

Нанотехнологии в медицине 1

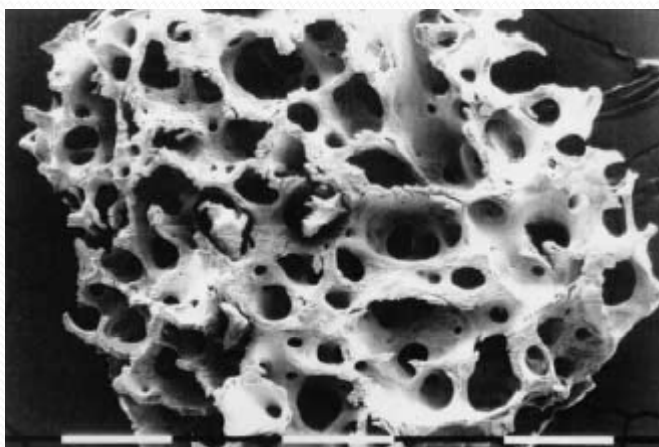
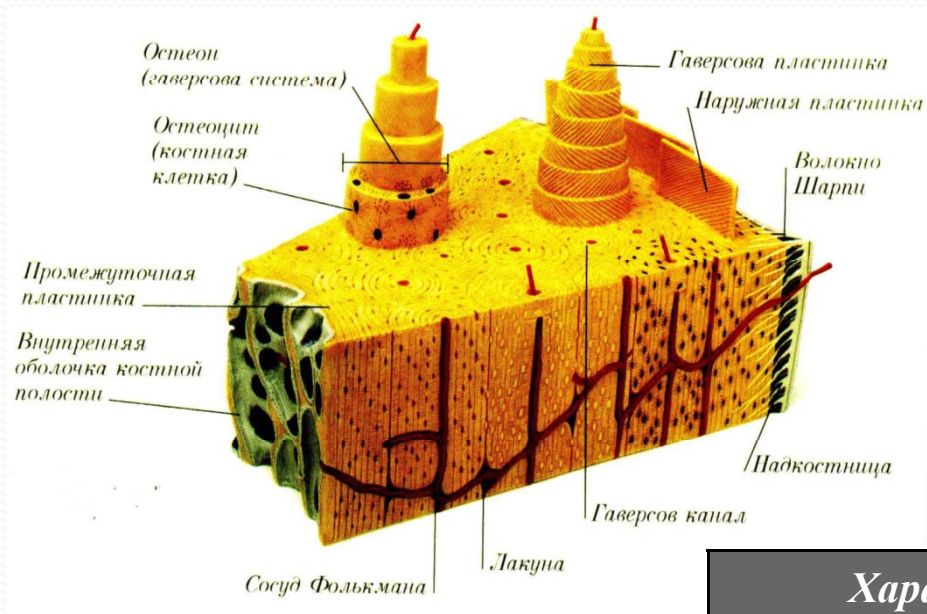
Биорезорбируемые и биосовместимые
материалы: протезирование костей

Области применения

Биоматериалы для лечения, восстановления и замены:

- **кожных покровов**
- **кровеносной системы**
- **нервных волокон**
- **костной ткани**
 - эндопротезы в травматологии и ортопедии
 - стоматология (пломбировочные материалы)
 - челюстно-лицевая хирургия
 - медико-косметические средства

Структура и свойства кости



Характеристики

Направление испытаний по отношению к оси кости

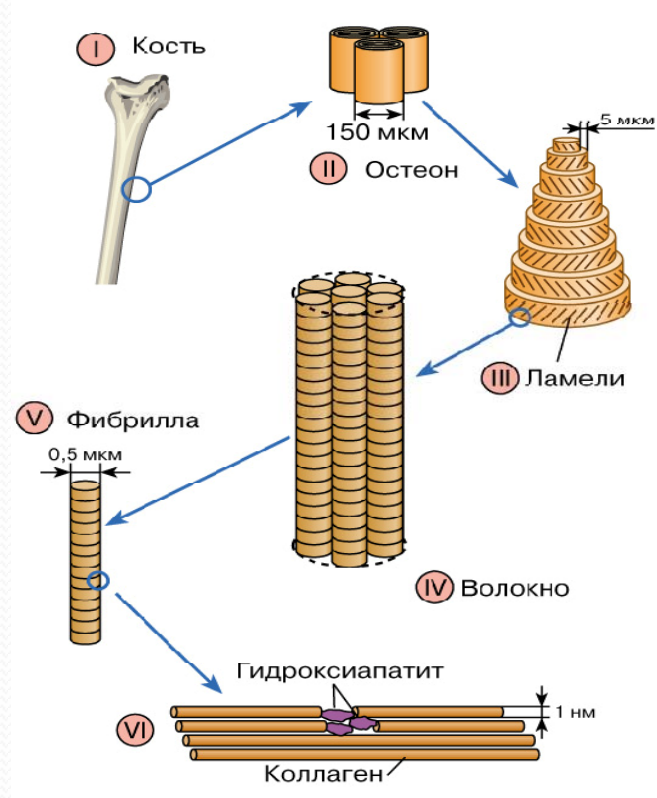
	" "	" ⊥ "
Прочность на растяжение, МПа	124 - 174	49
Прочность на сжатие, МПа	170 - 193	133
Прочность на изгиб, МПа	160 ^a	11.5
Модуль Юнга, ГПа	17 - 27	
K_{IC} , МПа*м ^{1/2}	2 - 12 ^a	

Костная ткань

Иерархические уровни структурной организации кости

Состав костной ткани	вес %
Ca^{2+}	34.8
P	15.2
Ca/P (мольное)	1.71
Na^+	0.9
Mg^{2+}	0.72
K^+	0.03
CO_3^{2-}	7.4
F^-	0.03
Cl^-	0.13
$\text{P}_2\text{O}_7^{4-}$	0.07
Следы: Sr^{2+} , Pb^{2+} , Zn^{2+} , Cu^{2+} , Fe^{3+} , др.	
Всего неорг.	65.0
Всего органич.	25.0
Вода	10.0
Размер кристаллов, Å	500 x 30

Пластины ~ 100x10 нм,
ось с \perp поверхности пластины



Основной состав кости: коллаген (20 вес.%),
фосфаты кальция (69 вес.%) и вода (9 вес. %)

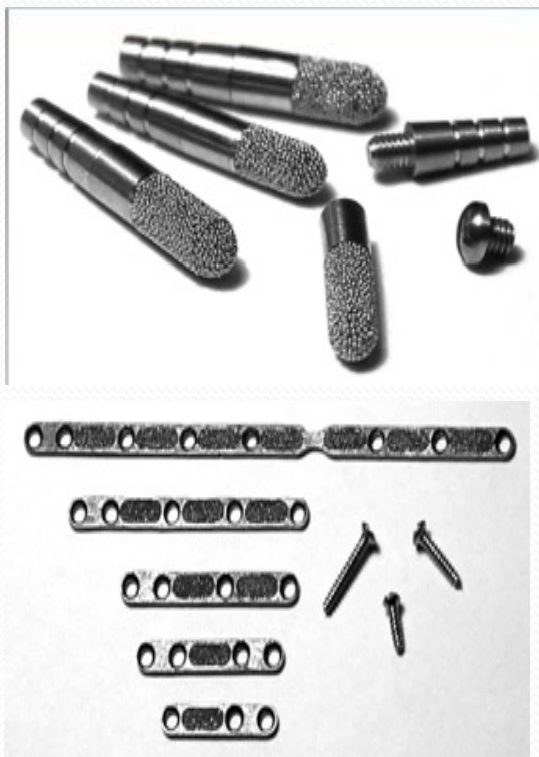
Кроме того: протеины, полисахариды и липиды

Фосфаты кальция в организме человека

Формула		Присутствие
$(Ca,Z)_{10}(PO_4,Y)_6(OH,X)_2$	ГАП	эмаль, дентин, кость, зубной камень, мочевого камень, минерализация мягких тканей
$Ca_8H_2(PO_4)_6 \cdot 5H_2O$	ОКФ	зубной и мочевого камень
$CaHPO_4 \cdot 2H_2O$	ДКФД	Зубной камень, хондрокальциноз, кристаллурия, разложение
$(Ca,Mg)_9(PO_4)_6$	ТКФ	зубной и мочевого камень, слюнный камень, ротовой кариес, суставной хрящ, минерализация мягких тканей
$(Ca,Mg)_7(PO_4,Q)_7$	АФК	кальцинация мягких тканей
$Ca_2P_2O_7 \cdot 2H_2O$	ПФК	жидкость синовиальных оболочек при подагре

Поколения биоматериалов

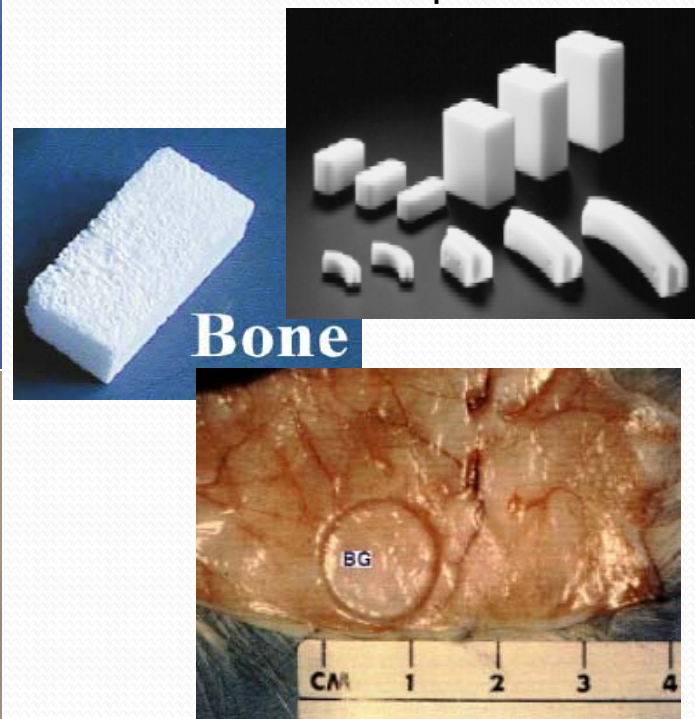
1) Биотолерантные -
большинство металлов
(стальной гвоздь)



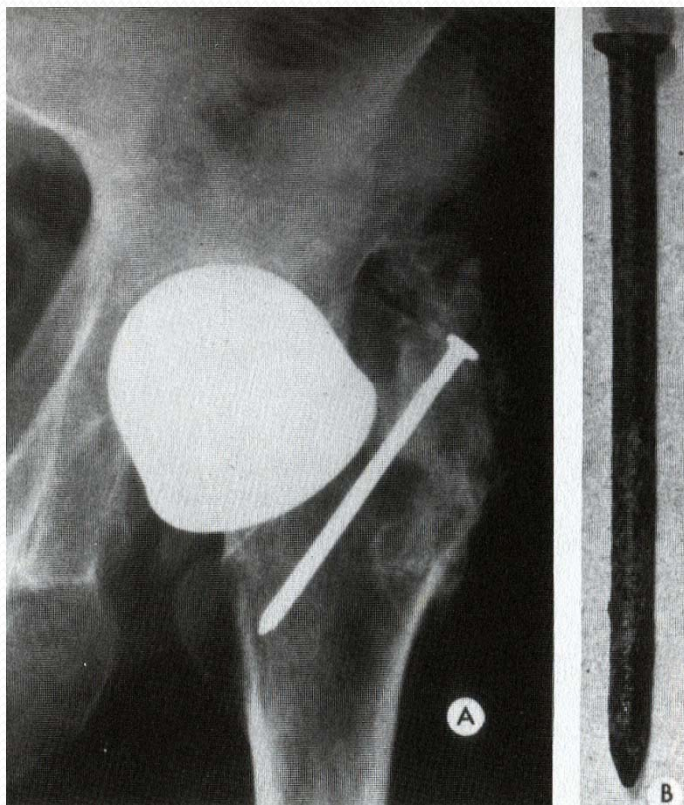
2) Биоинертные -
керамика на основе
 Al_2O_3 , ZrO_2 (стекло,
полиуретановые губки)



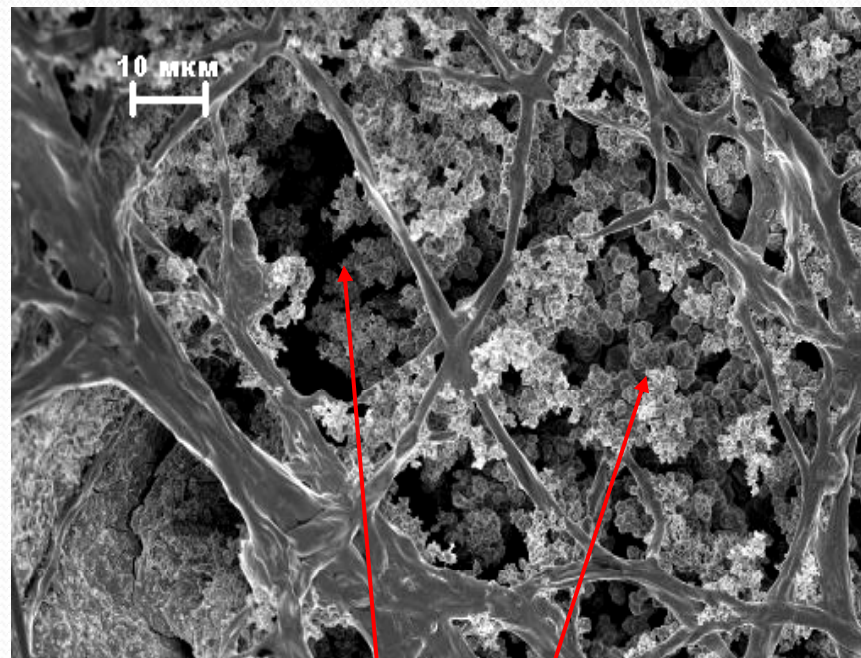
3) Биоактивные -
композиционные
материалы типа
биополимер – фосфат
кальция



Коррозия металлических материалов



Изображение гвоздя,
использованного для фиксации
трещины тазобедренного
сустава



Коррозия

Применение титана

Титановые и титансодержащие материалы для биомедицинского применения

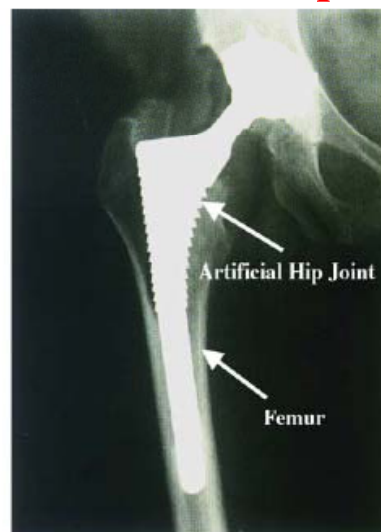
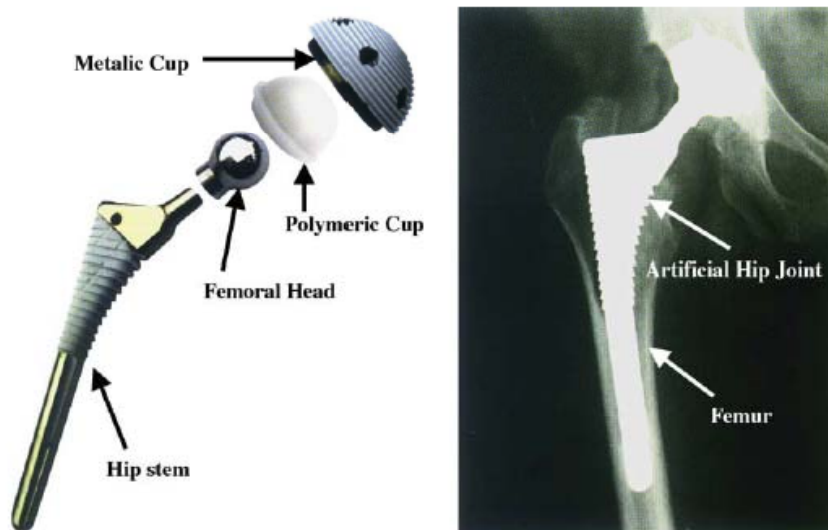


Fig. 2. Schematic diagram of artificial hip joint.

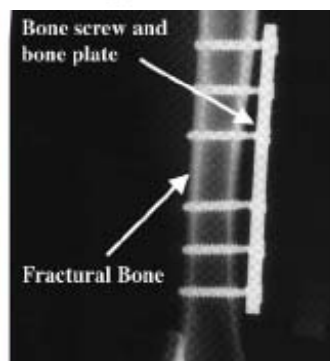
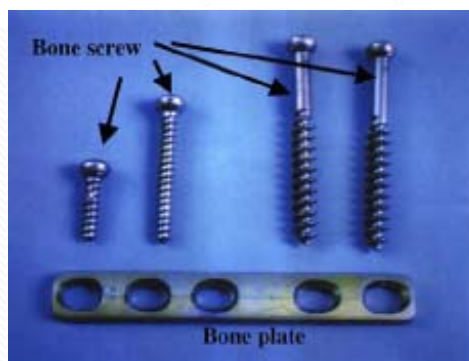
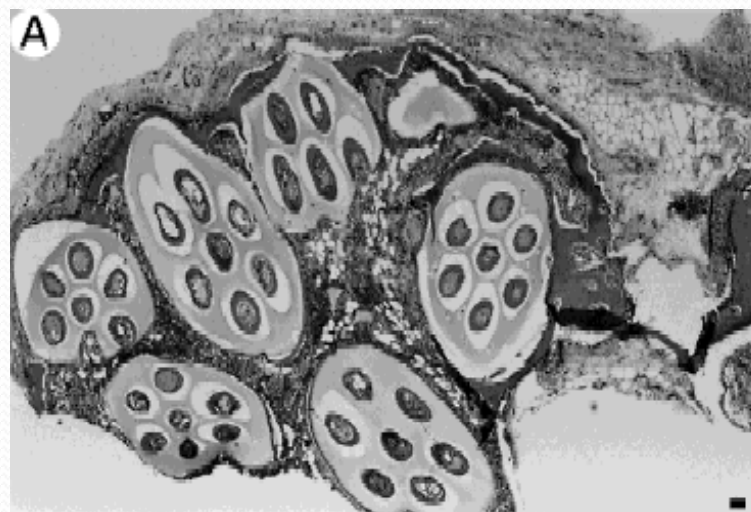
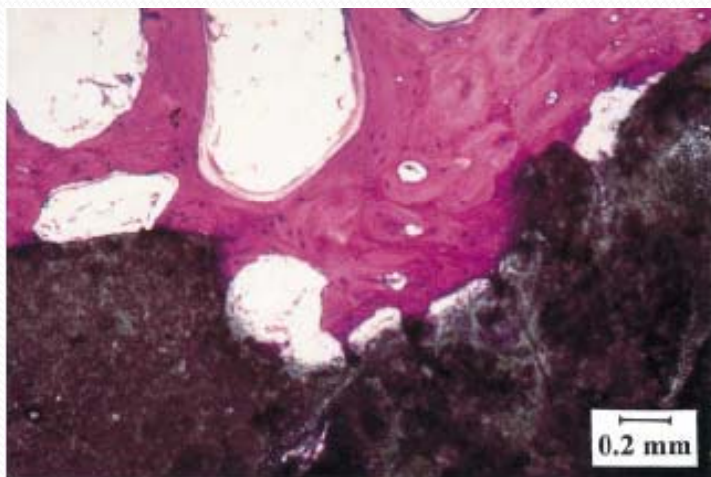
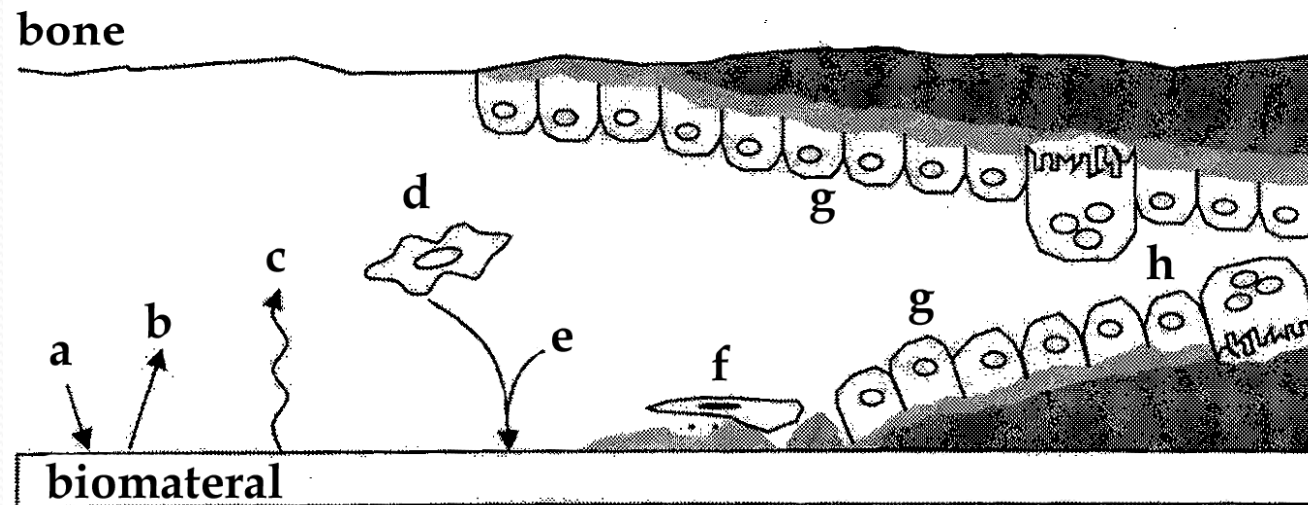


Fig. 6. Bone screw and bone plate [14].

Биокерамика на основе фосфатов кальция



Граница раздела биоматериала и ткани



- (a) – адсорбция протеинов
- (b) – десорбция протеинов
- (c) – изменение поверхности и растворение (коррозия)
- (d) – присоединение клеток: иммунных и соединительной ткани
- (e) – направленный выброс матричных протеинов и селективная адсорбция BSP and OPN (сиалопротеинов и осеопонтина)
- (f) – формирование *lamina limitans* и адгезия остеогенных клеток
- (g) – формирование костной ткани на поверхностях
- (h) – перестройка костной ткани

Специфика биоматериалов

1. Химические свойства (химический состав)

- отсутствие нежелательных реакций между биоматериалом и окружающей тканью
- контролируемая скорость резорбции

2. Механические свойства (микроструктура)

- жесткость, прочность (E , σ_c)
- трещиностойкость (K_{Ic})
- выносливость (n в $\lg(t/\tau) = -n\lg(\sigma/\sigma_c)$)
- износостойкость

3. Биологические свойства (микроструктура, свойства поверхности)

- биосовместимость (отсутствие любых нежелательных реакций со стороны иммунной системы)
- прочный контакт (срастание) с костью
- активация остеосинтеза

Резорбируемость и резистивность

- – К *биорезорбируемым* относятся материалы постепенно и полностью растворяющиеся в организме по мере нарастания новой кости.
- – К *биорезистивным* относятся материалы с контролируемой поверхностной растворимостью для долговременной постоянной эксплуатации протеза, т.е. материалы, сопротивляющиеся растворению в средах организма.

Повышение биоактивности материалов

Химическая модификация:

- Снижение соотношения Ca/P
- Модификация порошков фосфата кальция ионами SiO_4^{4-} , CO_3^{2-} , SO_4^{2-} , Na^+ , K^+
 - Замещение иона Ca^{2+} на ионы большего радиуса и/или меньшего заряда;
 - Замещение иона PO_4^{3-} на SiO_4^{4-} , CO_3^{2-} , SO_4^{2-}

Фосфаты кальция (ФК)

Ca/P	Соединение	Формула	-lgPP, 25 °C
0.5	Монокальциевый фосфат МКФМ (МСРМ)	$\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$	1.14
0.5	Монокальциевый фосфат МКФ (МСРА)	$\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$	1.14
1	Дикальциевый фосфат ДКФД (DCPD)	$\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	6.59
1	Дикальциевый фосфат ДКФ (DCPA)	CaHPO_4	6.90
1	Пирофосфат кальция ПФК (РСР)	$\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$	18.35
1.33	Октакальциевый фосфат ОКФ (ОСР)	$\text{Ca}_8(\text{H}_2\text{PO}_4)_2(\text{PO}_4)_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$	96.6
1.5	Аморфный фосфат кальция АФК (АСР)	$\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$	-
1.5	α -Трикальциевый фосфат α -ТКФ (α -ТСР)	$\alpha\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$	25.5
1.5	β -Трикальциевый фосфат β -ТКФ (β -ТСР)	$\beta\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$	28.9
<u>1.67</u>	<u>Гидроксиапатит ГАП</u> (НАР)	<u>$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$</u>	<u>117</u>
2.0	Тетракальциевый фосфат ТетКФ (ТТСР)	$\text{Ca}_4\text{P}_2\text{O}_9$	38-44

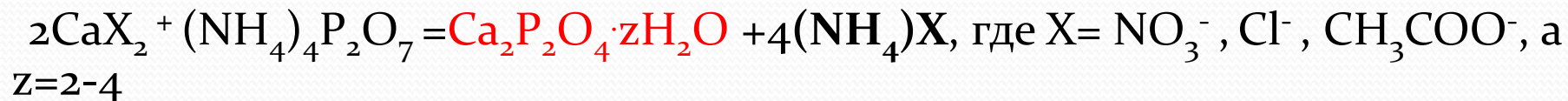
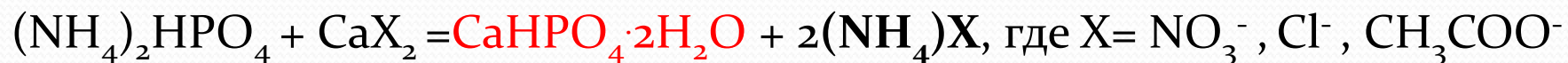
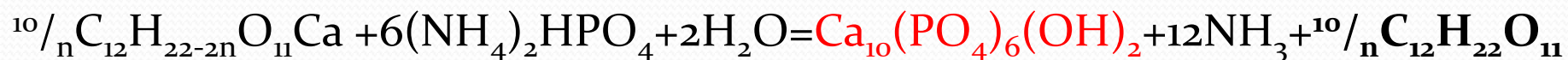
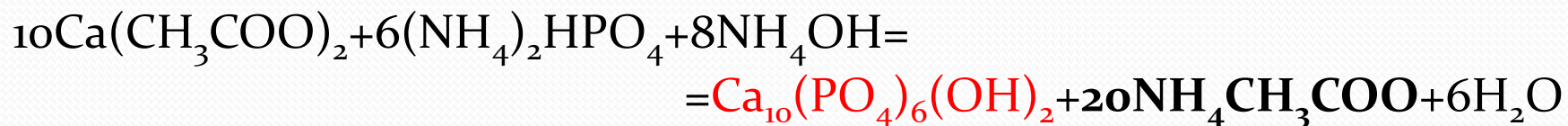
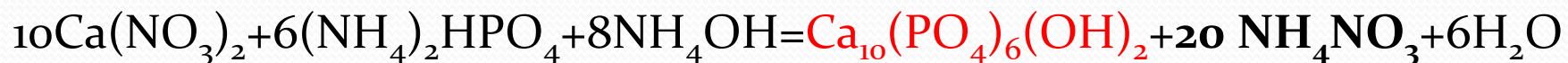
Повышения биоактивности материалов

Формирование заданной микроструктуры:

- Создание условий для формирования многофазного керамического материала, содержащего резорбируемые фазы
- Снижение размера зерен в керамическом материале
- **Повышение пористости**

Получение порошков ФК

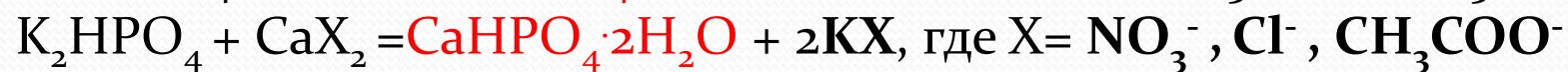
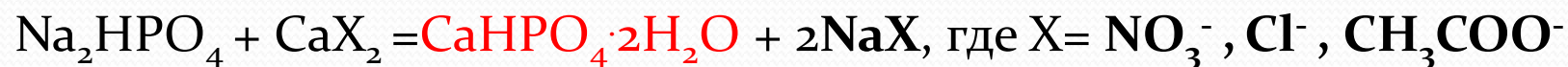
Удаляемые сопутствующие продукты реакции:



Получение порошков ФК

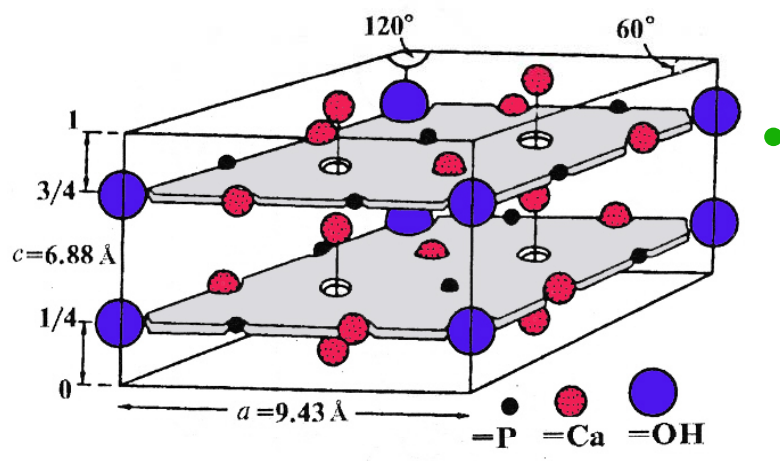
Частично удаляемые сопутствующие продукты реакции:

- уплотняющая добавка,
- компонент, способствующий формированию новые фазы



Структурный тип апатита

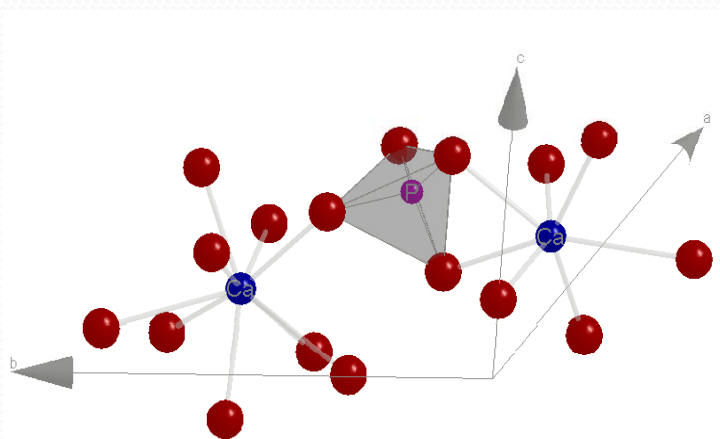
Общая формула $A_{10}X_6Y_2$:



$A = Ca^{2+}, Sr^{2+}, Ba^{2+}, Mg^{2+}, Pb^{2+}, Na^{2+}, Mn^{2+}, Fe^{2+}, Cd^{2+}, Eu^{2+}, Nd^{3+}, Al^{3+} \dots$

$X = PO_4^{3-}, CO_3^{2-}, SiO_4^{4-}, VO_4^{3-}, AsO_4^{3-} \dots$

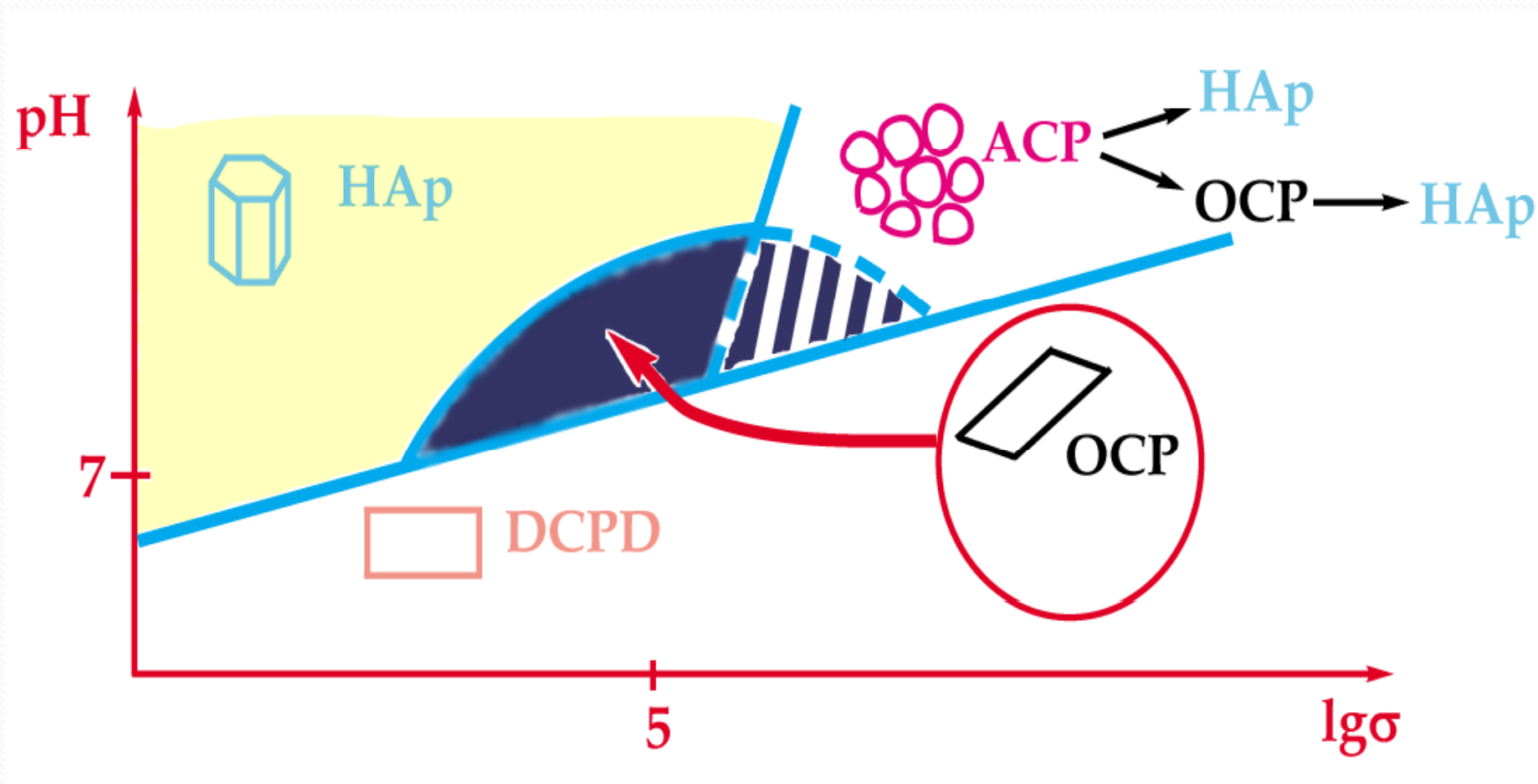
$Y = F^-, Cl^-, OH^-, O^{2-}, S^{2-}, CO_3^{2-} \dots$



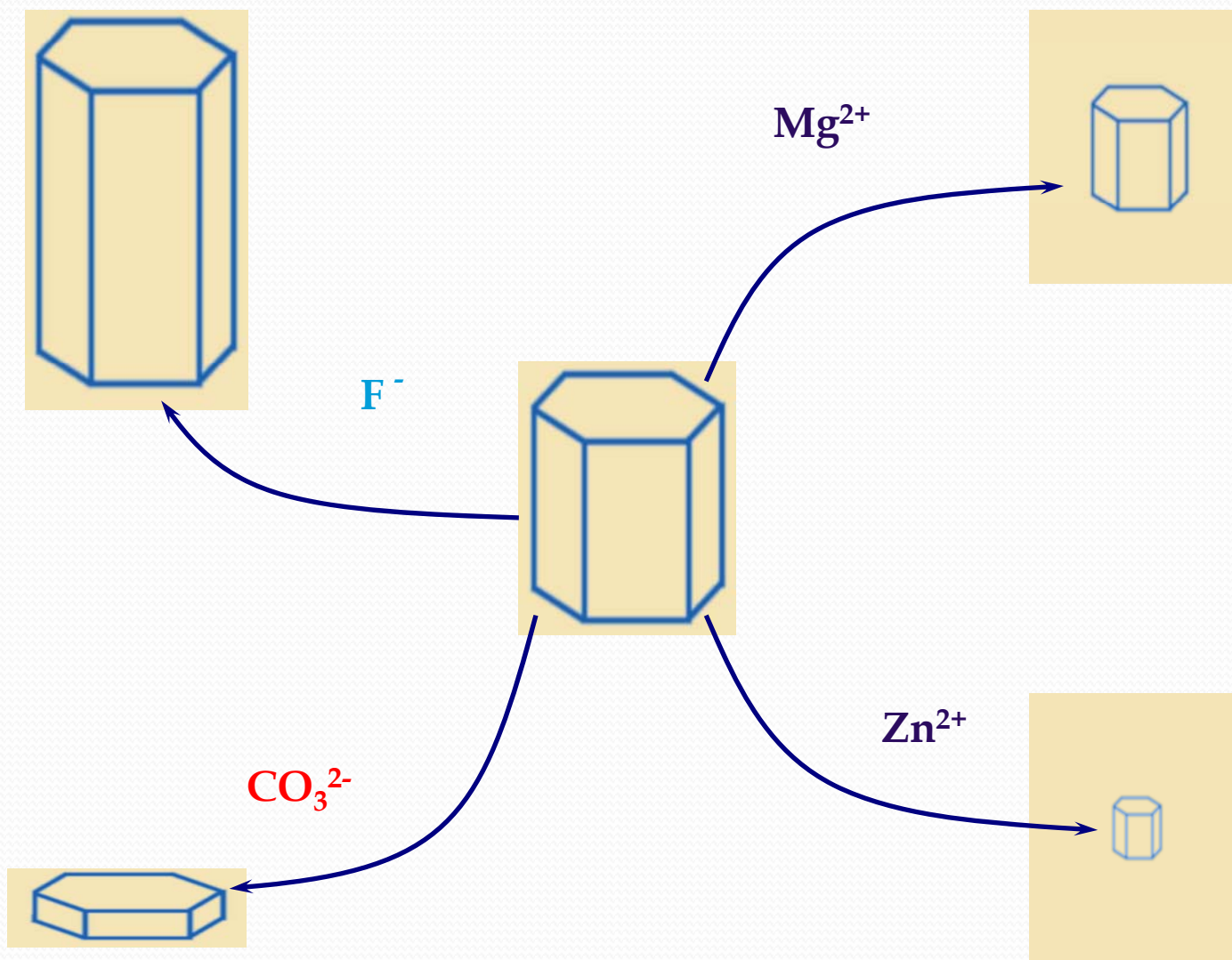
Факторы, влияющие на морфологию ФК

- **условия синтеза** (pH, σ , реагенты)
- **присутствие примесей** (F^- , CO_3^{2-} , Mg^{2+} , Zn^{2+})
- **поверхностная модификация** (адсорбция различных неорганических и биоорганических частиц из раствора)

Влияние параметров синтеза



Влияние примесей ионов



Консолидация порошка



Прочность на сжатие, МПа

Трубчатая кость 90-210 МПа

Цемент (фосфатный) 5-50 МПа

Керамика (фосфатная) 100-200 МПа

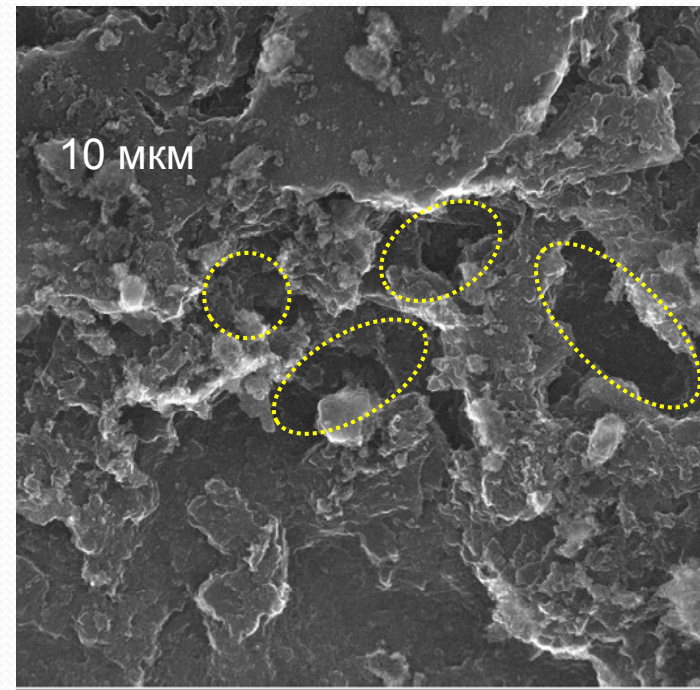
Цементы

Кальций фосфатные костные цементы представляют собой смесь порошков различного состава:



и воды (или растворов H_3PO_4 , Na_2HPO_4).

Эта смесь превращается в ГАП даже при 37 °С в ходе "схватывания" (затвердения) цемента, формируя пористую массу.

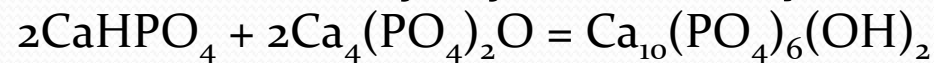


200kV x2500 10u

Микроструктура цемента

Реакция цементирования кислотно-основная

(большинство фосфатов кальция)



ДКФ

ТетКФ

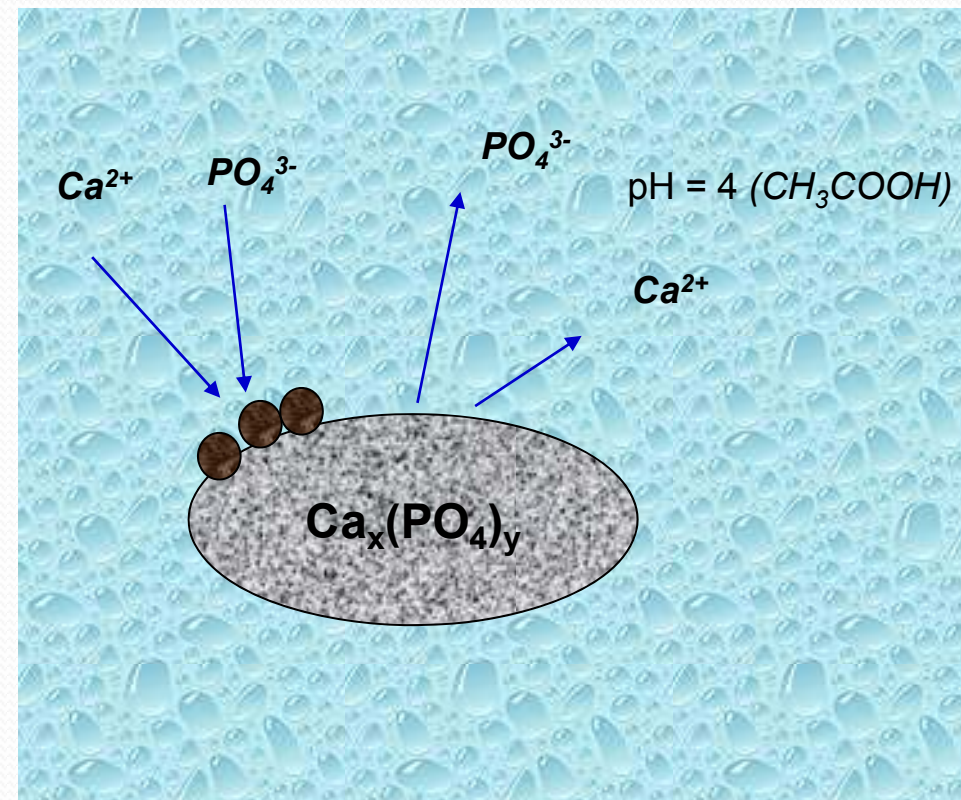
ГАП

Исследование биологической активности

«**Биологическая активность**» - комплексная характеристика совместимых с организмом материалов, учитывающая, помимо биологических процессов роста и дифференциации клеток, также:

(а) скорость растворения материала в слабокислой среде, создаваемой определенными группами клеток;

(б) скорость осаждения фосфатов кальция из межтканевой жидкости организма на поверхности материала (образование контактной костной ткани между костью и имплантатом).



Исследование биоактивности

$$\text{ПР}_{\text{ТКФ}} \sim 10^{-29} \text{ M}^5$$

$$\text{ПР}_{\text{ГАП}} \sim 10^{-117} \text{ M}^{18}$$



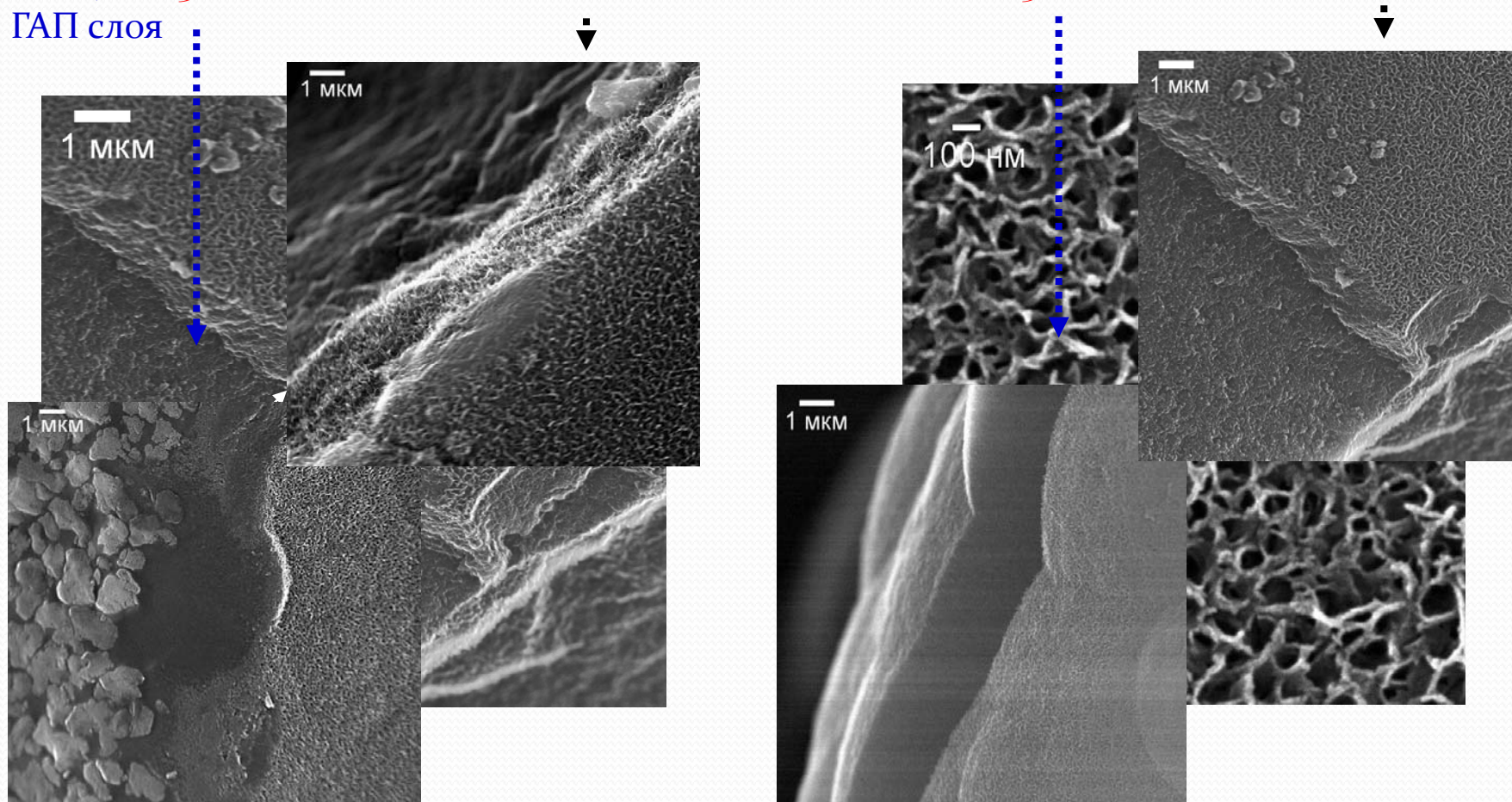
Толщина=3 мкм

ГАП слоя

2 мкм

1.5 мкм

1. мкм



Клинические исследования

