ч. Для расчёта свойств стёкол: степени связности кремне-кислородного радикала (F_{св}), модуля основности (ΔSi), силикатного модуля (/Si/) и индекса биоактивности (Ind) приведены уравнения аддитивности.

Для изучения структуры материалов применяли: *ИК-спектроскопию* (Specord M80). *Дифференциально-термический анализ* (Paulik-Paulik-Erdei). *Рентгенофазовый анализ* (ДРОН-3М). *Электронно-микроскопический анализ* (Tesla BS-340). *Биологические испытания* проводили в ММА им. И.М. Сеченова.

Установление зависимости биологической активности стёкол системы Na₂O-CaO-SiO₂ в SBF от их химического состава и структурных параметров

Для оптимизации составов биоактивных стекломатриц силикофосфатных БКМ, обладающих необходимым уровнем химических свойств - растворимостью в водных средах, формированием слоёв карбонатапатита в SBF, и технологических свойств - низкой склонностью к кристаллизации, были выбраны стёкла систем NCS и NCSP типа Bioglass, способные к интеграции костной тканью.

В стёклах систем NCS и NCSP изменяли содержание оксидов в пределах, % масс: 40-76 SiO₂; 9-45 Na₂O; 15-25 CaO; 0-5 P₂O₅ и оценивали следующие свойства:

- растворимость в дистиллированной воде с pH=6,6 в течение 28 суток, ΔП (по потерям массы порошков стёкол дисперсностью Ø=200-260 мкм);
- водостойкость, Δm (Na₂O), мг – выщелоченного;
- биоактивность по тестам в SBF по данным ИК-спектроскопии (оценивали время, τ, формирования слоёв ≡Si-OH, концентрацию, с, адгезивных –ОН-групп, время, τ, осаждения карбонатапатита на поверхности стёкол (табл. 2).

Таблица 2. Сравнительная оценка биологической активности и способности к резорбции стёкол систем Na₂O-CaO-SiO₂ и Na₂O-CaO-SiO₂-P₂O₅

Группа активности	Состав, масс %	Структурный мотив	Расчётные значения			Экспериментальные данные			
			F _{св}	Ind	ΔSi+/Si/	ΔП, %	Δm(Na ₂ O) мг (класс водостойкости)	Формирование в SBF слоёв	
								≡SiOH, час.	КГА, сут.
Биорезорбируемые	40S45N15C	Тетраэдры, цепи	0,28	8,8	1,58	12,3	84,3 (V)	2 ч.	1
Биоактивные	47S38N15C	Цепи, 3-х, 6-ти-членные кольца	0,32	8,6	2,16	9,8	13,1 (V)	2 ч.	1
	53S32N15C		0,34	7,5	2,83	9,9	5,2 (V)	2 ч.	1
	55S30N15C		0,35	6,5	3,11	8,6	4,4 (V)	2 ч.	1
	55S25N20C		0,35	6,2	3,48	8,2	4,1 (V)	2 ч.	1
	50S25N20C5P		0,35	6,3	3,16	6,6	2,1 (V)	2 ч.	1
	50S22N25C3P		0,34	6,06	3,38	7,1	3,1 (V)	2 ч.	1
	Bioglass*		0,33	6,07	2,8	8,8	2,3 (V)	2 ч.	1
Пверхностно-активные	59S26N15C	Кольца, 2-х мерная сетка	0,37	5,6	3,8	5	2,0 (V)	8 ч.	3
	65S20N15C		0,39	2,8	5,19	5,8	1,1 (IV)	8-24	7
Биоинертные	72S13N15C	2-, 3-х мерная сетка	0,41	-1,5	8,23	2,5	0,7 (III)	3 сут	Нет
	76S9N15C		0,43	-4,4	11,8	4	0,4 (III)	3 сут	Нет
	HC-2A**		0,44	-6,1	10,1	2,1	0,3 (III)	3 сут	14

* - Состав 45S24,5N24,5C6P; ** - Состав 73S11N2K5C3Mg3,5Al2,5B

На основании расчетных значений F_{св}, Ind, ΔSi+/Si/ и экспериментальных данных по химической стойкости стёкол была установлена корреляционная связь биоактивности, определяемой по тестам в SBF и растворимости в водных средах с

расчётными значениями структурно-зависимых параметров. Эти данные позволили классифицировать стёкла систем NCS и NCSP на группы различной биологической активности по параметру степени связности структуры (табл. 2).

Оптимальными свойствами обладают стёкла, отнесённые к группе биоактивных. Эти стёкла подвергаются гидратации с формированием слоёв силикагелей – в течение 2 ч, КГА – 1 сут. Концентрация поверхностных $\equiv\text{SiOH}$ - групп находится в пределах $1-3 \cdot 10^{-5}$ г/см². Для стёкол систем NCS и NCSP оценивали кристаллизационную способность методом ДТА (табл. 3).

Таблица 3. Значения характеристических температур стёкол (по данным ДТА)

Состав	T _g , °C	ΔT _{крист.} , °C	Состав	T _g , °C	ΔT _{крист.} , °C
50S25N20C5P	540	780 – 905	47S38N15C	435	550 – 670
50S22N25C3P	550	770 – 900	53S32N15C	485	625 – 700
55S30N15C	540	710 – 850	59S26N15C	490	620 – 800
55S25N20C	530	615 – 800	65S20N15C	555	650 ~ 1000
Bioglass	530	685 – 870	72S13N15C	590	705 ~ 1000
40S45N15C	430	550 – 652	76S9N15C	640	760 ~ 1000

Высокощелочные стёкла в интервале ΔT=550-800°C характеризуются высокой склонностью к кристаллизации, что препятствует их спеканию. Введение в состав стёкол системы NCS оксида фосфора в количестве 3-5% масс снижает их кристаллизационную способность, позволяет повысить содержание Na₂O до 25% масс и более и обеспечивает их хорошую спекаемость в интервале температур ΔT=600-800°C, в котором они технологически совместимы с ГА. Поэтому при синтезе резорбируемых БКМ в качестве матрицы были выбраны составы, масс %: 50 SiO₂, 25 Na₂O, 20 CaO, 5P₂O₅ и 50 SiO₂, 22 Na₂O, 25 CaO, 3P₂O₅, но в работе применяли первый состав.

Исследование фазового состава материала на основе стекла 50S25N20C5P (рис. 2) методом РФА показало, что в интервале температур ΔT=700-900°C кристаллизуются фазы: Na_{15,78}Ca₃[Si₆O₁₂] и Ca₅(PO₄)₂SiO₄; выше 900°C происходит их постепенное растворение и стеклофаза обогащается ионами PO₄³⁻, Na⁺, Ca²⁺, SiO₄⁴⁻; в интервале ΔT=700-1100°C кристаллизуются CaSiO₃. Предельная температура спекания при синтезе БКМ соответствует T=700°C.

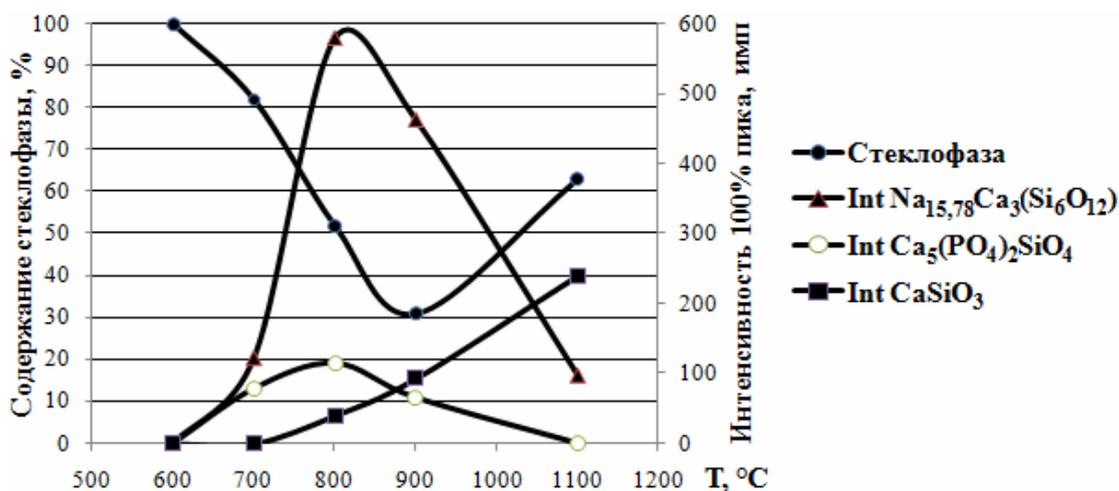


Рис. 2. Влияние температуры на фазовый состав материала на основе стекла 50S25N20C5P

Проведённые исследования позволили определить оптимальные составы стекломатриц для силикофосфатных БКМ – 50S25N20C5P и 50S22N25C3P. В последующих исследованиях использовали первый состав, относящийся к области биоактивных стёкол и обладающий необходимым уровнем химических и технологических свойств – способностью к растворению в водных средах, формированию КГА в растворе SBF и низкой склонностью к кристаллизации.

Синтез и исследование структуры кальций-фосфатных наполнителей, вводимых в силикофосфатные БКМ

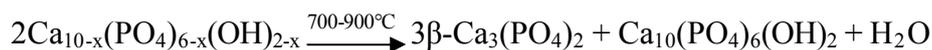
Для определения типа кальций-фосфатного наполнителя, вводимого в состав силикофосфатного БКМ, и оптимизации его содержания проводили синтез β -ТКФ, Ca_d -ГА ($\text{Ca}/\text{P}=1,5-1,65$) и ГА стехиометрического соотношения ($\text{Ca}/\text{P}=1,67$); исследовали их термическую стабильность и спекаемость со стекломатрицей 50S25N20C5P.

Термическая стабильность осаждённых из растворов фосфатов кальция со структурой апатита определяется их Ca/P отношением. Было установлено, что:

– ГА стехиометрического соотношения $\text{Ca}/\text{P}=1,67$ стабилен до температуры 1150°C , выше которой происходит его дегидратация с образованием оксиапатита, а выше 1250°C - разложение на β - и α - $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ и CaO по схеме:



– Кальций-дефицитные ГА с $\text{Ca}/\text{P}=1,5-1,65$ после ступенчатой дегидратации частично разлагаются до β - $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ в интервале $700-900^\circ\text{C}$ по схеме:



Начало разложения Са_д-ГА (Са/Р=1,5) наблюдается при 680°С. При этом имеет место формирование полиминеральных фаз ГА/β-ТКФ, доля β-ТКФ не превышает 5-7% масс (Т=1000°С, τ=1 ч). Выше 1210°С β-ТКФ переходит в α-модификацию.

– ТКФ с Са/Р=1,5 после дегидратации полностью переходит в β-Са₃(РО₄)₂ при 900°С и не обеспечивает полиминерального состава.

Исследование фазового состава БКМ “стекло 50S25N20C5P - Са_д-ГА” в результате протекания термохимических реакций при спекании показало, что в композициях, при содержании стекла 50-80% масс (рис. 3) сохраняется ранее выявленная температурная зависимость формирования кристаллических фаз в стекломатрице (рис. 2). Наполнитель - Са_д-ГА в интервале ΔТ=700-900°С постепенно растворяется в стекломатрице, изменяя её состав, и при Т=900°С РФА не обнаруживает присутствия Са_д-ГА. В интервале ΔТ=800-1100°С из стеклофазы, обогащённой ионами Na⁺, Ca²⁺, SiO₄⁴⁻, PO₄³⁻ кристаллизуется Na_{15,78}Ca₃[Si₆O₁₂], CaSiO₃ и ренанит - NaCaPO₄. В композиции “50S25N20C5P - Са_д-ГА” при содержании стекла 20-50% масс фазовый состав вплоть до Т=900°С представлен единственной фазой - гидроксипатитом. При Т=900°С кристаллизуется стекломатрица с выделением Na_{15,78}Ca₃[Si₆O₁₂]. Выше данной температуры происходит растворение Са_д-ГА в остаточной стеклофазе с последующей кристаллизацией при Т=1100°С в композиции β-Са₃(РО₄)₂ и CaSiO₃. Образующиеся в результате термохимической реакции между стеклом 50S25N20C5P и Са_д-ГА кристаллические фазы ренанита и β-Са₃(РО₄)₂ обладают большей способностью к резорбции, чем Са_д-ГА.

В системе “стекло 50S25N20C5P - β-ТКФ” были получены аналогичные зависимости изменения фазового состава композиции от температуры (рис. 3), однако отличительная особенность данной системы – необходимость проведения предварительной термообработки наполнителя при Т=900°С и τ=1ч до получения фазы β-ТКФ.

Отличительная особенность системы “стекло 50S25N20C5P – ГА (Са/Р=1,67)” заключается в высокой стабильности фазы ГА - вплоть до Т=900°С; растворение ГА в стекломатрице и протекание термохимических реакций, сопровождающихся формированием высокорезорбируемых фаз ренанита и β-Са₃(РО₄)₂ происходит в интервале температур ΔТ=900-1100°С.

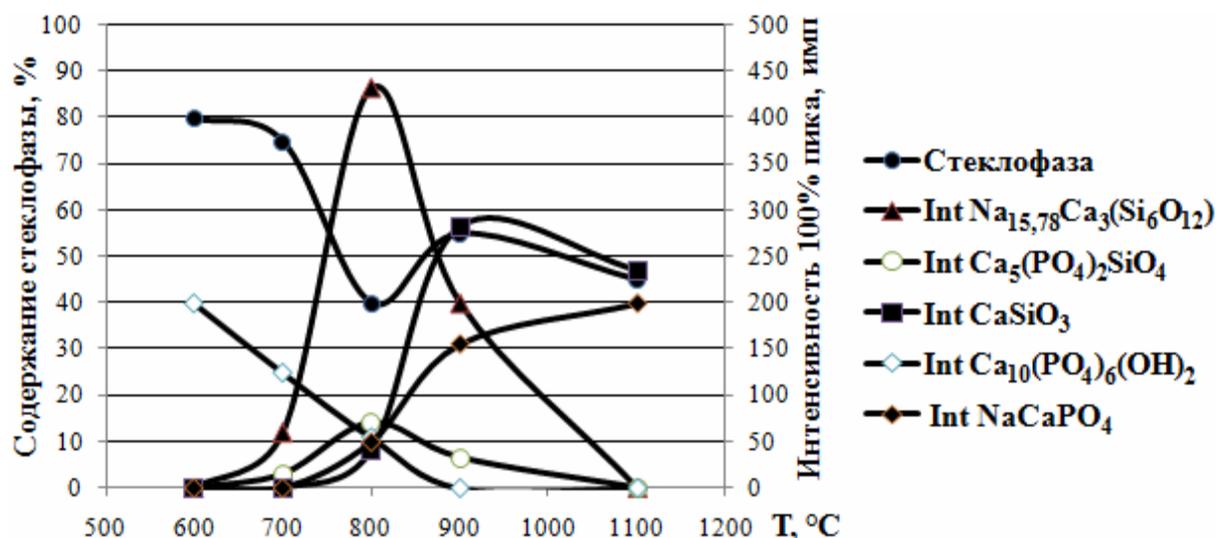


Рис. 3. Температурная динамика изменения состава кристаллических фаз в композиции 50S25N20C5P- Ca_д-ГА

Изучение взаимодействий синтезированных стёкол систем NCS с Ca_д-ГА (Ca/P =1,5-1,65) при содержании стекла в композиции в количестве 80% масс показало, что стекломатрицы с F_{св}=0,32-0,41 в интервале температур ΔТ=700-900°С вступают в термохимическое взаимодействие с кальций–дефицитными гидроксиапатитами с Ca/P=1,5-1,65, способствуя их растворению и последующей кристаллизации в БКМ в интервале ΔТ=700-1100°С фаз β-Ca₃PO₄, NaCaPO₄ и CaSiO₃. При взаимодействии Ca_д-ГА со стекломатрицами с F_{св}=0,41 и выше происходит частичное растворение наполнителя в стекломатрице и последующая кристаллизация β-Ca₃PO₄ и CaSiO₃ в интервале ΔТ=700-1100°С.

Полученные экспериментальные результаты показали, что для синтеза силикофосфатных БКМ на основе стекла 50S25N20C5P целесообразно применять наполнитель Ca_д-ГА с Ca/P=1,5-1,65, при этом содержание стекломатрицы в композиции должно находиться в пределах 50-80% масс, а температура спекания не должна превышать Т=700°С.

Синтез пористых силикофосфатных БКМ и исследование их физико-химических и механических свойств

Для получения пористых силикофосфатных БКМ с высокой скоростью резорбции и установления путей регулирования в них поровой структуры, механических, химических и биологических свойств проводили синтез КМ путём спекания порис-

тых стеклопатитовых гранул системы “стекло 50S25N20C5P - Са_д-ГА” (Гр) с применением порообразователя крахмала в соответствии с технологической схемой (рис. 4).



Рис. 4. Технологическая схема синтеза пористых силикофосфатных БКМ

Пористые гранулы получали путём гранулирования порошковой смеси стекла ($\varnothing=40-80$ мкм) и Са_д-ГА ($\varnothing=4-12$ мкм) на сетках с размером ячейки 200-1000 мкм. Состав гранул: 50-100% стекла, 0-50% Са_д-ГА с введением раствора крахмала в качестве связки и порообразователя в количестве до 10% от массы порошковой смеси. Рабочие смеси для синтеза силикофосфатных БКМ включали пористые стеклопатитовые гранулы дисперсностью 200-400, 400-620 или 620-1000 мкм при содержании 70-100% масс и порошки стекломатрицы (П, $\varnothing=40-80$ мкм) при содержании 0-30% масс. Рабочие смеси увлажняли и формовали в прямоугольные балочки, сушили, далее обжигали; температура спекания, $T_{сп}=700^{\circ}\text{C}$. Были синтезированы образцы в сериях БиоС/ГА-0,5 (табл. 4), БиоС/ГА-0,75 и БиоС, где доля стекла в стеклопатитовых гранулах соответственно составила 50, 75 и 100% масс.

Для синтезированных силикофосфатных БКМ определение зависимости $P_{общ}=f(x)$ проводили в соответствии с уравнением множественной регрессии $\hat{y}=a*f_1(x_1)*f_2(x_2)*\dots*f_n(x_n)$ - методом Брандона:

Таблица 4. Физико-механические характеристики пористых БКМ, серия БиоС/ГА-0,5

Материал		Свойства								
Размер фракции гранулята, мкм	Соотношение Гр:П	Кажущаяся плотность, г/см ³	Степень уплотнения, $\rho_{\text{каж}}/\rho_{\text{нас}}$	Пористость, %			Прочность, МПа		Водопоглощение, %	Скорость пропитки мм/мин
				$\Pi_{\text{общ}}$	$\Pi_{\text{откр}}$	$\Pi_{\text{закр}}$	$\sigma_{\text{изг.}}$	$\sigma_{\text{сж}}$		
200-400	100:0	1,18	1,53	56	51	5	1,8	15,5	43	10
	80:20	1,24	1,36	53	47	6	2,1	17,8	38	8
	70:30	1,28	1,30	51	45	6	2,1	18,0	35	12
400-620	100:0	1,17	1,62	55	52	3	1,4	12	44	6
	90:10	1,21	1,53	54	49	5	-	-	41	-
	80:20	1,23	1,43	53	45	8	1,6	14	36	8
	70:30	1,36	1,44	47	36	11	2,3	18,3	26	11
	60:40	1,39	1,37	46	35	11	-	-	25	-
	60:40	1,63	1,58	37	26	11	-	-	16	-
	620-1000	100:0	1,15	1,68	57	54	3	1,3	10	46
	90:10	1,25	1,66	52	49	7	-	-	39	-
	80:20	1,29	1,55	52	47	8	1,3	13,6	36	12
	70:30	1,29	1,41	52	42	10	2	15,3	32	16
	60:40	1,28	1,30	50	40	10	-	-	31	-

$$\Pi_{\text{общ}} = 0,9966 * (15,6273 + 1,5268 \omega_{\text{ст}} - 0,0149 \omega_{\text{ст}}^2) * (0,0021 S_{\text{уд}} - 1,7852) * (1,0108 - 0,0083 \rho_{\text{каж}} / \rho_{\text{нас}})$$

где $\omega_{\text{ст}}$ – доля стекла, включает суммарное содержание стекла в стеклоапатитовых гранулах и в смеси, % масс; $S_{\text{уд}}$ – удельная поверхность смесей см²/г; $\rho_{\text{каж}}/\rho_{\text{нас}}$ – степень уплотнения смеси в заготовке.

Модель была проверена с использованием критерия Фишера и признана адекватной. Параметрами регулирования пористости, размера пор силикофосфатных БКМ и связанных с ними механической прочности, скорости резорбции являются: доля стекла в композиции, размер применяемых стеклоапатитовых гранул и степень уплотнения смеси в заготовке. Размер связанных между собой пор в изделии определяется выражением: $d_{\text{пор}} = 0,35 d_{\text{зерн}} / (\rho_{\text{нас}} / \rho_{\text{каж}})$. Так, для фракций $d_{\text{зерн}} = 200-400, 400-620$ и $620-1000$ мкм $d_{\text{пор}}$ соответствует ~ 40-80, 80-120 и 120-180 мкм. На основании полученных результатов можно рекомендовать для получения имплантатов – аналогов кортикальной кости композиции “стекло 50S25N20C5P - Са_д-ГА” с содержанием

стекла 75-82,5% масс, имплантатов - аналогов губчатой кости композиции с содержанием стекла 50-75% масс. Прочность синтезированных образцов изменяется в широких пределах и имеет тенденцию увеличиваться с повышением доли стекла в композиции: так, для материалов с содержанием стекла 50-60% масс - $\sigma_{сж} \sim 10-20$ МПа, с содержанием стекла 75-82,5% масс - $\sigma_{сж} \sim 32-39$ МПа.

Данный метод позволяет контролировать геометрический размер, усадку, задавать необходимый уровень пористости изделия, размер пор, регулировать проницаемость и позволяет получать изделия сложной формы по восковым моделям дефекта.

Кривые резорбции БКМ (рис. 5, цифрами обозначены $\rho_{каж}$; $\Pi_{общ}$; $\Pi_{откр}$) аналогичны кривым растворения порошков стекла: в первые два дня происходит растворение поверхностных слоёв и сглаживание микро-неоднородностей, со второго дня - равномерное растворение объёма БКМ, однако, угол наклона данных кривых больше. Это объясняется высокой пористостью и большей удельной поверхностью образцов БиоС/ГА в сравнении с БиоС, а также более высокой скоростью резорбции силикофосфатной композиции.

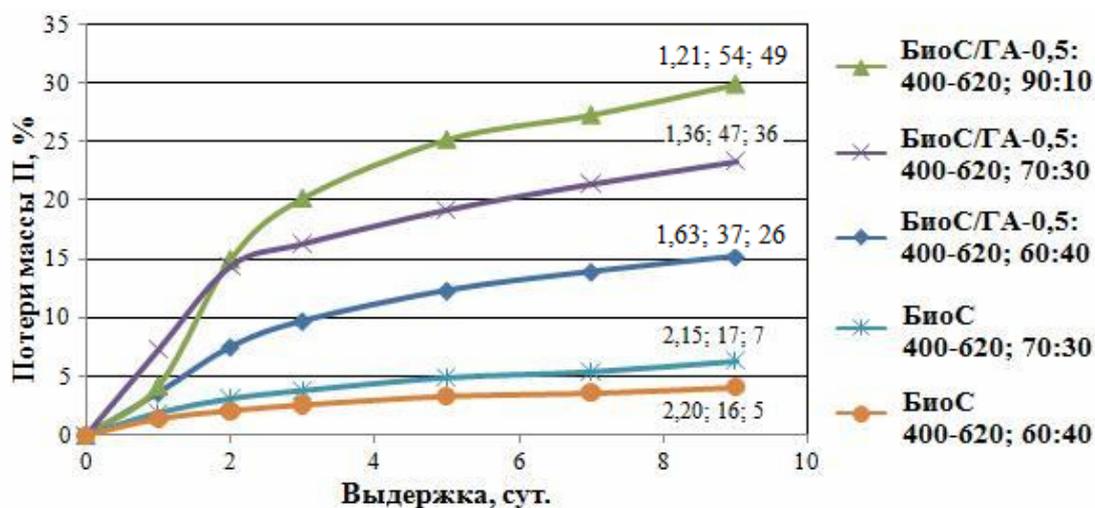


Рис. 5. Резорбция силикофосфатных композиций в растворе 0,6 н. HCl

Технические испытания пористых силикофосфатных БКМ, проведенные в ММА им. И.М. Сеченова показали, что полученные силикофосфатные БКМ обладают рентгеноконтрастностью, хорошей пропитываемостью в физиологическом растворе, подвергаются механической обработке стандартными хирургическими инструментами. Биологические испытания на животных засвидетельствовали отсутствие выра-

женной воспалительной реакции в окружающих тканях и наличие у материалов остеоиндуктивных свойств.

ОБЩИЕ ВЫВОДЫ

1. Установлена корреляционная связь биоактивности стёкол системы $\text{Na}_2\text{O}-\text{CaO}-\text{SiO}_2$, определяемой по тестам в SBF, и растворимости в водных средах с их структурными параметрами. Предложена классификация стёкол на группы биологической активности по параметру степени связности их структуры:

- Высокой реакционной способности - $F_{\text{св}}$ меньше 0,32;
- Биоактивные - $F_{\text{св}} = 0,32-0,36$;
- Поверхностно-активные - $F_{\text{св}} = 0,36-0,41$;
- Биоинертные - $F_{\text{св}}$ больше 0,41.

2. Введение в состав стёкол системы $\text{Na}_2\text{O}-\text{CaO}-\text{SiO}_2$ оксида фосфора в количестве 3-5% масс снижает их кристаллизационную способность и позволяет увеличить содержание Na_2O до 25% масс и более. Использование биоактивных стёкол составов масс %: 50 SiO_2 , 25 Na_2O , 20 CaO , 5 P_2O_5 и 50 SiO_2 , 22 Na_2O , 25 CaO , 3 P_2O_5 в качестве матриц силикофосфатных БКМ даёт возможность проводить спекание с Ca_d -ГА с соотношением $\text{Ca}/\text{P}=1,5-1,65$ в интервале температур $\Delta T=700-850^\circ\text{C}$.

3. Формирование состава композиционного материала “стекло 50S25N20C5P - Ca_d -ГА” происходит следующим образом:

- стекломатрица в интервале температур $\Delta T=700-900^\circ\text{C}$ кристаллизуется с формированием: $\text{Na}_{15,78}\text{Ca}_3(\text{Si}_6\text{O}_{12})$, CaSiO_3 и $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_2\text{SiO}_4$;
- под действием расплава остаточной стеклофазы в интервале температур $\Delta T=700-1100^\circ\text{C}$ происходит растворение Ca_d -ГА, изменение состава стеклофазы и кристаллизация фаз: β -ТКФ при содержании стекла 20-50% масс и ренанита при содержании стекла 50-80% масс, обладающих большей растворимостью чем Ca_d -ГА.

4. Для повышения пористости и проницаемости силикофосфатных БКМ, содержащих кальций-фосфатный наполнитель в количествах до 50% масс, показана целесообразность применения пористых стеклоapatiновых гранул состава: Ca_d -ГА, порошок матричного стекла и органическое связующее. Изготовление пористой стеклокерамики основано на уплотнении пористых гранул в смеси с порошком стекла до заго-

товок с заданной объёмной массой и их последующем спеканием при температуре $T=650-750^{\circ}\text{C}$ и времени выдержки 20-60 мин, при этом мелкие поры размером 2-10 мкм образованы за счёт выгорания связующего в гранулах, а крупные, взаимопроницающие поры – за счёт межгранульных пустот.

5. Отработаны технологические параметры получения пористых силикофосфатных БКМ с регулируемой поровой структурой 20-60%, размером пор 2-10 и 80-300 мкм, прочностью при сжатии $\sigma_{\text{сж}}=10-40$ МПа и высокой скоростью резорбции. Установлено, что параметрами регулирования пористости, прочности и скорости резорбции разработанных силикофосфатных БКМ являются: доля стекла в композиции, размер применяемых стеклоapatитовых гранул и степень уплотнения гранул в заготовке.

6. Определены оптимальные составы и свойства композиционных материалов “стекло 50S25N20C5P - Са_д-ГА” - для восстановления дефектов

– кортикальной костной ткани: содержание стекла в композиции 75-82,5% масс, свойства: $P_{\text{общ}}=40-47\%$, $\sigma_{\text{сж}}=20-40$ МПа, скорость пропитки – 7-15 мм/мин;

– губчатой костной ткани: содержание стекла в композиции 50-75% масс, свойства: $P_{\text{общ}}=47-60\%$, $\sigma_{\text{сж}}=10-20$ МПа, скорость пропитки – 10-30 мм/мин.

7. Биологические испытания на животных разработанных силикофосфатных БКМ, проведённые в ММА им. И.М. Сеченова, засвидетельствовали отсутствие выраженной воспалительной реакции в окружающих тканях и наличие у материалов остеоиндуктивных свойств, создающих благоприятные условия для формирования полноценной кости и позволяющих более качественно решать задачу восполнения дефектов и устранения деформаций костной ткани в стоматологии и челюстно-лицевой области.

Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:

1. *Белецкий, Б.И.* Кремнезёмсодержащие стёкла и имплантационные материалы на основе фосфатов кальция / Б.И. Белецкий, **Н.В. Свентская** // Техника и технология силикатов. - 2008. - №3. – С. 27-32.
2. *Белецкий, Б.И.* Кремний в живых организмах и в биокomпозиционных материалах нового поколения / Б.И. Белецкий, **Н.В. Свентская** // Стекло и керамика. – 2009. - №3. – С. 26-31.

3. *Лукина, Ю.С.* Биокomпозиционный материал на основе дикальцийфосфата дигидрата / Ю.С. Лукина, **Н.В. Свентская** // Стекло и керамика. – 2010. - № 11. – С. 24-27.
4. *Свентская, Н.В.* Синтез и исследование полиминеральных биокomпозиционных материалов для костной пластики / **Н.В. Свентская**, Б.И. Белецкий // Успехи в химии и химической технологии: СБНТ. Москва: РХТУ. – 2003. – Т.17. - №15. – С. 86-91.
5. *Свентская, Н.В.* Силикатные материалы в имплантологии/ **Н.В. Свентская**, Б.И. Белецкий // Успехи в химии и химической технологии: СБНТ. Москва: РХТУ. – 2008. – Т.22. - №7. – С. 72-77.
6. *Белецкий, Б.И.* Биоактивные композиционные материалы на основе силикатных матриц для медицины / Б.И. Белецкий, **Н.В. Свентская** [Электронный ресурс] // Международная научно-практическая конференция “Высокотемпературные материалы и технологии в XXI веке”. Москва: РХТУ. - 2008.
7. *Свентская, Н.В.* Оптимизация состава биodeградируемых пористых стекловидных матриц для биокomпозиционных материалов / **Н.В. Свентская**, Б.И. Белецкий // Успехи в химии и химической технологии: СБНТ. Москва: РХТУ. – 2009. – Т.23. - №7. – С. 39-45.
8. Белецкий, Б.И. Биоактивные силикатные стекломатрицы для конструкций тканевой инженерии / Б.И. Белецкий, **Н.В. Свентская** / “Биоматериалы в медицине”: Сб. тезисов докл. – Москва: ИМЕТ РАН. - 2009. - С. 13-15.
9. *Новичков, И.Г.* Разработка композиционных материалов с регулируемой поровой структурой на основе биоактивного стекла / И.Г. Новичков, Б.И. Белецкий, **Н.В. Свентская** // “Биоматериалы в медицине”: Сб. тезисов докл. – Москва: ИМЕТ РАН. - 2009. - С. 51-53.
10. *Beletski, B.I.* Bioresorbability porous hydroxyapatite-silicates glass materials for osteoplasty / B.I. Beletski, **N.V. Svetskaya**, P.D. Sarkisov // 1-st Russian – Hellenic Symposium with International Participation and Young Scientist’s school “Biomaterials and Bionanomaterials: Recent Advances and Safety – Toxicology Issues”. – 2010. – P. 35.