

RĪGAS TEHNISKĀ UNIVERSITĀTE

Rita SERŽĀNE

**PORU VEIDOTĀJU IETEKME UZ BIOKERAMISKO
MATERIĀLU STRUKTŪRU UN ĪPAŠĪBĀM**

Promocijas darba kopsavilkums

Rīga 2011

RĪGAS TEHNISKĀ UNIVERSITĀTE
Materiālzinātnes un lietišķās ķīmijas fakultāte
Vispārīgās ķīmijas tehnoloģijas institūts

Rita SERŽĀNE

Doktora studiju programmas „Biomateriāli un biomehānika” doktorante

**PORU VEIDOTĀJU IETEKME UZ BIOKERAMISKO
MATERIĀLU STRUKTŪRU UN ĪPAŠĪBĀM**

Promocijas darba kopsavilkums

Zinātniskā vadītāja:
Dr. sc. ing., profesore
L. BĒRZIŅA - CIMDIŅA

Rīga 2011

UDK

Seržāne R. Poru veidotāju ietekme uz biokeramisko materiālu struktūru un īpašībām. Promocijas darba kopsavilkums.-R.:RTU, 2011.- 27 lpp.

Šis darbs izstrādāts ar Eiropas Sociālā fonda atbalstu projektā «Atbalsts RTU doktora studiju īstenošanai».



ISBN

**PROMOCIJAS DARBS
IZVIRZĪTS RĪGAS TEHNISKĀS UNIVERSITĀTES
INŽENIERZINĀTŅU DOKTORA
ZINĀTNISKĀ GRĀDA IEGŪŠANAI**

Promocijas darbs inženierzinātņu doktora grāda iegūšanai tiek publiski aizstāvēts 2011.g. 22. novembrī plkst. 14:00 Rīgas Tehniskās universitātes, Kaļķu ielā 1, 119 auditorijā.

OFICIĀLIE OPONENTI

Dr. sc. ing. Visvaldis Vītiņš
Rīgas Tehniskā universitāte

Dr. med. Antra Ragauskā
Rīgas Stradiņa universitāte

Dr. habil. ing. Joerg Bossert
Frīdriha Šillera Jēnas universitāte

APSTIPRINĀJUMS

Apstiprinu, ka esmu izstrādājusi doto promocijas darbu, kas iesniegts izskatīšanai Rīgas Tehniskajā universitātē inženierzinātņu doktora grāda iegūšanai. Promocijas darbs nav iesniegts nevienā citā universitātē zinātniskā grāda iegūšanai.

Rita Seržāne(Paraksts)

Datums:

Promocijas darbs ir uzrakstīts latviešu valodā, satur ievadu, literatūras apskatu (6 nodaļas), eksperimentālo daļu (4 nodaļas), rezultātus un to analīzi (5 nodaļas), secinājumus un izmantotās literatūras sarakstu. Saturs izklāstīts uz 118 lappusēm. Darbs satur 61 attēlu, 14 tabulas, 10 formulas, literatūras sarakstu, kas ietver 110 literatūras avotus un pielikumu.

DARBA VISPĀRĪGS RAKSTUROJUMS

Problēmas būtība un aktualitāte

Jaunās tūkstošgades būtiskākā iezīme ir cilvēku dzīves kvalitātes uzlabošana. Arī biomateriālu izstrāde un to pielietošana implantu izgatavošanai, bojātu audu aizvietošanai ir saistīta ar dzīves kvalitātes izmaiņām. Pamatcēlonis augstajām prasībām pēc „ķermeņa rezerves daļām” ir organisma audu bojājumi, kas rodas gadu gaitā. Sievietes šajā ziņā ir jūtīgākas - vecumā no 35 - 60 gadiem sievietes kaulu blīvums samazinās aptuveni par 40% (vīriešiem aptuveni par 20%). Kaulu blīvums samazinās līdz ar vecumu, jo šūnas, kas ražo kaulu smadzenes (osteoblasti) kļūst mazāk produktīvas jaunu audu veidošanas procesā un mikroplaisu ārstēšanā. Blīvuma samazināšanās negatīvi ietekmē poraino audu, kas lokalizēti garo kaulu galos un mugurkaula skriemeļos izturību. Tā rezultātā rodas dažādas traumas, piemēram, multipli gūžas kaulu lūzumi gados veciem cilvēkiem vai skriemeļu deformācijas un sāpes mugurkaulā.

Kaulaudu inženierijas tirgū pieprasījums pēc balsta un kustību aparāta implantmateriāliem 2003. gadā sasniedza 23.8 miljardus USD, bet 2013. gadā pieaugums varētu sasniegt 39 miljardus USD. ASV vien 2004. gadā tika veikti 1.5 miljoni kaulu transplantācijas procedūru, lielākā daļa no tām cilvēkiem pusmūžā, un paredzams, ka to skaits varētu dubultoties nākamo 25 gadu laikā [1].

Vēl nav ieviests pilnīgs cilvēka kaulaudu analogs, kurš būtu kompozītmateriāls ar tikpat sarežģītu struktūru kā kauls. Taču jaunu materiālu, kuri spēj aizstāt kaula minerālo daļu (poraino kaulu) radīšana, ir šodienas realitāte. Medicīnas - materiālzinātnes problēmu risināšana ir aktuāla arī Latvijā, gan praktiskajā medicīnā, gan zinātniskajos pētījumos, kas nepieciešami, lai iegūtu jaunus, pasaules tirgū konkurētspējīgus biomateriālus. Attīstoties tehnoloģijām, kurās izmanto porainu biokeramiku, aktualizējas nepieciešamība izstrādāt jaunas un uzlabot esošās porainas keramikas iegūšanas metodes.

Darba mērķis un uzdevumi

Darba **mērķis** ir izgatavot porainu kalcija fosfātu keramiku un izpētīt poru veidotāju ietekmi uz biokeramikas materiālu struktūru un

īpašībām, izmantojot dažādas porainu keramisko materiālu iegūšanas metodes.

Atbilstoši darba mērķim, izvirzīti sekojoši darba uzdevumi:

- porainu keramisko materiālu izveide, par pamatu izmantojot no literatūras datiem adaptētas metodes, ņemot vērā porainas keramikas dažādas funkcionālās pielietošanas prasības;
- iegūto materiālu struktūras, īpašību izpēte, analīze un likumsakarību noskaidrošana atkarībā no izmantotajiem poru veidotājiem un porainās keramikas iegūšanas metodēm;
- paraugu sērijas izgatavošana klīnisko eksperimentu *in vivo* (dzīvajos organismos) pētījumiem un keramikas paraugu *in vivo* novērtējums;
- prognozēt iegūto poraino keramikas materiālu pielietošanas iespējas.

Zinātniskā novitāte

Darba zinātniskā novitāte ir saistīta ar implantmateriāla, poru veidotāju un pielietoto tehnoloģiju savstarpējās mijiedarbības likumsakarību noskaidrošanu. Eksperimentāli ir noskaidrotas implantkeramiskā materiāla - sintezēta un komerciāla kalcija fosfāta un dažādu poru veidotāju (amonija hidrogenkarbonāts, želatīns, ciete, hitīns, likopodijs, polimēru prekursors) savstarpējā mijiedarbība un izpētītas to sastāva - struktūras un īpašību izmaiņu likumsakarības, pielietojot dažādas porainu keramisko materiālu iegūšanas metodes.

Darba praktiskā nozīme

Darbā iegūtie rezultāti rada iespēju iegūt un prognozēt kalcija fosfātu implantmateriālu porainību, poru izmērus, struktūru un īpašības atbilstoši nepieciešamajam medicīniskajam pielietojumam.

Darba aprobācija:

Galvenie pētījumu rezultāti atspoguļoti sekojošās publikācijās (1.,2.,5. un 8.) un konferenču tēzēs (3.,4.,6. un 7.):

- 1.R. Serzane, J. Locs, L. Berzina-Cimdina, R. Sadretdinovs. Development of porous ceramics by lycopodium using uniaxial pressing and sintering. *Processing and Application of Ceramics*, 2010, 4(4), 231-235.
- 2.I. Salma, M. Pilmane, A. Skagers, J. Vetra, G. Salms, L. Berzina-Cimdina, R. Serzane. Early Morphofunctional Response of Contact Tissue after Intraosal Implantation in Rabbit Jaw of Pure Synthetic Hydroxyapatite (HAp) Bioceramic Materials and HAp Saturated with Lidocaine. *Stomatologija*, 2009, 11(4), 113-118.
- 3.R. Serzane, J. Locs, I. Freimanis, I. Salma, L. Berzina-Cimdina. Porous Calcium Phosphate Ceramic Implants. *Stomatologija, Baltic Dental and Maxillofacial Journal*, 2009, 6, 44.
- 4.I. Salma, M. Pilmane, J. Vetra, A. Skagers, R. Serzane. Transforming Growth Factor β (TGF β) In Contact Tissue to Synthetic Hydroxyapatite (HAp) Implants. *Stomatologija, Baltic Dental and Maxillofacial Journal*, 2009, 6, 40-41.
- 5.L. Berzina-Cimdina, R. Serzane, I. Salma, M. Pilmane, G. Salms, and A. Skagers. Drug infiltration in porous hydroxyapatite ceramic and tissue response. *Integrated Ferroelectrics*, 2008, 103(01), 66-71.
- 6.R. Serzane, Z. Irbe, L. Berzina-Cimdina. Porous Calcium Phosphate Bioceramic scaffolds. Abstracts 2 view, 8th World Biomaterials Congress, Amsterdam, The Netherlands, 2008 (CD-ROM).
- 7.R. Serzane, Z. Irbe, I. Salma, L. Berzina-Cimdina. Porous Calcium Phosphate Bioceramics. POROCER-2008 at Central Power Research Institute Bangalore; January 9-11th, 2008, 144-145.
- 8.R. Seržāne, L. Bērziņa-Cimdiņa, I. Šalma, K. Šalma. Porainas kalcija fosfātu keramikas 3D-struktūras bioloģisko šūnu pamatnēm. *RTU Zinātniskie raksti, Materiālzinātne un lietišķā ķīmija*, 15. sējums, 2007, 85-91 lpp.

Par pētījumu rezultātiem ziņots sekojošās vietējās un starptautiskās konferencēs:

- 1.J. Locs, R. Serzane, L. Berzina-Cimdina, R. Sadretdinovs. Development of Porous Bioceramics. "The Seventh Students` Meeting", SM -2009 Processing and Application of Ceramics, Novi Sad, Serbia, December 2-5th, 2009. Abstract book page No. 52.

2. R. Serzane, J. Locs, I. Freimanis, I. Salma, L. Berzina-Cimdina. Porous Calcium Phosphate Ceramic Implants. Conference 10th Joint Symposium Rostock - Riga, Latvia, May 07-10th, 2009.
3. I. Salma, M. Pilmane, J. Vetra, A. Skagers, R. Serzane. Transforming Growth Factor β (TGF β) In Contact Tissue To Synthetic Hydroxyapatite (HAp) Implants. Conference 10th Joint Symposium Rostock - Riga, Latvia, May 07-10th, 2009.
4. R. Serzane, L. Berzina-Cimdina. Preparation of Porous Hydroxyapatite Ceramics. RTU 49th International Scientific Conference, Riga, Latvia, October 13-15th, 2008.
5. Z. Irbe, R. Serzane, J. Locs, L. Berzina-Cimdina. Development of Porous Bioceramics."7th ScanBalt Forum & ScanBalt Biomaterials Days"- Conference, Vilnius, Lithuania, September 24-26th, 2008, abstract pp.45.
6. R. Serzane, Z. Irbe, L. Berzina-Cimdina. Porous Calcium Phosphate Bioceramic Scaffolds. 8th World Biomaterials Congress, Amsterdam, the Netherlands. 28 May - 1 June, 2008.
7. L. Berzina-Cimdina, R. Serzane, I. Salma, M. Pilmane, G. Salms, and A. Skagers. Drug infiltration in porous hydroxyapatite ceramic and tissue response. FM&NT- 2008, Institute of Solid state Physics, Riga, Latvia, April 1-4th, 2008, abstract pp.178.
8. R. Serzane, Z. Irbe, I. Salma, L. Berzina-Cimdina. Porous Calcium Phosphate Bioceramics. Porocer-2008 and 71st Annual Session of the Indian Ceramic Society, Central Power Research Institute, Bangalore, India, January 8-11th, 2008.
9. R. Seržāne, I. Šalma, L. Berziņa-Cimdiņa. Porainu biokeramisku kalcija fosfātu pamatņu izpēte. RTU 48. Starptautiskā zinātniskā konference, Rīga, Latvija, 2007.gada 11. - 13. oktobris.
10. L. Bērziņa-Cimdiņa, R. Seržāne, K. Šalma. Porainas kalcija fosfātu keramikas 3D-struktūras bioloģisko šūnu pamatnēm. RTU 47. Starptautiskā zinātniskā konference, Rīga, Latvija, 2006.gada 12. - 14. oktobris.

LITERATŪRAS APSKATS

Literatūras apskatā izvērtēta publiski pieejamā informācija laika periodā no 1971. līdz 2011. gadam. Literatūras apskata daļā ir aplūkoti jautājumi par kalcija fosfātu un kaulaudu sastāvu, struktūru, īpašībām. Nodaļa ir veltīta poru raksturojumam un klasifikācijas teorētiskajam izklāstam. Raksturoti poraini keramiskie materiāli, pildvielas un šo materiālu iegūšanas tehnoloģijas metodes. Atspoguļotas porainas keramikas izmantošanas iespējas medicīnā, ietverot biomateriālu analīzi.

Literatūras datu analīze un izvērtējums apliecina, ka apvienojot progresīvas ražošanas tehnoloģijas un jaunas materiālu sintēzes metodes, iespējams uzlabot biomateriālu konstrukciju sarežģītību un bioaktivitāti. Tāpat liels potenciāls tālākai ieviešanai reģeneratīvajā medicīnā un audu inženierijā ir kalcija fosfātu keramikai, bioaktīvajiem stikliem un stikla keramikām. Turpinās piemērotu audu inženierijas pamatņu materiālu, kuriem būtu vēlamā degradācijas attiecība un vajadzīgo produktu un mehānisko īpašību meklējumi, lai sasniegtu struktūru ar vēlamiem poru izmēriem, morfoloģiju, virsmas topogrāfiju un bioaktivitāti. Progress materiālzinātnē, inženierijā, šūnu un molekulārajā bioloģijā, medicīnā var piedāvāt jaunus risinājumus. Paša pacienta šūnas var būt izolētas un pārstādītas uz pamatnēm ar vēlamo struktūru *in vitro* un ar piemērotu bioloģisko stimulu šīs šūnas var pavairot, diferencēt un izaudzēt implantācijai cilvēka ķermenī, lai reģenerētu slimos vai bojātos audus [2, 3]. Joprojām zinātnieki turpina pētījumus par biomateriālu „reģenerējošu” attīstību, kur akcents tiek likts nevis uz defekta aizvietošanu ar implantu ar tai piemērotu mehānisko slodzi, bet uz ātru biomateriāla biodegradāciju un tā aizvietošanu ar kaulaudiem.

Vēl vairāk, runājot par cilvēka organisma funkciju atjaunošanu, ir pilnīgi skaidrs, ka saplūstot materiālu zinātnēm, bioloģijai un medicīnai, pareizējais pētījumu un attīstības stāvoklis jaunu problēmu risināšanai biokeramikas materiālu jomā ir tikai sākuma posmā.

EKSPERIMENTĀLĀ DAĻA

Kā izejmateriāli porainas biokeramikas iegūšanai darbā izmantoti: keramisko struktūru veidojošās komponentes: RTU, Rīgas Biomateriālu inovāciju un attīstības centrā (RBIAC) sintezētais hidroksilapatīta pulveris, komerciālais hidroksilapatīta - $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$ (HAp) pulveris (firma Riedel - de Haën®), komerciālais trikalcija fosfāta - $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ (β -TCP) pulveris (firma FLUKA). Kā polimēru prekursors - poraina matrica darbā izmantots porolons (uzputots poliuretāns). Poru veidotāji: amonija hidroģenkarbonāts - NH_4HCO_3 (ķīmiski tīrs, ražots Eiropas Savienībā, ENOLA SIA), likopodījs (likopodija pulveris - staipekņu sporas; A/S Rīgas Farmaceutiskā fabrika), želatīns (pārtikā lietojams želatīns, izcelsmes vieta Eiropas Savienība), hitīns (samalti hitīna apvalki, kas iegūti no vēžveidīgo čaulām), Alojas kartupeļu ciete (ražots "Aloja Starkelsen" SIA). Saistvielas: olbaltumvielas: sausais olbaltumvielas pulveris un jēlas olas baltums, parafīns, poliols jeb glicerīns (tīrība > 99,8%; BIOVENTA SIA) un destilēts ūdens.

Būtisks aspekts, kas noteica tieši šo poru veidotāju izvēli, ir to pieejamība un ekonomisks materiālo resursu patēriņš, lai pētītu poru veidotāju ietekmi uz biokeramisko materiālu struktūru un īpašībām.

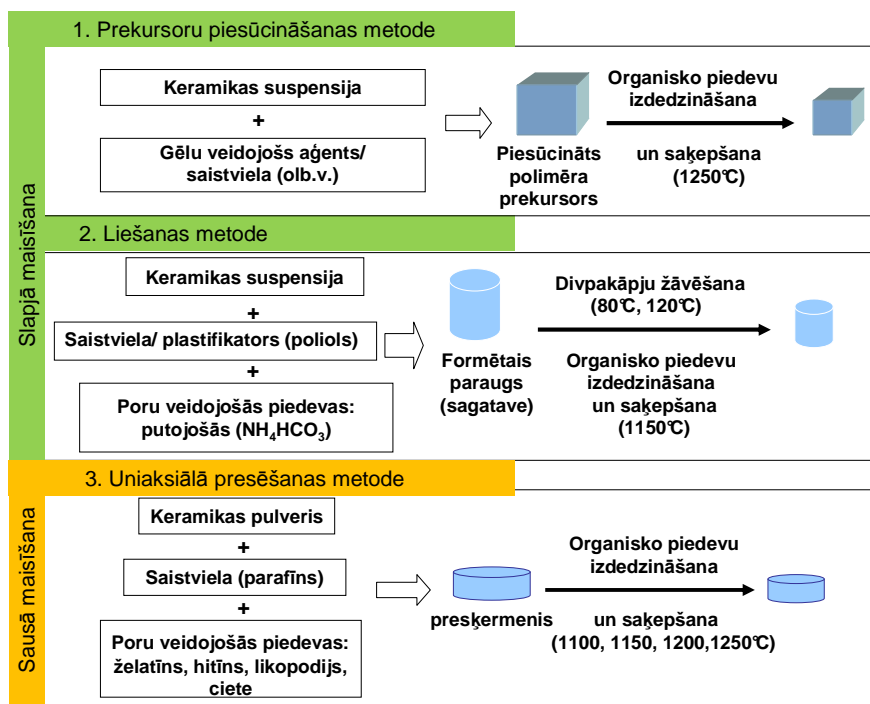
Vadoties no literatūras analīzes un zinātnisko publikāciju rezultātiem, darbā porainas keramikas iegūšanai izmantotas šādas metodes: polimēra prekursora piesūcināšana, liešana formā un uniaksiālā presēšana.

1. Paraugu sagatavošana ar polimēru prekursoru piesūcināšanas metodi, paraugu žāvēšana un apdedzināšana

Porainas biokeramikas iegūšana ar polimēru prekursoru piesūcināšanas metodi pamatojas uz polimēru prekursora - porainas matricas piesūcināšanu ar keramikas šlikeri (komerciālā HAp pulvera lejāmās masas (šlikera) sastāvs ūdenī ar gēlu veidojošiem (olbaltumvielu) aģentiem un iegūtās struktūras fiksēšanu termiskās apstrādes gaitā. Izdegot polimēra prekursoram, gēlu veidojošam aģentam/ saistvielai iegūta keramika ar porainu struktūru.

Ar šo metodi pēc vispārpieņemtas keramikas tehnoloģijas izgatavoti divu sēriju paraugi, kas atšķiras ar pievienoto gēlu veidojošo aģentu/ saistvielu (1. att.).

Paraugu formēšanu veic pielietojot iešļircināšanas paņēmienu, izmantojot šļirci ar pagatavoto šlikera masu, piesūcinot polimēru prekursorus (kvadrātveida formas porolona gabaliņus ar izmēriem 10 x 10 x 10 mm). Piesūcinātos paraugus žāvē tīģeļos istabas temperatūrā ($19 \pm 0,5^\circ\text{C}$) 1 diennakti. Pēc žāvēšanas paraugus apdedzina 1 stundu 1250°C temperatūrā.



1. att. Porainas biokeramikas iegūšanas tehnoloģijas

2. Paraugu sagatavošana ar liešanas paņēmienu, paraugu žāvēšana un apdedzināšana

Metode pamatojas uz poru veidotāja NH_4HCO_3 ievadišanu suspensijas sastāvā, tā termisku sadalīšanos, veidojot tukšumus - poras. Poras keramiskajā materiālā veidojas paraugu termiskās apstrādes procesā, sadaloties cietajām NH_4HCO_3 daļiņām.

Ar šo metodi izgatavoti paraugi pēc tehnoloģijas, kas nodrošina paraugu formēšanu ar liešanas paņēmienu (1. att.).

Paraugu formēšanu veic, šlikeri ielejot cilindriskās teflona formās ($\emptyset = 10$ mm un $h = 20$ mm). Pēc divpakāpju žāvēšanas (80°C , 120°C) paraugus izņem no teflona formām un apdedzina pie konstantas temperatūras 1150°C , izturot 2 stundas, krāsns uzsildīšana/ atdzesēšana veikta ar ātrumu $5,5^{\circ}\text{C}/\text{minūtē}$.

3. Paraugu sagatavošana ar uniaksiālās presēšanas (pulvera sablīvēšanas) metodi, paraugu žāvēšana un apdedzināšana

Porainas biokeramikas iegūšana ar pulvera sablīvēšanas metodi pamatojas uz poru veidojošo piedevu (želatīns, hitīns, likopodijs, ciete) sadalīšanos paraugu termiskās apstrādes gaitā. Masas sagatavošana veikta pēc vispārpieņemtas tehnoloģijas, kas nodrošina paraugu izgatavošanu ar uniaksiālās presēšanas metodi.

No komerciālā HAp un sintezētā HAp pulvera, izmantojot sauso pulveru presēšanu, iegūti HAp tablešu formas implantīti ($\emptyset = 10$ mm, $h = 1,5$ mm), kas pagatavoti izmantojot $0,35$ g ($\pm 0,01$ g) iesvaru. Sagatavotās keramikas paraugu sērijas ar dažādu poru veidotāju masas daudzumu (5 %, 10 %, 15 %) apdedzina pie dažādām temperatūrām - 1100°C , 1150°C , 1200°C , 1250°C - izturot 1 h. Krāsns uzsildīšana/ atdzesēšana veikta ar ātrumu $5,5^{\circ}\text{C}/\text{minūtē}$ (1. att.).

4. Pētījumi *in vivo*

Sadarbībā ar Rīgas Stradiņa universitātes mediķiem pirmo reizi veikti *in vivo* pētījumi. Eksperimentus veica, ieoperējot uniaksiāli presētus apdedzinātus porainus HAp keramikas paraugus, kur kā poru veidotājs izmantots želatīns (5 masas %). Paraugi pirms implantācijas dzīvnieku audos - truša apakšžoklī (ar noteiktu izturēšanas laiku - divas nedēļas, 3 mēneši) modificēti ar lidokaīnu, deksametazonu. Pēc noteiktā laika veica reimplantāciju. Paraugi un kaulaudi ar apkārtējiem mīkstajiem audiem izņemti morfofunkcionālai izmeklēšanai. Veiktas analīzes, izmantojot histoloģijas un imūnhistoķīmijas metodes.

Darba veikšanai izmantotās iekārtas/ ierīces un pētīšanas metodes:

- keramiskās masas sagatavošanai noteiktās masas attiecībās, komponentu sajaukšanai un masas apdedzināšanai izmantotas standartiekārtas un ierīces.
- apdedzināto keramikas paraugu fizikāli - ķīmisko īpašību (tūlpmasas, porainības) noteikšanai izmantota standartā aprakstītā metode, kas pamatojas uz Arhimeda principu "LVS EN 623-2 Modernā tehniskā keramika. Monolītā keramika. Vispārīgās un strukturālās īpašības. 2. daļa: Blīvuma un porainības noteikšana";
- keramisko pulveru saķepšanas pētījumiem izmantots augsttemperatūras mikroskops 'EMO-1750/30-K';
- *termisko sarukumu* jeb izgatavoto paraugu lineāro izmēru maiņu, kas notiek keramisko izstrādājumu termiskās apstrādes laikā, fizikālo un ķīmisko procesu rezultātā, izsaka procentos attiecīgi no jēlmateriālu un saķepinātu paraugu tūlpmu starpības;
- paraugu kristālisko fāzu analīzei izmantots X'Pert Pro (Panalytical) rentgenstaru difraktometrs (XRD). Paraugi analizēti, pielietojot Furjē transformācijas infrasarkano spektrometru (FT-IR) Scimitar 800 (Varian Inc.) ķīmisko saišu pētīšanai 400 - 4000 cm^{-1} diapazonā. Eksperimenti veikti sausa gaisa atmosfērā izmantojot kālija bromīda tablešu tehnoloģiju;
- paraugu mikrostruktūras pētīšanai izmantoti: Leica MZ 16A stereomikroskops un skenējošais elektronu mikroskops (SEM) Mira/LMU (Tescan); Makrostruktūras un mikrostruktūras pētījumi veikti, izmantojot SEM un stereomikroskopa programmdrošinājumu;
- materiālu pārbaude liecē un spiedē veikta izmantojot mehāniskās testēšanas iekārtu "Instron 430". Mehānisko pārbaudu veikšana četrpunktu *liecē* veikta paraugiem, kas izgatavoti ar uniaksiālās presēšanas metodi un mehānisko parametru noteikšana *spiedē* veikta paraugiem, kas izgatavoti ar polimēra prekursora piesūcināšanas metodi un liešanas metodi. Rezultāts izvērtēts kā vidējais aritmētiskais no piecu paraugu vērtībām.

REZULTĀTI UN TO IZVĒRTĒJUMS

Darbā eksperimentāli pētītas un izvērtētas porainas keramikas paraugu īpašības un to struktūra atkarībā no pielietotajiem poru veidotājiem un keramisko paraugu izgatavošanas metodēm (paņēmieniem), kā arī no paraugu apdedzināšanas temperatūras.

Ņemot vērā, ka katra poru veidotāja pielietojumam keramisko materiālu izgatavošanā nepieciešama specifiska tehnoloģija, pētījumos izvērtēta arī šo tehnoloģisko paņēmieni (metožu) un to parametru ietekme uz keramisko materiālu struktūru un īpašībām.

Poraina polimēru prekursoru un formās lieta poraina keramika

Paraugiem, kas izgatavoti ar polimēra prekursora piesūcināšanas paņēmieni, un paraugu sērijai, kas izgatavota ar liešanas paņēmieni pēc to apdedzināšanas, pētīts fāzu sastāvs, mikrostruktūra, fizikāli - mehāniskās īpašības.

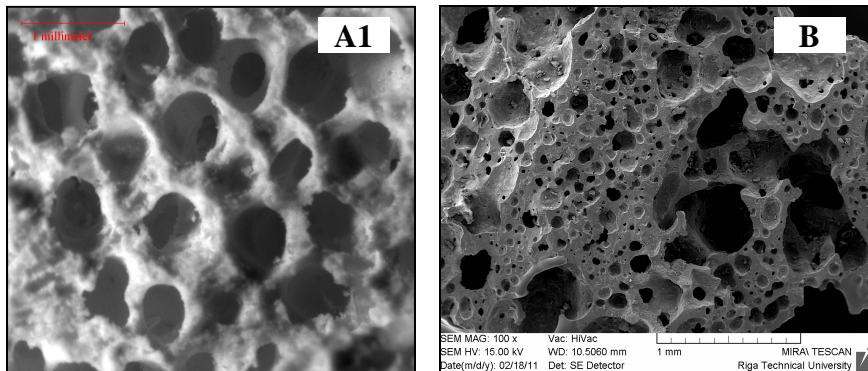
Fāzu sastāva raksturojums

Ņemot vērā, ka fāzu sastāvs ir atkarīgs no izmantotām izejvielu komponentēm, tehnoloģijas, struktūras un materiāla īpašībām, pēc iegūtajiem XRD un FT-IR datiem konstatēts, ka saķepšanas procesā polimēru prekursora keramikas paraugiem pie 1250°C temperatūras kā vienīgās kristāliskās fāzes konstatētas HAp un β -TCP. Gēlu veidojošais aģents/ saistvielas un polimēru prekursors sadalās un izdeg, neietekmējot un neizmainot materiālu ķīmisko un fāzu sastāvu. No iegūtajiem XRD un FT-IR datiem var secināt, ka, saķepinot formās lietās keramikas paraugus 1150°C temperatūrā, kā vienīgā kristāliskā fāze konstatēts HAp. Saistvielas, piedevas jeb poru veidotāji izdeg un/ vai sadalās, neietekmējot un neizmainot materiālu ķīmisko un fāzu sastāvus.

Porainas polimēru prekursoru keramikas un formās lietās porainas keramikas struktūras raksturojums un īpašību izvērtējums

Iegūtajai porainajai polimēru prekursoru keramikai apdedzināšanas procesā izveidojusies tīklveida struktūra, analogiska sintētiskā polimēra prekursora struktūrai. Porainai polimēru prekursoru keramikai raksturīgas vaļējas caurejošas, savstarpēji savienotas monoizmēra poras

450 - 500 μm (2. att. A1), kas atkarīgas no polimēra prekursora struktūras un izmēriem.



2. att. Porainas polimēru prekursoru keramikas (A1) un formās lietās keramikas (B) mikrostruktūra

Poru kanālu izvietojums keramikā ir vienmērīgi izkliedēts visā parauga tilpumā. Raksturojot poru morfoloģiju un sienīgas, konstatēts, ka eksperimentālo paraugu poru sienīgām ir mikroporaina struktūra, mezoporu lielumi ir daži desmiti mikroni. Graudu robežvirsmas vāji izteiktas, tomēr tās saglabājas, graudu izmēri ir robežās no 2 - 5 μm . Pētīto biokeramikas paraugu poru struktūra, kas iegūta ar polimēru prekursoru piesūcināšanas metodi, ir līdzīga sponģiozā kaula poru struktūrai.

Izvērtējot formās lietās keramikas mikrostruktūru, konstatēts, ka keramikai raksturīga poraina, tilpumā nehomogēna struktūra ar atvērtām, savstarpēji savienotām multiizmēru porām (diapazons 50 - 600 μm), virsmas tekstūra raupja, neviendabīga (2. att. B). Savukārt uz parauga virsmas un poru sienās novērojamas mezoporas (2 - 50 μm) un makroporas < 2 μm . Lielāko daļu poru sienas laukuma sedz ieapaļu formu graudi. Graudu robežvirsmas vāji izteiktas, tomēr tās saglabājas. To izmēri ir robežās no 200 nm - 1 μm .

Ar polimēru prekursoru piesūcināšanas metodi (1. tab.) iespējams iegūt paraugus ar porainību līdz 75% (50 - 75%), tilpummasu 1,36 - 0,56 g/cm^3 . Kā liecina iegūtie pētījuma rezultāti, pie šādas porainības spiedes stiprība ir 1,89 - 1,00 MPa un elastības modulis 45 - 38 MPa.

1. tabula

Porainas polimēru prekursoru keramikas un formās lietās porainas keramikas struktūras un īpašību raksturojums

	Poraina polimēru prekursoru keramika	Poraina formās lieta keramika
Apdedzināšanas t, °C	1250	1150
Homogēna struktūra	+	-
Vaļējas, caurejošas, savstarpēji saistītas poras	+	+
Monoizmēra poras	+	-
Makroporas, μm	450 - 550	50 - 600
Atvērtā porainība, %	50 - 75	55 - 60
Tilpummasa, g/cm ³	1,36 - 0,56	1,10 - 1,02
Spiedes stiprība, MPa	1,89 - 1,00	10 - 7
Elastības modulis starp sprieguma līmeni 0,1 un 0,2 MPa	45 - 38	-
Elastības modulis starp sprieguma līmeni 1,0 un 1,1 MPa	-	135 - 118
Termiskais sarukums, %	54 - 58	65 - 69

Nosakot paraugu mehāniskās īpašības, apstiprinās likumsakarība, ka porainība, poru izmēri, kā arī poru izkārtojums materiāla tilpumā ir nozīmīgi parametri, kas ietekmē šīs īpašības. Pētīto materiālu zemā mehāniskā izturība izskaidrojama ar materiālu zemo šķietamo blīvumu un relatīvi augsto porainību. Porainas polimēru prekursoru keramikas termiskais sarukums - 54 - 58%.

Ar liešanas metodi (1. tab.) iespējams iegūt paraugus ar porainību no 55 - 60%, tilpummasu 1,10 - 1,02 g/cm³. Spiedes stiprības rādītāji ir 10 - 7 MPa un elastības modulis 135 - 118 MPa. Pētīto materiālu lielā parametru izkliede ir saistīta ar poru nehomogēnu izvietojumu materiāla tilpumā un multiporu izmēriem. Keramikas sarukums pēc apdedzināšanas 1150°C ir 65 - 69%, kas veicina poru un tās sasaistošo kanālu un kakliņu izmēru samazināšanos. Tas izskaidrojams ar to, ka

paaugstinoties temperatūrai, notiek intensīvāka paraugu saķepšana, ko sekmē daļiņu sablīvēšanās. Par to liecina arī pieaugošās sarukuma vērtības. Ar pielietoto liešanas tehnoloģiju nav iespējams nodrošināt poru homogēnu veidošanos visā materiāla tilpumā.

Lai gan porainai polimēru prekursoru, kā arī formās lietai porainai keramikai vērojama liela parametru izkliede kā uz graužošo spriegumu, tā uz elastības moduli, tas nemazina eksperimentu rezultātu vērtību un ir pamats secināt, ka materiāli ir piemērojami porainu keramisko implantu ieguvei, piemēram, kā pildvielas kaulaudu defektu novēršanai, porainu pamatņu izgatavošanai un tālāku pētījumu veikšanai ar zāļu izdalīšanu un šūnu pētījumiem. Izklīdes cēloņi ir izteikti porainā struktūra un nehomogēna struktūra (formās lietai porainai keramikai) un arī paraugu ģeometrijas precīza neatbilstība prasībām.

Uniaksiāli presētas porainas keramikas struktūra un īpašības

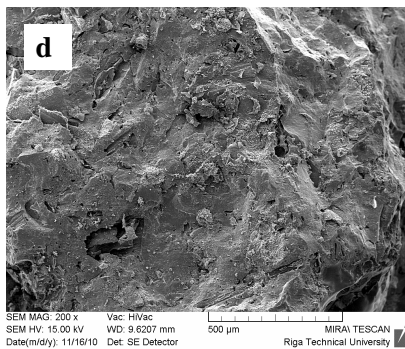
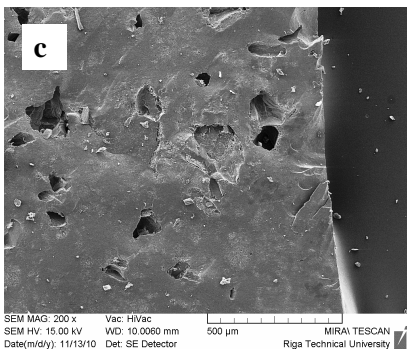
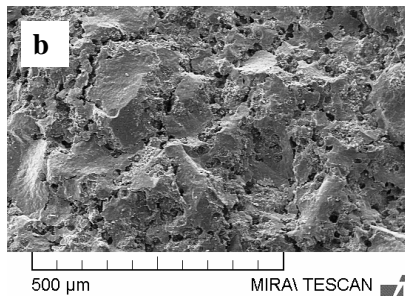
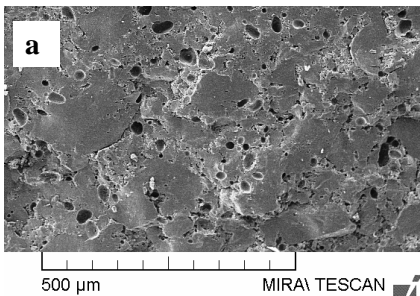
Paraugu sērijām, kas izgatavotas uz komerciālā un sintezētā HAp bāzes ar uniaksiālo presēšanas paņēmienu, pētīti fāzu sastāvi, porainas keramikas mikrostruktūra (2. tab., 3. att.), fizikāli - mehāniskās īpašības.

Fāzu sastāva raksturojums

Pēc iegūtajiem XRD un FT-IR datiem konstatēts, ka apdedzināšanas temperatūrā 1100 - 1250°C fāzu sastāvs raksturojas ar kristālisko fāzi - hidroksilapatītu. Saķepšanas procesā masas sastāvā ievadītās saistvielas un poru veidotāji (5%, 10%, 15 %) neietekmē un neizmaina materiālu ķīmisko un fāzu sastāvu. Keramikas sastāviem uz sintezētā HAp bāzes, kā arī sintezētā HAp pulvera difraktogrammu maksimumi ir mazāk intensīvi un plati, kas liecina par paraugu smalkkristāliskumu.

Uniaksiāli presētas porainas keramikas struktūras raksturojums un īpašību izvērtējums

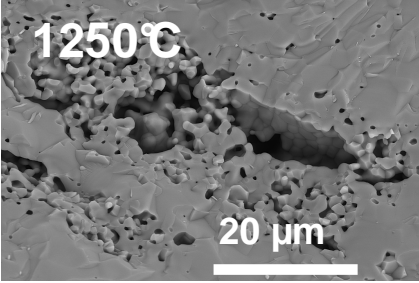
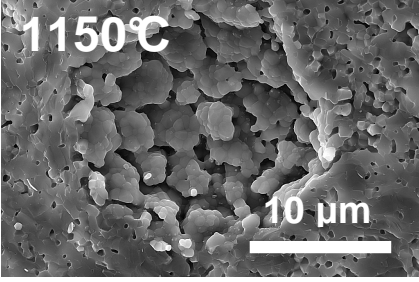
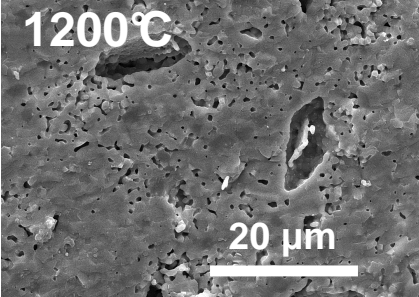
Izvērtējot uniaksiāli presētas porainas keramikas virsmas struktūru uz komerciālā un sintezētā HAp bāzes, kur masas sastāvā kā poru veidotāji izmantoti - ciete, likopodijis, želatīns, hitīns, var secināt, ka ir iegūta raupja, nehomogēna virsmas struktūra (3. att.).



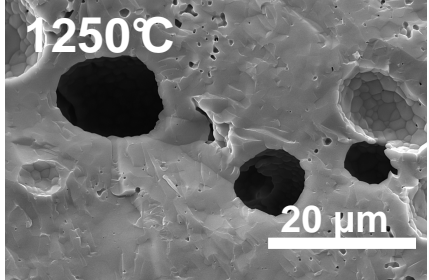
3. att. Porainas keramikas mikrostruktūra, kur kā poru veidotāji izmantoti: a) ciete, b) likopodijs, c) želatīns, d) hiļņs

Pielietoto poru veidotāju ietekmē keramikas mikrostruktūrā konstatējamas dažādu izmēru un formas poras, kas atkarīgas no to veidotāju masas daudzuma, apdedzināšanas temperatūras un keramikā materiāla veidojošās pamatkomponentes (komerciālais vai sintezētais HAp).

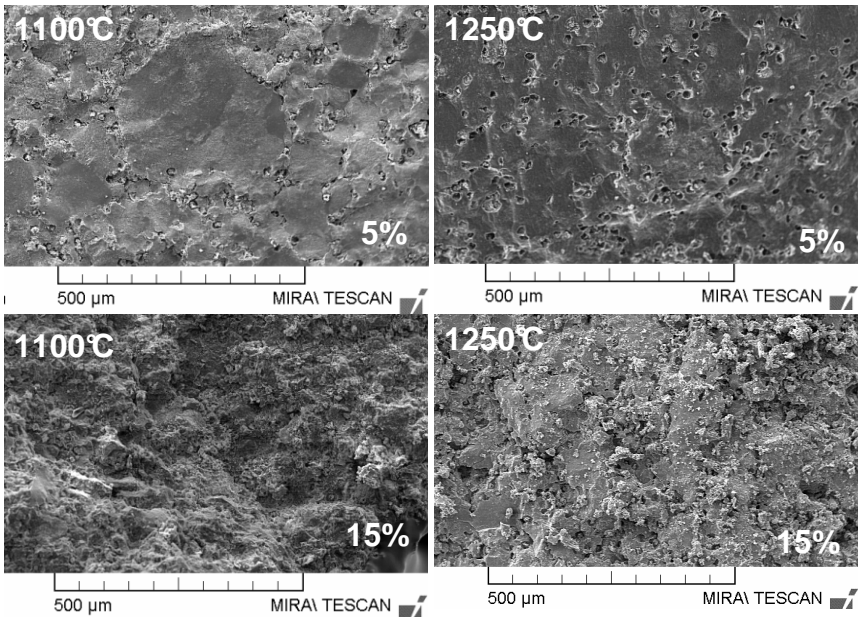
Poru raksturojums

Poru veidotājs, tā daudzums	Apdedzināšanas temperatūras 1100, 1150, 1200, 1250°C	Mikrofotogrāfijas: mezoporas un mikroporas
Želatīns 5 masas %	Multiizmēru, neregulāras formas poras: makroporu izmēri ir robežās no 50-350 μm, mezoporu izmēri ir robežās no 2-50 μm, vaļējas necaurejošas poras, uz virsmas un poru sienās ir vaļējas, caurejošas mikroporas < 2 μm.	 <p>1250°C 20 μm</p>
Likopodijis 5, 10, 15 masas %	Monoizmēru, ieapaļas (globulu) poras, mezoporu izmēri ir robežās no 17-22 μm, vaļējas necaurejošas poras, uz virsmas un poru sienās ir vaļējas, caurejošas mikroporas < 2 μm.	 <p>1150°C 10 μm</p>
Hitīns 5, 10, 15 masas %	Multiizmēru, neregulāras formas poras: makroporu izmēri ir robežās no 50-200 μm, mezoporu izmēri ir robežās no 2-50 μm, vaļējas caurejošas un daļēji caurejošas poras, uz virsmas un poru sienās ir vaļējas, caurejošas mikroporas < 2 μm.	 <p>1200°C 20 μm</p>

2. tabulas turpinājums

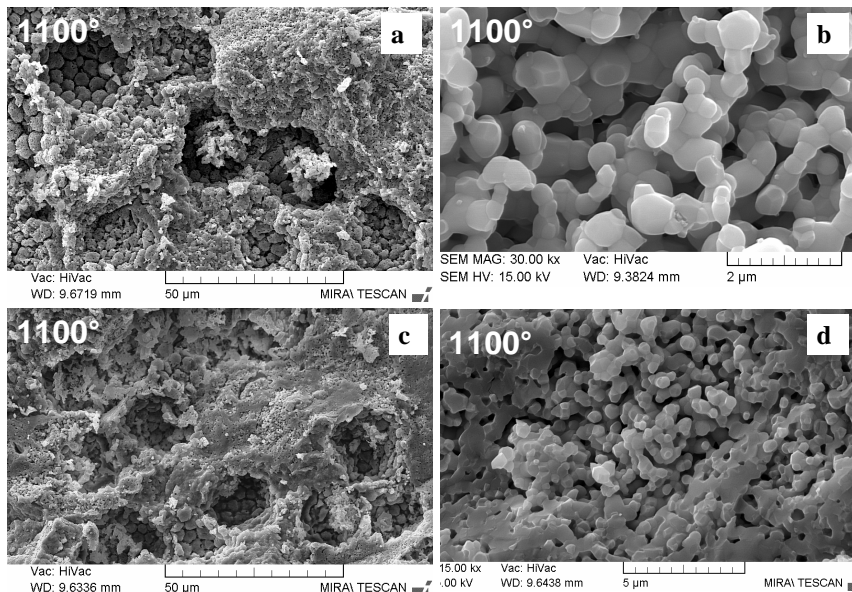
Poru veidotājs, tā daudzums	Apdedzināšanas temperatūras 1100, 1150, 1200, 1250°C	Mikrofotogrāfijas: mezoporas un mikroporas
Ciete 5, 10, 15 masas %	Multiizmēru, ieapaļas poras, mezoporu izmēri ir robežās no 2-45 μm. Vaļējas necaurejošas un daļēji caurejošas kanālu veidojošas poras. Uz virsmas un poru sienās ir vaļējas, caurejošas mikroporas < 2 μm.	

Kā ilustratīvs piemērs parādīta porainas keramikas mikrostruktūra, kas iegūta ar poru veidotāju likopodiju. Keramikas mikrostruktūra ir atkarīga no pievienotā poru veidotāju daudzuma un apdedzināšanas temperatūras (4. att.).



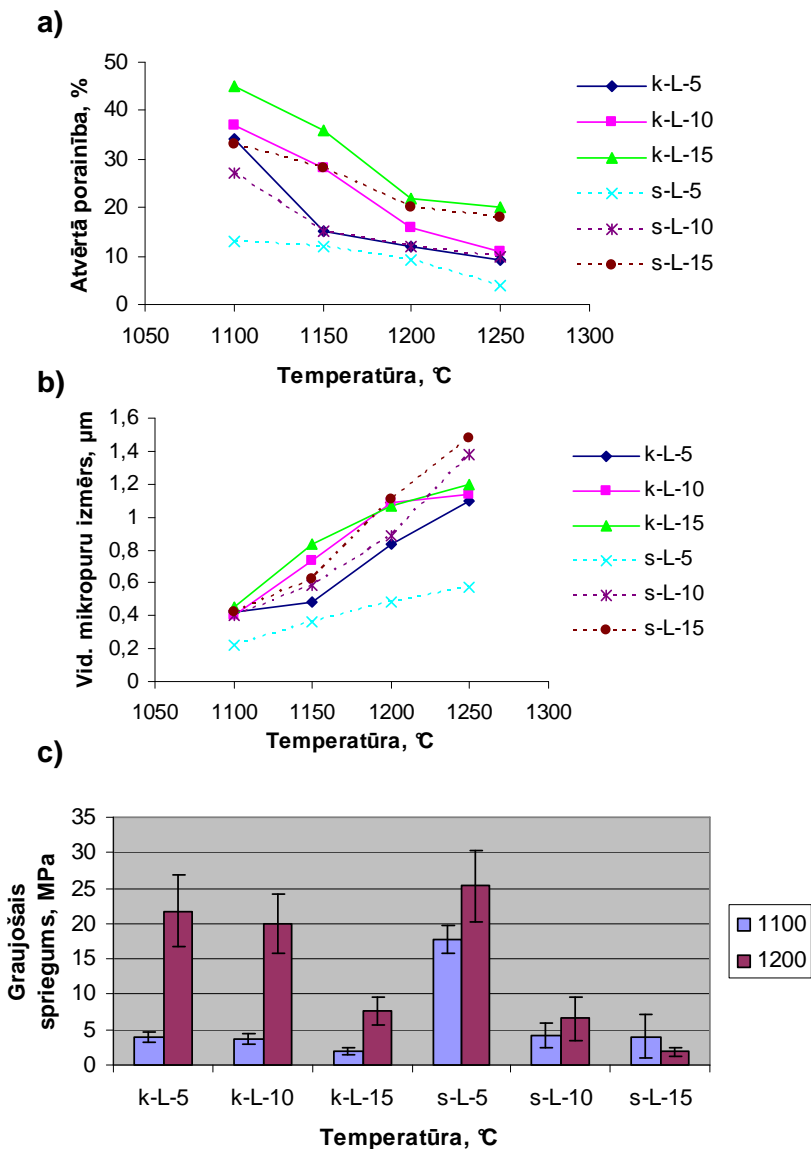
4. att. Porainas keramikas mikrostruktūra, kur kā poru veidotājs izmantots likopodijs

Apdedzināšanas temperatūras paaugstināšana no 1100 līdz 1250°C sekmē vidējo poru izmēru palielināšanos, graudu augšanu, kopējās poru virsmas samazināšanos. Šo procesu rezultātā notiek keramikas saķepšana (4. att.).



5. att. Porainas keramikas mikrostruktūra uz komerciālā HAp bāzes (a, b) un uz sintezētā HAp bāzes (c, d), kur kā poru veidotājs izmantots likopodijs

Salīdzinot paraugu mikrostruktūru uz komerciālā un sintezētā HAp bāzes (5. att.) ir novērojams, ka apdedzinot 1100°C, paraugiem uz komerciālā HAp bāzes, starpgraudu robežvirsmas vāji izteiktas, tomēr tās saglabājas. Savukārt paraugiem uz sintezētā HAp bāzes struktūrā konstatējami blīvi saķepuši graudu apgabali, jo sintezētais HAp pulveris ir smalkkristāliskāks (ar aglomerātu daļiņu izmēriem ~ 10 - 50 μm). Keramikas sastāvu porainība, tilpummasa, vidējais mikroporu izmērs un mehāniskā izturība, kas iegūta ar poru veidotāju likopodiju (5, 10, 15 masas %), atkarīga no poru veidotāju sastāva, pievienotā daudzuma un apdedzināšanas temperatūras (6. att.).



6. att. Ar likopodiju iegūtās porainās keramikas paraugu atvērtā porainība(a), vid. mikropuru izmērs (b) un graujošais spriegums četrpunktu liecē (c) atkarībā no apdedzināšanas temperatūras

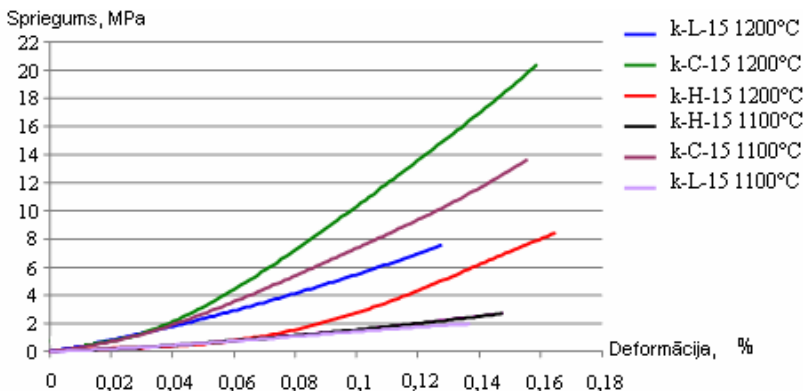
Paaugstinot keramikas apdedzināšanas temperatūru no 1100°C līdz 1250°C, samazinās paraugu atvērtā porainība un palielinās to tilpummasa. Sastāviem uz komerciālā HAp bāzes tilpummasa pieaug no 1,49 - 2,58 g/cm³, bet sintezētajam HAp no 1,58 - 2,89 g/cm³.

Jo lielāks ir pievienotā likopodija daudzums, jo lielāka ir atvērtā porainība (6. att. a, paraugi s - sintezētais HAp, k - komerciālais HAp). Samazinot ievadīto likopodija daudzumu no 15% līdz 5% un paaugstinot paraugu apdedzināšanas temperatūru intervālā no 1100°C - 1250°C, atvērtā porainība samazinās. Visintensīvākā atvērtās porainības samazināšanās novērojama temperatūru intervālā 1100°C - 1200°C. Tas ir izskaidrojams ar paraugu kristālisko daļiņu sablīvēšanos, atvērtu poru aizpildīšanu, jo poras saķepšanas procesā tiek izspiestas no paraugu tilpuma. Kā poru veidotāju izmantojot 5% likopodiju, sintezētajos HAp keramiskajos sastāvos, atvērtās porainības izmaiņas temperatūru intervālā 1100°C - 1250°C ir nenozīmīgas un samazinās no 13% līdz 4%.

Eksperimentāli konstatētas arī sakarības starp vidējo mikroporu izmēru, poru veidojošā aģenta - likopodija daudzumu un apdedzināšanas temperatūru (6. att. b). Paaugstinot apdedzināšanas temperatūru no 1100°C līdz 1250°C un samazinot ievadītā likopodija daudzumu no 15 - 5% samazinās vidējais mikroporu izmērs.

Keramisko materiālu mikrostruktūra, tās porainība (daudzums, poru izmēri) vistiešāk ietekmē šo materiālu stiprību. Nosakot graujošo spriegumu rādītājus četrpunktu liecē (6. att. c), konstatēts, ka tie ir augstāki sastāviem, kas apdedzināti 1200°C. Jo lielāks ir ievadītā likopodija daudzums keramikas masas sastāvā, jo lielāka ir porainība, bet zemāka lieces pretestība. Samazinot ievadītā poru veidotāja likopodija daudzumu līdz 5 masas % stiprība liecē palielinās 13 reizes, salīdzinājumā ar 15% masas sastāvā ievadītā likopodija daudzumu. Salīdzinot mehāniskos rādītājus liecē, var secināt, ka iemesls stiprības samazināšanai ir keramikas saķepšanas atšķirības un porainības izmaiņas. Eksperimentālie rezultāti ļauj secināt, ka keramikas stiprība liecē pieaug, paaugstinot apdedzināšanas temperatūru, kas izskaidrojams ar blīvuma palielināšanos un porainības samazināšanos.

Sloojot paraugus iegūstam kvazi lineāras sprieguma deformācijas sakarības. Kā piemērs parādīti pēc termiskās apstrādes 1200°C iegūtās keramikas sastāvi uz komerciālā HAp bāzes, ar vislielāko poru veidotāju piedevu daudzumu (15 masas %) prespulverī (7. att.).



7. att. Tipveida kvazi lineāras sprieguma - deformācijas līknes uniaksiāli presētiem porainas keramikas paraugiem (poru veidotāji L - likopodījs, C - ciete, H - hitīns)

Lai gan porainai uniaksiāli presētai keramikai vērojama liela graužoša sprieguma, deformācijas un elastības moduļa parametru izkliede, tā tomēr nemazina paraugu rezultātu nozīmību un ir pamats secināt, ka paraugi ir piemērojami porainu keramisko implantu ieguvei kā pildvielas kaulaudu defektu novēršanai, porainu pamatņu izgatavošanai un tālāku pētījumu veikšanai ar zāļu izdalīšanu un šūnu pētījumiem.

Visos keramiskās masas sastāvos ievadīto poru veidotāju ietekmes likumsakarības uz biomateriālu struktūru un īpašībām apdedzināšanas procesā ir analogiskas, mainās tikai struktūras morfoloģija (poras, kristāliskie graudi, robežvirsmas) (2. tab.) un īpašību skaitliskās vērtības (3. tab.).

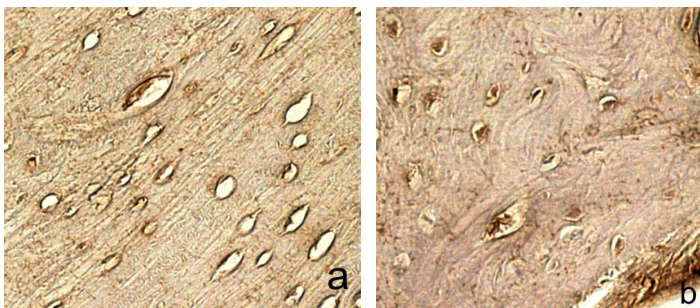
Ekspimentāli pētīto poru veidotāju - likopodija, cietes un želatīna iedarbības rezultātā iespējams iegūt hidroksilapatīta keramiku, kas būtu perspektīva zāļu ievadīšanas un izdalīšanas sistēmu izveides pārbaudēm, jo izstrādātie biomateriāli raksturojas ar atvērto porainību līdz 45% un atbilstošām mehāniskām īpašībām konkrētam pielietojumam.

Fizikāli – mehāniskās īpašības						
Apdedzināšanas t, °C		1100 - 1250	1100 un 1200			
Poru veidotājs	Poru veidotāju masas %	Atvērtā porainība, %	Tilpummasa, g/ cm ³	Graujošais Spriegums četrpunktu liecē, MPa	Elastības modulis starp sprieguma līmeni 1,0 un 1,5 MPa	Elastības modulis starp sprieguma līmeni 2,0 un 3,5 MPa
Sastāvi ar keramikas pamatkomponenti – komerciālo HAp						
Likopodijs	5 - 15	45 - 9	1,5 - 2,6	1,97 - 21,81	3123 - 8982	-
Ciete	5 - 15	26 - 2	1,9 - 2,8	9,93 - 36,28	3415 - 12400	-
Želatīns	5	32 - 12	1,9 - 2,5	5,48 - 6,68	3484 - 4803	-
Sastāvi ar keramikas pamatkomponenti – sintezēto HAp						
Likopodijs	5 - 15	33 - 4	1,9 - 2,9	1,85 - 25,28	-	4554 - 12490
Ciete	5 - 15	18 - 2	2,2 - 2,9	7,61 - 20,71	-	9240 - 13720
Želatīns	5	11 - 3	2,6 - 2,8	11,06 - 18,80	-	10710 - 11490

Uniaksiāli presētas porainas keramikas pētījumi *in vivo*

Pirmie pētījumi veikti ar uniaksiāli presētas porainas keramikas paraugiem, kur kā poru veidotājs pielietots želatīns (5 masas %).

In vivo testēšanas rezultāti liecina par dažādu augšanas faktoru izpausmi (augšanas faktori ir proteīni, kurus izdala šūnas un tie darbojas uz noteiktām šūnām, izsaucot specifisku darbību, ietekmējot ārpusšūnu matricē sintēzi, šūnu dalīšanos, diferenciaciju, proliferāciju, migrāciju un bojāeju), kas atkarīgi no medikamentiem, ar kuriem piesūcināti implantanti. Pēc implantmateriālu reimplantācijas audos iekaisuma reakcijas nekonstatēja (8. att.). Pētījumā novērots, ka pēc implantācijas paraugi ar lidokaīnu ir mazāk apoptozi (apoptoze definēta kā mehānisms ģenētiski programmētai šūnu bojāejai bez iekaisuma pazīmēm no apkārtējiem audiem, kas atšķiras no šūnu nekrozes morfoloģijas un bioķīmijas), kā kontroles grupā pēc 3 mēnešu paraugu implantācijas. Attēlā brūns kodols - apoptotisks kodols.



8. att. Subperiostāli apakšžokļa rajonā (3 mēnešu laikā pēc paraugu implantācijas) nedaudz novērojama apoptozes izpausme paraugiem ar deksametazonu (a), mērena apoptozes izpausme paraugiem ar lidokaīnu (b).
Tunel, IMHx250.

Iegūtie rezultāti liecina, ka implantmateriāls - hidroksilapatīts ar želatīnu kā poru veidotāju, ir ar labu biosaderību, audos neizraisa iekaisumu, kā arī pēc to implantācijas mīkstajos audos veidojas plāna saistaudu kapsula bez iekaisuma šūnu klātbūtnes.

SECINĀJUMI

1. Izstrādāti porainas keramikas ieguves tehnoloģisko metožu parametri atkarībā no dažādu poru veidotāju pielietošanas un to ietekmes uz keramisko materiālu mikrostruktūru un fizikāli - mehāniskām īpašībām.
2. Noskaidrots, ka poru veidotāji keramikas termiskās apstrādes procesā, sadaloties un izdegot, ķīmiski nereaģē ar keramiku veidojošo pamatkomponenti - kalcija fosfātiem un neietekmē to sākotnējo fāzu sastāvu.
3. Poraina polimēru prekursoru keramika raksturojas ar homogēnu mikrostruktūru, caurejošām, savstarpēji saistītām monoizmēru porām (450 - 500 μm). Pētīto biokeramikas paraugu poru struktūra, kas iegūta ar polimēru prekursoru piesūcināšanas metodi, ir līdzīga sponģiozā kaula poru struktūrai.
4. Konstatēts, ka fluorplasta formās atlietās keramikas mikrostruktūra, kā poru veidotāju masas sastāvā ievadot NH_4HCO_3 , raksturojas ar nehomogēnu mikrostruktūru ar caurejošām, savstarpēji saistītām multiizmēru porām (50 - 600 μm), virsmas struktūra ir raupja neviendabīga, graudu izmēri - 200 nm - 1 μm , to robežvirsmas vāji izteiktas, poru izmērs atkarīgs no poru veidotāja daļiņu izmēriem.
5. Pētījumi par poru veidotāju – cietes, likopodija, želatīna un hitīna ietekmi uz uniaksiāli presētas keramikas mikrostruktūru pierādīja, ka apdedzināta (1100 - 1250°C) keramika raksturojas ar raupju nehomogēnu virsmas struktūru, mikrostruktūrā konstatējamas dažādu izmēru (mikro, mezo, makro) un formas (ieapaļas, neregulāras, globulu veida) poras, kas atkarīgas no ievadītā poru veidotāju daudzuma, apdedzināšanas temperatūras un keramiskā materiāla pamatkomponentes (komerciālais un sintezētais HAp).
6. Keramikas sastāvu porainība, tilpummasa un mehāniskā izturība atkarīga no poru veidotāju sastāva, pievienotā daudzuma un apdedzināšanas temperatūras.

7. Paaugstinot keramikas apdedzināšanas temperatūru no 1100 līdz 1250°C, samazinās paraugu atvērtā porainība, palielinās blīvums un mehāniskā izturība.
8. Visos keramiskās masas sastāvos ievadīto poru veidotāju ietekmes likumsakarības apdedzināšanas procesā uz biomateriālu struktūru un īpašībām ir analogiskas, mainās tikai struktūras morfoloģija (poras, kristāliskie graudi, robežvirsmas) un īpašību skaitliskās vērtības.
9. Pētījumi *in vivo* apstiprināja, ka hidroksilapatīts ar želatīnu, kā poru veidotāju, ir ar labu biosaderību, audos neizraisa iekaisumu, kā arī pēc tā implantācijas mīkstajos audos veidojas plāna saistaudu kapsula bez iekaisuma šūnu klātbūtnes.
10. Pētīto dažādu poru veidotāju ietekme uz biokeramikas struktūru un īpašībām reglamentē to pielietošanu rekonstruktīvajā ķirurģijā, ko nosaka izmantošanas mērķis. Iegūtie keramiskie materiāli pielietojami kā porainas pamatnes šūnu pavairošanai, pildvielas kaulaudu defektu novēršanai, zāļu ievades sistēmu izgatavošanai u.c.

LITERATŪRA

1. A.J.Wagoner Jonson, B.A.Herschler. A review of the mechanical behavior of CaP and Ca/P polymer composites for applications in bone replacement and repair. *Acta Biomater.*, **2011**, 7, 16-30.
2. L.L.Hench, J.M.Polak. Third generation Biomaterials. *Science*, **2002**, 295(5557), 1014-1017.
3. S.J.Hollister. Porous scaffold design for tissue engineering. *Nat. Mater.*, **2005**, 4, 518-524.