

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

Zilgma IRBE

Doktora studiju programmas „Materiālzinātne” doktorante

**KAULU CEMENTU UZ α -TRIKALCIJA FOSFĀTA
BĀZES SASTĀVA IETEKME UZ STRUKTŪRU
UN ĪPAŠĪBĀM**

Promocijas darba kopsavilkums

Zinātniskais vadītājs
Profesore, Dr.sc.ing.
L.BĒRZIŅA-CIMDIŅA

Rīga 2012

UDK 615.463 (043.2)

Ir 200 k

Irbe Z. Kaulu cementu uz α -trikalcija fosfāta bāzes sastāva ietekme uz struktūru un īpašībām. Promocijas darba kopsavilkums.-R.:RTU, 2012.-32 lpp.

Iespiests saskaņā ar VĢT institūta 2011.gada 26. jūnija lēmumu, protokols Nr.25-11/12



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

ISBN 978-9934-8258-4-2

**PROMOCIJAS DARBS
IZVIRZĪTS INŽENIERZINĀTŅU
DOKTORA GRĀDA IEGŪŠANAI RĪGAS TEHNISKAJĀ
UNIVERSITĀTĒ**

Promocijas darbs inženierzinātņu doktora grāda iegūšanai tiek publiski aizstāvēts 2012.gada _____ plkst. _____ Rīgas Tehniskajā universitātē, Rīgā, _____.

OFICIĀLIE RECENZENTI

Dr.habil.sc.ing. Jānis Grabis
Neorganiskās ķīmijas institūts, Rīgas Tehniskās universitāte

Asociētais profesors, Dr.habil.sc.ing. Visvaldis Švinka
Silikātu materiālu institūts, Rīgas Tehniskā universitāte

Asociētais profesors, *PhD* Bikramjit Basu
 Materiālzinātnes un inženierzinātnes katedra, Indijas Tehnoloģijas institūts, IIT-
 Kanpur, Indija

APSTIPRINĀJUMS

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

Zilgma Irbe.....

Datums:.....

Promocijas darbs ir uzrakstīts latviešu valodā, satur ievadu, 3 nodaļas – literatūras apskatu, metodisko daļu, eksperimentālo daļu, secinājumus, literatūras sarakstu, 61 ilustrācijas un 25 tabulas, kopā 131 lappuses. Literatūras sarakstā ir 165 avoti.

PATEICĪBAS

Izsaku pateicību promocijas darba zinātniskajai vadītājai Prof., *Dr. sc. ing.* Līgai Bērziņai-Cimdiņai un kolēģiem *Dr. sc. ing.* Jānim Ločam un *Dr. sc. ing.* Dagnijai Ločai, kā arī visiem Vispārīgās ķīmijas tehnoloģijas institūta darbiniekiem par palīdzību un padomiem darba izstrādes gaitā.

Sīrsnīgs paldies manai ģimenei par atbalstu, sapratni un uzmundrinājumu.

SATURS

DARBA VISPĀRĪGS RAKSTUROJUMS	6
Tēmas aktualitāte	6
Promocijas darbam izvirzītais mērķis.....	7
Promocijas darbam izvirzītie uzdevumi:	7
Promocijas darba zinātniskā nozīme:	7
Promocijas darba praktiskā nozīme:	8
Promocijas darba novitāte	8
Aizstāvējamā tēze	8
Darba aprobācija.....	8
LITERATŪRAS APSKATS	9
METODISKĀ DAĻA.....	10
EKSPERIMENTĀLĀ DAĻA	11
SECINĀJUMI	27
IZMANTOTĀS LITERATŪRAS SARAKSTS.....	28
PUBLIKĀCIJU SARAKSTS	29
KONFERENČU SARAKSTS	31

DARBA VISPĀRĪGS RAKSTUROJUMS

Tēmas aktualitāte

Kustību un balsta aparāta (muskuļu un skeleta) slimības ir viens no lielākajiem darba nespējas iemesliem gan attīstītajās, gan neattīstītajās valstīs, īpaši pēc piecdesmit gadu vecuma. Paredzams, ka kustību un balsta aparāta slimnieku skaits strauji pieaugs nākošajās divās desmitgadēs [1, 2]. Muskuļu un balsta aparāta slimības bieži ārstē izmantojot ķirurģiju. Tādēļ paredzams, ka pieprasījums pēc kvalitatīviem biomateriāliem ar kaulaudu un locītavu ārstēšanai arvien palielināsies. Biomateriālu izstrādei ir liela nozīme skeleta patoloģiju labošanā un tā funkciju atjaunošanā.

Kalcija fosfāta biomateriāli (keramika, cementi, stikls un stikla keramika) tiek pielietoti dažādu kaulu defektu aizpildīšanai – tādu, kurus radījis patoloģisks kaula zudums vai trauma. Kalcija fosfātu biomateriālu priekšrocība ir to bioaktivitāte – spēja izveidot ciešu kontaktu ar veselīgiem audiem – un, daudzos gadījumos, bionoārdīšanās – materiāla aizstāšana ar veselīgiem audiem laika gaitā [3]. Kalcija fosfāta biomateriāli ir slodzes neizturīgi, tādēļ tos galvenokārt pielieto slodzi nenesošās vietās, īpaši mutes, sejas un žokļu ķirurģijā.

Kalcija fosfāta (un dažu citu kalcija sāļu) cementi ir piesaistījuši daudz pētniecisku aktivitāšu. Atšķirībā no daudziem metāla, polimēru, keramikas un stikla materiāliem, kalcija fosfāta cementiem formu piešķir implantēšanas laikā – tādejādi tiek nodrošināta defekta pilnīga aizpildīšana. Kalcija fosfāta cementi sacietē pēc implantēšanas, ir biosaderīgi un bionoārdāmi.

Kalcija fosfāta cementi viegli piemērojami bioloģiski aktīvu vielu piegādei defekta vietā, jo bioloģiski aktīvās vielas vai tās saturošas kapsulas iespējams pievienot cementam, kamēr tas ir šķidrā stāvoklī (atšķirībā no kalcija fosfāta keramikas).

Neskatoties uz jau paveikto pētniecisko darbu, tiek atzīts, ka būtu jāpalielina cementu mehāniskā izturība, jāoptimizē sacietēšanas

dinamika, jānodrošina sacietēšana cementam nonākot kontaktā ar asinīm, kā arī jāizpēta to bioloģiskās īpašības.

Kalcija fosfāta kaula cementus implantē ķirurģiskās operācijās, tādēļ ir ļoti svarīgi, lai cements būtu sterilizējams un ērti pielietojams – tam būtu vienkārša un ātra sastāvdaļu samaisīšana, injicēšana (ja nepieciešams), laba kohēzija un ātrs sacietēšanas laiks.

Promocijas darbam izvirzītais mērķis

Pēc literatūras analīzes tika noteikts šāds promocijas darba mērķis – izstrādāt kalcija fosfātu kaulu cementu sastāvus ar kontrolējamām īpašībām, ieskaitot sacietēšanas ātrumu, injicējamību, kohēziju.

Promocijas darbam izvirzītie uzdevumi:

- novērtēt iespējas kontrolēti ietekmēt kalcija fosfātu kaulu cementu īpašības, izmantojot tā sastāvu,
- noteikt cementu sastāva ietekmi uz mehānisko izturību, morfoloģiju un sacietējuša cementa fāžu sastāvu,
- novērtēt izstrādāto kalcija fosfāta cementu mijiedarbību ar šūnām un dzīvajiem audiem *in vitro* un *in vivo* testos,
- izvēlēties piemērotākos cementa sastāvus praktiskam pielietojumam.

Promocijas darba zinātniskā nozīme:

- pirmo reizi kompleksi pētītas un apkopotas sakarības starp cementu uz α -trikalcija fosfāta bāzes sastāvu un īpašībām,
- noskaidrota cementa uz α -trikalcija fosfāta bāzes sastāva un struktūras ietekme uz lidokaīna izdalīšanās kinētiku.

Promocijas darba praktiskā nozīme:

- izstrādāta metode kaula cementu uz α -trikalcijs fosfāta bāzes sacietēšanas laika kontrolei izmantojot šķidrās fāzes sastāvu,
- izstrādāts komplekss pasākumu kopums cementu uz α -trikalcijs fosfāta bāzes novērtēšanai.

Promocijas darba novitāte

Pirmo reizi sistemātiski izpētīta un salīdzināta dažādu šķidrās fāzes sastāvu ietekme uz kalcija fosfātu kaulu cementu (uz α -trikalcijs fosfāta bāzes) īpašībām un procesiem cementa sacietēšanas un nobriešanas gaitā, kā rezultātā izstrādāts unikāls kalcija fosfātu kaulu cementu sastāvs.

Aizstāvamā tēze

Kalcija fosfātu kaulu cementiem mainot to šķidrās fāzes sastāvu iespējams kontrolēti modificēt īpašības vēlamajā virzienā.

Darba aprobācija

Par promocijas darba zinātniskajiem sasniegumiem un galvenajiem rezultātiem ziņots 11 starptautiskajās zinātniskajās konferencēs, ir publicētas 4 pilna teksta zinātniskās publikācijas un 10 recenzētas zinātniskās konferenču tēzes, kā arī pieteikts viens Latvijas Republikas patents.

LITERATŪRAS APSKATS

Kalcija fosfāti un kalcija fosfāta cementi plaši pētīti kā biomateriāli kaula reģenerācijai. Kalcija fosfātu cementu klīniskajam pielietojumam ir ļoti svarīgs izmantošanas ērtums, tai skaitā sacietēšanas ātrums, kā arī cementa masas kohēzija. Kalcija fosfātu cementu sacietēšanas procesi sākas tūdaļ pēc cementa sajaukšanas, un cements ir sacietējis pēc dažām minūtēm.

Kalcija fosfātu nogulsņēšanas no ūdens šķīdumiem (kas ir kalcija fosfātu cementu sacietēšanas pamatā) ietekmē divi galvenie parametri – temperatūra un ūdens šķīduma, kurā notiek nogulsņēšanās, sastāvs. Kalcija fosfātu cementu sacietēšanas gaita, savukārt, atkarīga no vairākiem faktoriem – cietās un šķidrās fāzes sastāva, šķidrās un cietās fāzes attiecības, daļiņu lieluma, kā arī no jau minētajiem faktoriem, kas ietekmē kalcija fosfātu nogulsņēšanas.

Kalcija fosfātu kaulu cementu īpašību noteikšanas (piemēram, sacietēšanas laiks, bionoārdīšanās ātrums, kohēzija) procedūras nav standartizētas.

Pastāv vairāku veidu kalcija fosfāta cementi, kuru bionoārdīšanās ātrums būtiski atšķiras. Cementi, kuru sacietēšanas galaprodukts ir stehiometrisks hidroksilapatīts, praktiski nenoārdās vai noārdās ļoti lēni, savukārt cementi, kuru sacietēšanas galaprodukts ir hidroksilapatīts ar kalcija deficītu – ātrāk. Visātrāk noārdās (pat 80% pusgada laikā) cementi, kuru sacietēšanas galaprodukts ir kalcija hidroģēnfosfāta dihidrāts jeb brušīts.

Pieejami vairāku veidu komerciālie kalcija fosfāta cementi, vislielākā interese tiek izrādīta par kalcija fosfāta kaulu cementiem, kuru cementa reakciju galaprodukts ir hidroksilapatīts.

Balstoties uz veikto literatūras apskatu, kā kalcija fosfāta cementa pamata izejviela turpmākajiem eksperimentālajiem pētījumiem tika izvēlēts α -trikalcija fosfāts (α -TCP). Tas ir samērā viegli iegūstams. Ir iespējams nodrošināt kaulu cementa uz α -trikalcija fosfāta bāzes sacietēšanu ar minimālu ķīmisku kairinājumu (atšķirībā no brušīta cementiem). Kalcija fosfāta cementi uz α -trikalcija fosfāta bāzes ir ar vidēju bionoārdīšanās ātrumu, biosaderīgi un osteokonduktīvi.

METODISKĀ DAĻA

α -TCP *sintezēts ar augsttemperatūras metodi* karsējot CaCO_3 un $\text{CaHPO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (kalcija hidroģēnfosfāta dihidrāts jeb minerāls brušīts, DCPD) maisījumu ar molu attiecību 1:2 1300°C (vai 1400°C) temperatūrā. Sintezētais α -TCP pēc tam sagatavots samāļot planetārajās bumbu dzirnavās. Magnija daudzums izejvielās un sintezētajā α -TCP noteikts izmantojot *rentgenstaru fluorescences metodi (XRF)*.

Kā cementa šķidrā fāze izmantoti nātrija fosfātu šķīdumi ar dažādām pH vērtībām un sacietēšanas procesus modificējošām piedevām: citrāta, tartrāta un pirofosfāta joniem.

Izejmateriālu un cementa paraugu kristālisko fāžu sastāva analīze veikta ar *rentgenstaru pulverdifrakcijas metodi (XRD)*, bet morfoloģijas, pētījumi veikti ar *lauka emisijas skenējošo elektronu mikroskopiju (SEM)*.

Cementa paraugos, sagatavojot tos XRD un SEM analīzēm, ja to nobriešanas laiks mazāks par 24 h, cementa sacietēšanas reakcija apturēta izmantojot 2 metodes: suspendējot cementa daļiņas etanolā un izžāvējot 50°C žāvkapī (a) un sasaldējot šķidrajā slāpekļī un izžāvējot pazeminātā spiedienā (b). Cementa paraugu nobriešana notika 37°C fizioloģiskajā šķīdumā.

Sacietēšanas laiks tika noteikts izmantojot modificētu ISO 9917-1:2007 standartā aprakstīto metodi. Tieši virs cementa virsmas novietota 270 g smaga adata 1 mm diametrā un atlaista. Kad uz cementa virsmas pēc adatas pacelšanas nav redzams pilnīgs nospiedums, cements uzskatāms par sacietējušu.

Cementa injicējamība novērtēta salīdzinot pulvera un šķidruma attiecību neinjicētā un injicētā cementa pastā, kā arī nosakot cementa daļu kuru bija iespējams injicēt.

Cementa kohēzija novērtēta ievietojot nesacietējuša cementa masu ar fosfāta joniem buferēta fizioloģiskajā šķīdumā 37°C. Pēc 24 h tika nosvērtas no noteikta cementa virsmas laukuma nokritušās daļiņas, kā arī vizuāli novērtēts to izmērs un daudzums.

Lidokaīna (zāļu viela lokālas anestēzijas nodrošināšanai) izdalīšanās ātrums no cementa matricām noteikts izmantojot *augstas izšķīr spējas šķidruma hromatogrāfiju*.

In vitro pārbaudes veiktas izmantojot MG63-GFP šūnas (pārveidoti cilvēka osteoblasti), novērtēšanas kritēriji – šūnu piestiprināšanās un proliferācija uz cementa virsmas, kā arī šūnu morfoloģija. *In vivo* pārbaudes veiktas implantējot nesacietējušu cementa pastu trušu (*‘Californian’* šķirne) apakšžoklī un augšstilbā. Cementa paraugu bionoārdīšanās novērtēta eksplantējot paraugus pēc trim mēnešiem.

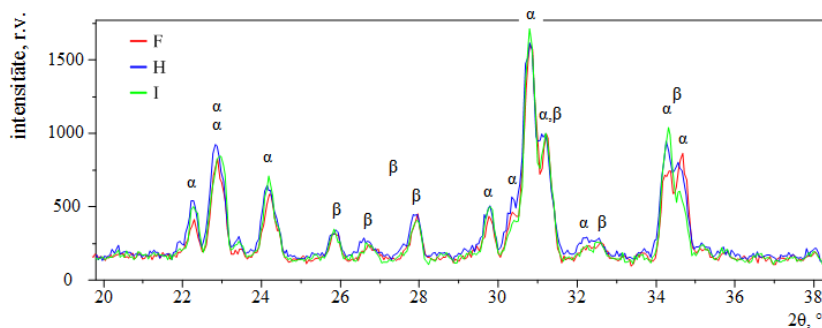
EKSPERIMENTĀLĀ DAĻA

α -Trikalcija fosfāta sintēze

α -TCP ir β -TCP augsttemperatūras forma, pāreja no β -TCP uz α -TCP (pēc literatūras datiem [4]) notiek 1125°C. Ātri atdzesējot α -TCP fāze nepāriet atpakaļ par β -TCP.

Visās sintēzēs α -TCP konstatēts β -TCP (β -trikalcija fosfāta) piemaisījums. Nebija iespējams iegūt pilnīgi tīru α -TCP karsējot līdz 1400°C un strauji atdzesējot, kā arī pilnīgi tīru β -TCP karsējot līdz 1300°C un atdzesējot lēni (kopā ar krāsni).

Izturēšanas laikam (ilgākam par 1 h) temperatūrā, kas augstāka par pārejas no β -TCP uz α -TCP temperatūru, nav izšķirošas nozīmes α -TCP sintēzes satura paaugstināšanai sintēzē (skat. 1. att.).



1. att. Sintēžu F (izturēta 5 h 1300°C), H (izturēta 4 h 1300°C un 1 h 1400°C) un I (izturēta 1 h 1400°C) rentgendifrakcijas ainas (α -TCP apzīmēts ar ' α ', β -TCP ar ' β ')

Dzesēšanas procedūra nav izšķirošs faktors α -TCP saturam sintēzē.

Literatūrā aprakstīts [4, 5], ka magnija klātbūtne paaugstina pārejas no β -TCP uz α -TCP temperatūru.

Magnija piemaisījuma klātbūtnē (saturs lielāks par 0,15%) notiek daļēja pāreja no β -TCP uz α -TCP. Viens no iespējamiem izskaidrojumiem ir magnija izspiešana no α -TCP struktūras, tam veidojoties. Tādejādi atlikušais β -TCP satur vairāk magnija nekā sākotnējā masa un tā pārejai uz α -TCP nepieciešamas vēl augstākas temperatūras nekā 1400°C.

Cementu uz α -trikalcija fosfāta bāzes sacietēšanas gaita

Cementu sacietēšanas laiks ir atkarīgs no sākotnējā šķidrās fāzes pH (skat. 2. att.).

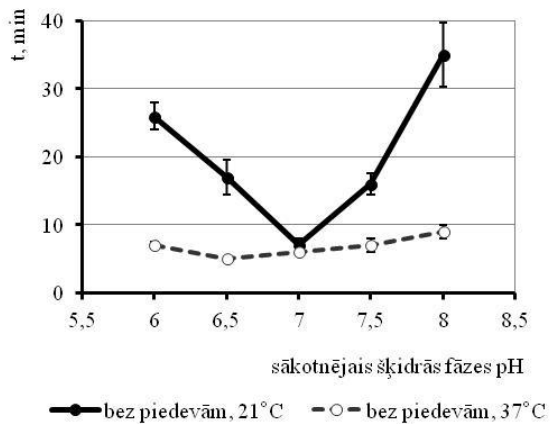
Visātrāk cementa pasta sacietē, ja sākotnējais šķidrās fāzes pH ir tuvu neitrālam. pH palielinoties vai pazeminoties, sacietēšanas laiks palielinās.

Palielinot sacietēšanas temperatūru no istabas līdz cilvēka ķermeņa temperatūrai (no 21°C uz 37°C), sacietēšanas laiks ievērojami samazinās – zem 10 min aplūkotajiem cementiem ar 0,5 M fosfāta jonu koncentrāciju šķidrā fāzē (skat. 2. att.). Reakciju ātrums cementā pieaug paaugstinoties temperatūrai. Tas ir pozitīvs faktors, jo pirms implantēšanas cementa masa būs šķidra/veidojama, bet pēc implantācijas īsā laikā sacietēs.

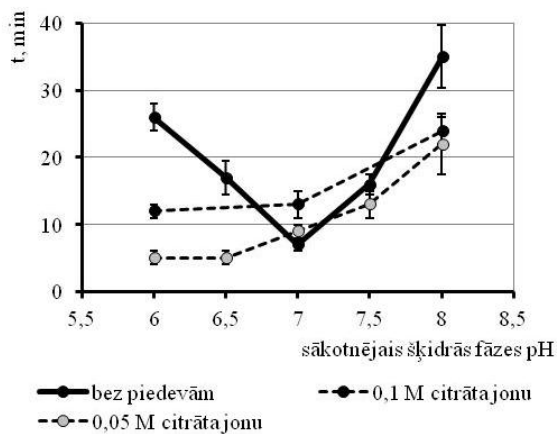
Kalcija fosfātu cementu sacietēšanu modificējošu vielu (turpmāk - piedevu) – citrāta, tartrāta un pirofosfāta jonu – klātbūtne šķidrā fāzē sacietēšanas laiku var gan samazināt, gan palielināt atkarībā no sākotnējā šķidrās fāzes pH, skat. 3. attēlu (citrāta joniem).

Citrāta jonu pievienošana šķidrā fāzei izmaina sacietēšanas laika līknes raksturu. Pēc citrāta jonu pievienošanas ātrākais sacietēšanas laiks ir pie skābām pH vērtībām (6 – 6,5), nevis pie pH 7.

Pēc zinātniskās literatūras datiem [6] pie skābāka pH būtu jānotiek intensīvākai izejvielu šķīšanai, un līdz ar to nogulsnešanai. Dati, kas redzami 3. attēlā, norāda, ka reakcijas ātrums palielinās, ja tiek izmantots skābs sākotnējais šķidrās fāzes pH.



2. att. Sacietēšanas laika atkarība no sākotnējā šķidrās fāzes pH 21°C un 37°C temperatūrā, cietās un šķidrās fāzes attiecība – 1,75 g/ml, šķidrajā fāzē 0,5 M fosfāta jonu



3. att. Sacietēšanas laika atkarība no citrāta jonu piedevām šķidrās fāzes sastāvā un tās pH, 21°C temperatūrā, cietās un šķidrās fāzes attiecība – 1,75 g/ml, šķidrajā fāzē 0,5 M fosfāta jonu

Ja netiek lietotas šķidrās fāzes piedevas, pie skāba sākotnējā šķidrās fāzes pH maisīšanas laikā norisinās salīdzinoši ļoti strauja reakcija (nogulsņējas kalcija hidroģēnfosfāta dihidrāts jeb brušīts, turpmāk DCPD) un traucēta tālāka cementa sacietēšana. Tā rezultātā sacietēšana pie skāba pH (bez citrāta jonu piedevām) ir ilgāka, salīdzinot ar sacietēšanu pie neitrāla pH.

Literatūrā aprakstīts [7], ka citrāta jonu piedevas aizkavē cementu, kuri pēc sacietēšanas sastāv no brušīta, sacietēšanu.

Ja cementa sastāvā ir citrāta jonu piedevas, to samaisot nenotiek DCPD nogulsņēšanās (kā cementā bez citrāta jonu piedevām) un sacietēšanas ātrums lielāks.

Sacietēšanas laika līknes līdzīgas cementiem, kuru sastāvā 0,1 M citrāta jonu vai 0,05 M citrāta jonu. Sacietēšanas laiks (pie vienādām pH vērtībām) ilgāks, ja citrāta jonu daudzums šķidrā fāzē lielāks.

Tartrāta jonu pievienošana neizraisa lielas izmaiņas sacietēšanas laika līknes raksturā (visātrāk sacietē cementi ar sākotnējo šķidrās fāzes pH 7). Tartrāta jonu piedevas palielina sacietēšanas laiku pie visām pH vērtībām.

Pirofosfāta jonu pievienošana paildzina sacietēšanas laiku pie visām aplūkotajām šķidrās fāzes pH vērtībām. Salīdzinoši neliela pirofosfāta jonu koncentrācija bija nepieciešama, lai tai būtu ievērojams iespaids uz sacietēšanas laiku (pirofosfāta jonu koncentrācija 5 – 10 reizes mazāka, salīdzinot ar citrāta jonu piedevu nepieciešamo daudzumu, lai izmainītu sacietēšanas laiku).

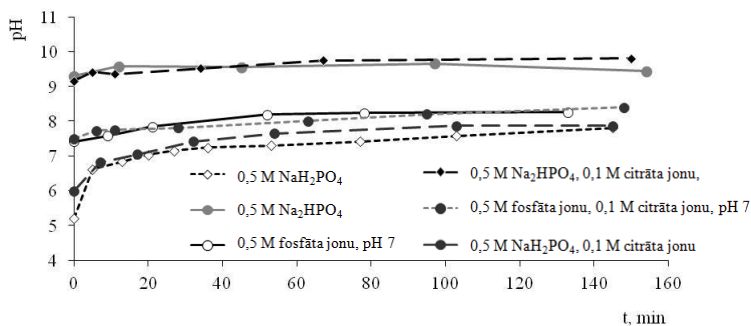
Citrāta jonu piedevas ietekme uz kalcija fosfāta cementiem pētīta detalizētāk, jo tā samazināja sacietēšanas laiku gan pie skābām (pH 6), gan pie bāziskām (pH 8) sākotnējām šķidrās fāzes pH vērtībām.

pH izmaiņas atšķaidītās cementa pastās reakcijas gaitā

Tā kā nebija iespējams tieši izmērīt pH cementā tā sacietēšanas dēļ, tika mērīts atšķaidītu cementa pastu (suspensiju) pH reakcijas gaitā un rezultāti pieņemti par indikatīviem.

Atšķaidītās cementa pastas ar skābu sākuma pH uzrādīja tendenci reakcijām norisinoties tiekties uz nedaudz bāziskām pH vērtībām (pH 7 – 7,5). Pastas ar bāzisku sākuma pH saglabāja šādas pH vērtības arī norisinoties reakcijām (skat. 4. att.).

Citrāta jonu klātbūtne atšķaidītās cementa pastās būtiski neizmaina to pH reakcijas gaitā.



4. att. pH izmaiņas atšķaidītās cementa pastās, 37°C temperatūrā (cementa šķidrās fāzes sastāvs norādīts pirms atšķaidīšanas)

No zinātniskās literatūras zināms [8], ka DCPD nogulsņējas pie pH 2,0 – 6,0, oktaalcija fosfāts (turpmāk OCP) pie pH 5,5 – 7,0, hidroksilapatīts ar kalcija deficītu (turpmāk CDHAp) pie pH 6,5 – 9,5, bet stehiometrisks hidroksilapatīts pie pH 9,5 – 12.

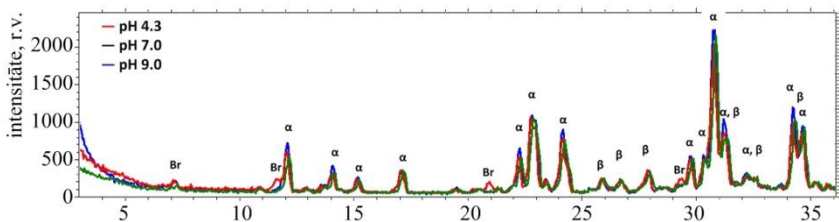
Cementa ar skābu sākotnējo šķidrās fāzes pH strauji kāpj tūlīt pēc cementa masas sajaukšanas. Tādējādi jāsecina, ka sākotnēji var nogulsnēties DCPD. Tālāk, samazinoties fosfāta jonu daudzumam šķīdumā, pH pieaug līdz 7,0 – 7,5 un sākas lēnāka OCP vai CDHAp nogulsnēšanas reakcija.

Jaunu fāžu rašanās cementa masā sacietēšanas un nobriešanas gaitā

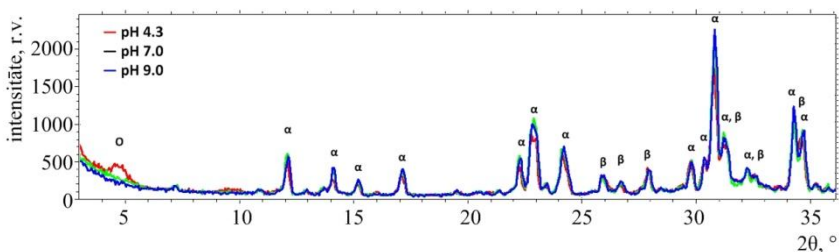
Pirmajās 0,5 h pēc sajaukšanas cementa fāžu sastāvā nav redzamas būtiskas izmaiņas, vienīgi cementa ar skābu sākotnējo pH ($\text{pH} \leq 6$) un bez citrāta jonu piedevas sastāvā kristalizējies neliels daudzums DCPD (skat. 5. att.).

Šajā laikā cementi ar sākotnējo šķidrās fāzes pH no 6 līdz 8 jau sacietējuši (37°C temperatūrā). Jāsecina, ka cementi ir sacietējuši vai nu nogulsnējoties ļoti mazam (nevar detektēt ar XRD) daudzumam kristālisku fāžu.

Pēc 2 h cementu ar skābu sākotnējo šķidrās fāzes pH ($\text{pH} \leq 6$) sastāvā vairs nav DCPD, taču kristalizējies OCP. Cementu ar neitrālu un bāzisku sākotnējo pH kristālisko fāžu sastāvā konstatētas tikai izejvielas (skat. 6. att.).



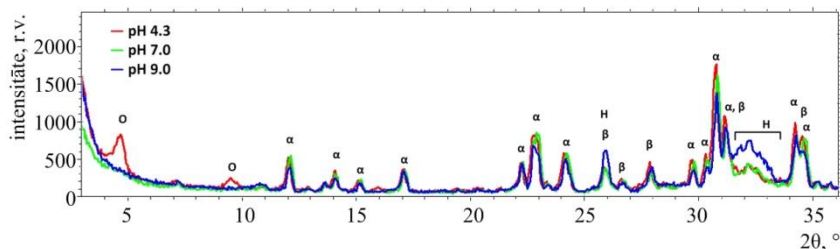
5. att. Cementa masu XRD ainas 0,5 h pēc sajaukšanas, bez sacietēšanu modificējošu jonu piedevām un ar 0,5 M fosfāta joniem šķidrā fāzē (α -TCP apzīmēts ar ' α ', β -TCP ar ' β ', DCPD ar 'Br')



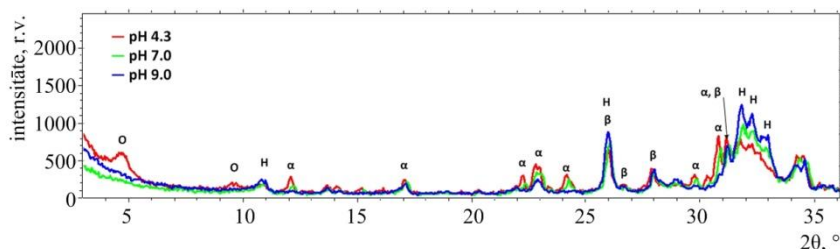
6. att. Cementa masu XRD ainas 2 h pēc sajaukšanas, bez sacietēšanu modificējošu jonu piedevām un ar 0,5 M fosfāta joniem šķidrā fāzē (α -TCP apzīmēts ar ' α ', β -TCP ar ' β ', OCP ar 'O')

Pēc 5 h cementu ar skābu sākotnējo šķidrās fāzes pH ($\text{pH} \leq 6$) OCP daudzums palielinājies. Cementu ar sākotnējo šķidrās fāzes pH 4,3 – 7,0 pie 31 – 34° paaugstinājies fona līmenis, kas norāda uz sīkkristāliska hidroksilapatīta kristalizāciju. Cementu ar bāzisku sākotnējo šķidrās fāzes pH ($\text{pH} \geq 8$) sastāvā kristalizējies sīkkristālisks hidroksilapatīts, uz ko norāda raksturīgā maksimumu grupa pie 31 – 34° un maksimuma pie 25,7° paaugstināšanās (šis hidroksilapatīta maksimums pārklājas ar β -TCP maksimumu), skat. 7. attēlu.

Pēc 24 h cementos ar skābu sākotnējo šķidrās fāzes pH ($\text{pH} \leq 6$) OCP daudzums samazinājies, bet hidroksilapatīta daudzums palielinājies. Hidroksilapatīta daudzums palielinājies arī pārējo cementa paraugu sastāvā. Cementiem ar bāzisku sākotnējo šķidrās fāzes pH pēc 24 h izraģējis vairāk izejvielas, nekā cementiem ar skābu un neitrālu sākotnējo šķidrās fāzes pH (skat. 8. att.).



7. att. Cementa masu XRD ainas 5 h pēc sajaukšanas, bez sacietēšanu modificējošu jonu piedevām un ar 0,5 M fosfāta joniem šķidrājā fāzē (α -TCP apzīmēts ar ' α ', β -TCP ar ' β ', OCP ar ' O ', CDHAp ar ' H ')

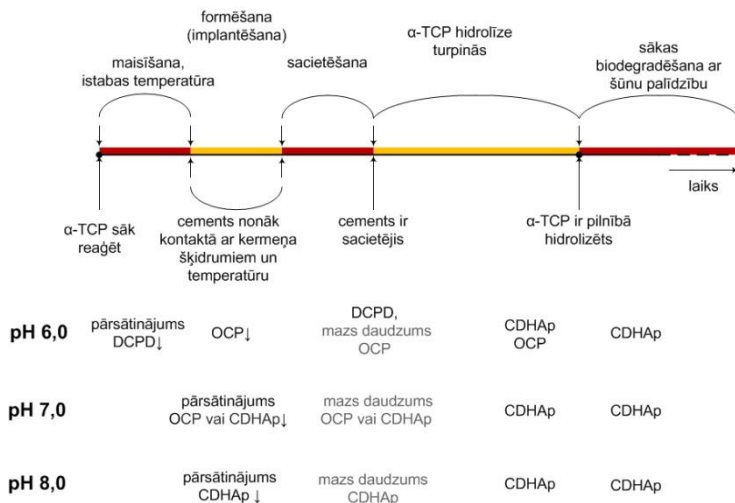


8. att. Cementa masu XRD ainas 24 h pēc sajaukšanas, bez sacietēšanu modificējošu jonu piedevām un ar 0,5 M fosfāta joniem šķidrājā fāzē (α -TCP apzīmēts ar ' α ', β -TCP ar ' β ', CDHAp ar ' H ')

Cementus bez šķidrās fāzes piedevām var iedalīt 3 grupās: skābākajos (sākotnējais šķidrās fāzes $\text{pH} \leq 6$), kurās kristalizējas gan DCPD, gan OCP, kas vēlāk pārkristalizējas par nestehiometrisku hidroksilapatītu (CDHAp), neitrālajos (sākotnējais šķidrās fāzes $\text{pH} = 7$), kurā nekristalizējas ar XRD konstatējams daudzums OCP, bet kurā CDHAp kristalizācija sākas vienlaikus ar skābākajiem cementiem, un bāziskajos (sākotnējais šķidrās fāzes $\text{pH} \geq 8$), kurās CDHAp kristalizācija un izejvielas hidrolīze notiek visstraujāk. Šādu iedalījumu apstiprina XRD analīze. Cementiem ar sākotnējo šķidrās fāzes pH 4,3 un 6,0 XRD ainas savstarpēji praktiski neatšķiras, tāpat arī cementiem ar sākotnējo šķidrās fāzes pH 8,0 un 9,0. Cementiem ar sākotnējo šķidrās fāzes pH 7,0 ir vidējs daudzums CDHAp un izejvielas (α -TCP) salīdzinoši ar skābākajiem un bāziskākajiem cementiem.

XRD analīze arī parāda, ka citrāta jonu klātbūtne pie skāba sākotnējā šķidrās fāzes pH, novērš DCPD kristalizāciju reakcijas sākumposmā, taču OCP kristalizāciju un tālāko reakcijas gaitu neietekmē. Cementos ar neitrālu un bāzisku sākotnējo šķidrās fāzes pH, citrāta jonu klātbūtne aizkavē CDHAp kristalizāciju.

9. att. redzama shēma, kas apkopo informāciju par procesiem cementos sacietēšanu modificējošu jonu piedevām un kristāliskās fāzes, kas nogulsnējas to laikā.



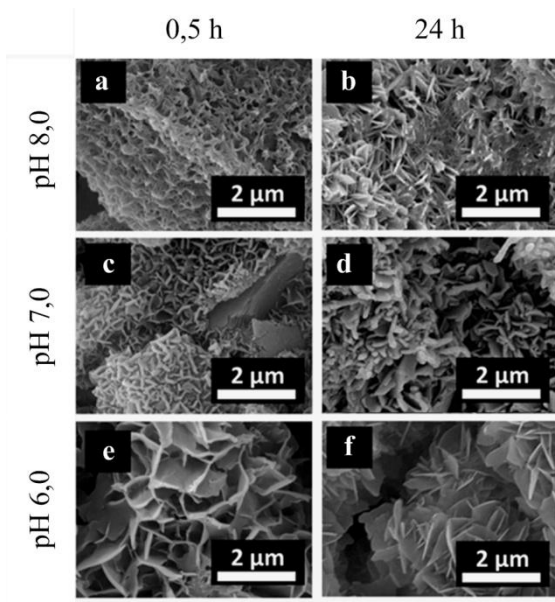
9. att. Procesi cementos bez citrāta jonu piedevas un fāzes, kas nogulsnējas/ir nogulsnējušas to laikā

Sākotnējais šķidrās fāzes pH un dažādu piedevu klātbūtne ietekmē cementa mikrostruktūru, skat. 10. un 11. attēlu. Visos gadījumos kristāli, kas nogulsnējušies cementa pastās ar bāzisku vai neitrālu sākotnējo šķidrās fāzes pH, ir mazāki salīdzinot ar cementiem, kuriem skābs sākotnējais šķidrās fāzes pH. Cementiem ar skābu sākotnējo šķidrās fāzes pH un bez citrāta jonu piedevas nogulsnējušies plāni plākšņveida kristāli, kas raksturīgi OCP.

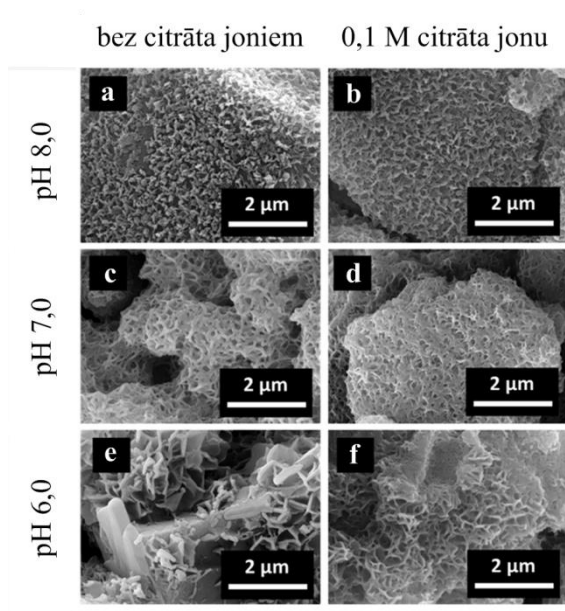
0,5 h vecu paraugu XRD ainās nav konstatējamas jaunas kristāliskas fāzes, ja parauga sākotnējais šķidrās fāzes pH bāzisks vai neitrāls, bet cementu, kuru sākotnējais šķidrās fāzes pH skābs, XRD ainās redzami DCPD raksturīgie maksimumi. Taču 0,5 h vecu paraugu SEM attēlos redzami OCP un CDHAp

raksturīgi kristāli (skat. 10. att. un 11. att.). Var secināt, ka pēc 0,5 h jaunizveidojušos kristālu ir pārāk maz, lai tos detektētu izmantojot XRD analīzi.

Citrāta jonu klātbūtne būtiski neietekmē cementu, kuru šķidrās fāzes sākotnējais $\text{pH} \geq 7$, kristālu morfoloģiju. Ja cementu šķidrās fāzes pH skābs, citrāta jonu klātbūtnē novērojami mazāki kristāli nekā bez citrāta jonu klātbūtnes (skat. 11. att.).



10. att. Cementu paraugu ar dažādām sākotnējām šķidrās fāzes pH vērtībām SEM attēli



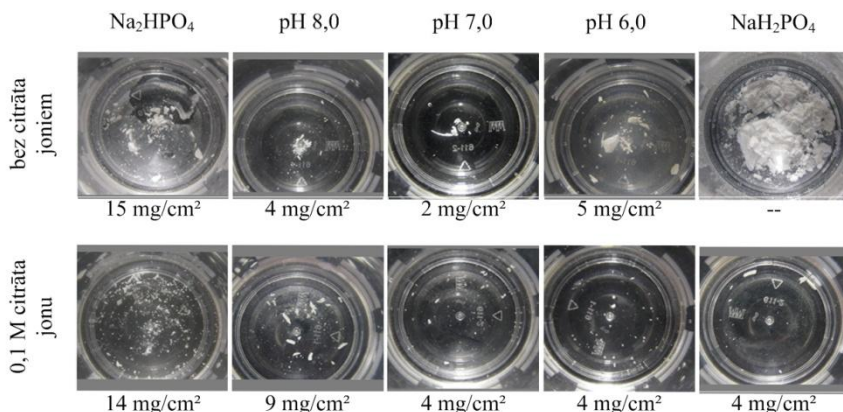
11. att. Cementa paraugu (0,5 h pēc pastas sajaukšanas) ar dažādu sākotnējo šķidrās fāzes pH un citrāta joniem šķidrājā fāzē SEM attēli

Cementa uz α -trikalcija fosfāta bāzes pastas kohēzija un injicējamība

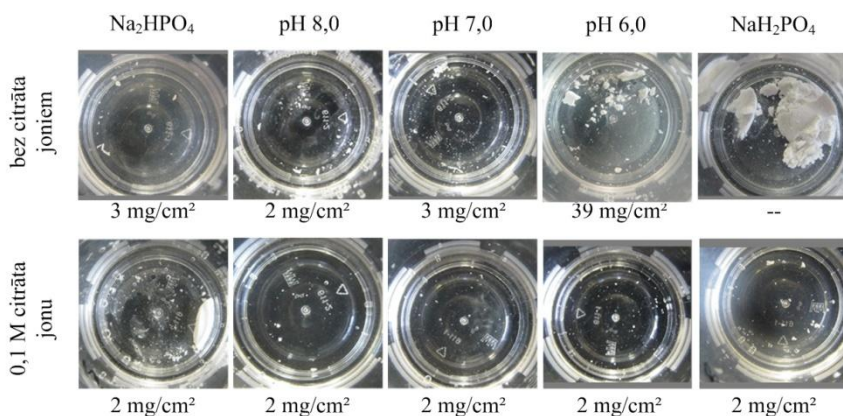
Svarīgas cementa kā implantējamas pastas īpašības ir viskozitāte, kohēzija un injicējamība. Cementa pasta sacietē dažu minūšu laikā – cementa pastas īpašības šajā laikā strauji izmainās.

Vispārīgā gadījumā novērojams, ka no cementa pastām, kuru sacietēšanas laiks ir īss (sacietēšanas laiks 21°C temperatūrā mazāks par 40 min) ir labāka kohēzija nekā cementiem ar garāku sacietēšanas laiku. Arī citi faktori, kas nosaka sacietēšanas laiku (piemēram, fosfāta jonu koncentrācija, cietās un šķidrās fāzes attiecība), ne tikai šķidrās fāzes sākotnējais pH, ietekmē kohēziju.

12. att. un 13. att. redzami kohēzijas pārbaudes vizuālie rezultāti – no cementa virsmas ar noteiktu laukumu atdalījušās daļiņas (traukā ar fizioloģisko šķīdumu, 37°C, kurā ievietota cementa pasta) un atbilstošais atdalījušos daļiņu svars uz cementa laukuma vienību.



12. att. Kohēzijas novērtēšanas eksperimentu attēli – redzamas no cementa paraugiem atdalījušās daļiņas (P/Š – 1,75 g/ml, šķidrā fāzē 0,5 M fosfāta jonu)



13. att. Kohēzijas novērtēšanas eksperimentu attēli – redzamas no cementa paraugiem atdalījušās daļiņas (P/Š – 2,00 g/ml, šķidrā fāzē 0,5 M fosfāta jonu)

Redzams, ka cementiem ar P/Š 1,75 g/ml vislabākā kohēzija ir paraugam ar sākotnējo šķidrās fāzes pH 7 un bez citrāta jonu piedevas – attēlā nav redzamas sīkas pulverveida daļiņas kā citiem cementiem un kopējais

atdalījušos daļiņu svars ir 2 mg/cm^2 . Šis cementa sastāvs sacietē visātrāk no aplūkotajiem.

Redzams, ka citrāta jonu piedeva uzlabo kohēziju cementiem ar skābu sākotnējo šķidrās fāzes pH ($\text{pH} \leq 6$) un P/Š $1,75 \text{ g/ml}$. Tas izskaidrojams ar to, ka citrāta jonu klātbūtne cementos ar skābu sākotnējo šķidrās fāzes pH samazina sacietēšanas laiku.

P/Š palielināšana no $1,75$ līdz $2,00 \text{ g/ml}$ uzlabo kohēziju visiem cementa sastāviem, kuru sastāvā citrāta joni, kā arī cementiem, kuru sākotnējais šķidrās fāzes $\text{pH} \geq 8$ (skat. 12. att. un 13. att.).

Kohēzija neuzlabojās palielinot P/Š no $1,75$ līdz $2,00 \text{ g/ml}$ cementa pastai ar sākotnējo šķidrās fāzes pH 6 . Praktiski tika novērots, ka pastas ar P/Š konsistence ļoti bieža, drupana.

Šķidrā fāze ar salīdzinoši augstu fosfāta jonu koncentrāciju ($0,5 \text{ M}$) un šķidrās fāzes pH maiņa, kā arī citrāta jonu piedevu lietošana ir praktiskas metodes cementa sacietēšanas laika regulēšanai un kohēzijas uzlabošanai. Šīs metodes ļauj viegli manipulēt ar sacietēšanas laiku un izmantot praksē cementus ar zemu P/Š, kas pirms sacietēšanas ir šķidrās, plūstošas pastas (līdz ar to var tikt piemērotas injicēšanai).

Bija sagaidāms, ka cementa pastas injicējamība būs augstāka tiem cementiem, kas sacietē lēni, un, kuriem ir salīdzinoši sliktāka kohēzija. Šī hipotēze apstiprinājās daļēji. Injicējamības novērtējums kopā ar kohēzijas novērtējumu apkopots 1. tabulā. Cementiem ar P/Š $1,75 \text{ g/ml}$ injicējamība noteikta sastāviem ar sākotnējo šķidrās fāzes pH 6 , pH 7 un pH 8 . Cementiem ar P/Š $2,00 \text{ g/ml}$ injicējamība noteikta tiem sastāviem, kas uzrādīja labus rezultātus pie P/Š $1,75 \text{ g/ml}$, kā arī dažiem citiem izvēlētiem sastāviem.

Tabulas 1. iedaļas uzskatāmības labad iekrāsotas. Rezultāti, kas ir pietiekami nevēlami, lai cementu nevarētu izmantot praktiski, iekrāsoti sārti, salīdzinoši labi rezultāti iekrāsoti gaiši dzeltenā, bet salīdzinoši vislabākie rezultāti zaļā krāsā.

Cementa pastas injicējamība atkarīga gan no sākotnējā šķidrās fāzes pH, gan no cietās un šķidrās fāzes attiecības, kā arī no citrāta jonu klātbūtnes cementa pastā. Šie lielumi nosaka arī cementa sacietēšanas laiku.

Dažas cementa pastas ar P/Š $2,00 \text{ g/ml}$ (Nr. 9. un 10.) praktiski nav pielietojamas implantējot ar minimāli invazīvu paņēmienu, jo injicējot notiek cietās un šķidrās fāzes separācija (no šļirces ekstrudētajā pastā palielinās šķidrās fāzes daudzums).

1. tabula

Kalcija fosfātu kaulu cementu uz α -TCP bāzes injicējamība un kohēzija¹

Nr.	Šķidrās fāzes sastāvs	Sākuma P/Š, g/ml	Injicētais P/Š, g/ml	Injicētā pasta, %	Kohēzija ² , (mg/cm ²)
1.	pH 6	1,75	1,62 ± 0,03	82 ± 5	++ 5
2.	pH 7	1,75	1,67 ± 0,05	97 ± 2	+++ 2
3.	pH 8	1,75	1,73 ± 0,01	98 ± 1	++ 4
4.	pH 6, 0,1 M citrāta jonu	1,75	1,55 ± 0,06	82 ± 4	++ 4
5.	pH 7, 0,1 M citrāta jonu	1,75	1,40 ± 0,05	37 ± 8	++ 4
6.	pH 8, 0,1 M citrāta jonu	1,75	1,66 ± 0,03	98 ± 1	++ 9
7.	pH 7	2,00	--	< 10	++ 3
8.	pH 8	2,00	1,95 ± 0,02	89 ± 4	++ 2
9.	0,5 M NaH ₂ PO ₄ , 0,1 M nātrija citrāta	2,00	1,87 ± 0,03	63 ± 5	++ 2
10.	pH 8, 0,1 M citrāta jonu	2,00	1,86 ± 0,04	67 ± 5	++ 2
11.	0,5 M Na ₂ HPO ₄ , 0,1 M nātrija citrāta	2,00	1,95 ± 0,02	91 ± 2	++ 2

² – visos gadījumos šķidrā fāze satur 0,5 M fosfāta jonu¹ – kohēzija novērtēta arī vizuāli (+++ - ļoti laba kohēzija, ++ - vidēja kohēzija, + - izjūk)

Labā injicējamība ir cementiem ar P/Š 1,75 g/ml un ar bāzisku sākotnējo šķidrās fāzes pH (Nr. 3. un 6.). Šiem cementiem citrāta jonu klātbūtne šķidrā fāzē injicējamību nepasliktina. Palielinot P/Š līdz 2,00 g/ml, cements ar sākotnējo šķidrās fāzes pH 8 bez citrāta jonu piedevas saglabā injicējamību, bet cements ar citrāta jonu piedevu ne.

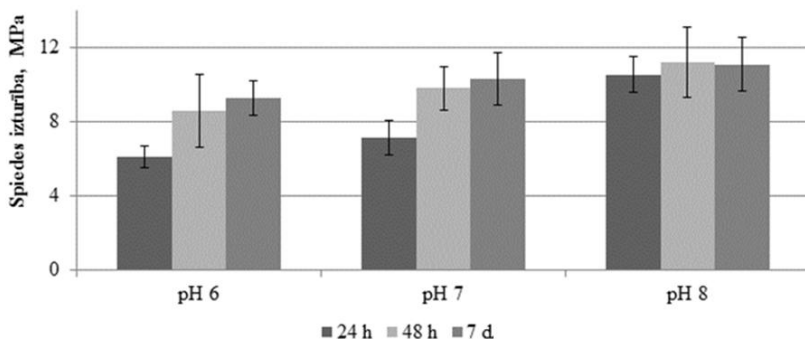
Cementam ar Nr. 2. klātbūtnes salīdzinoši labas īpašības, taču nav iespējams injicēt lielākus (vairāk nekā 2 g cementa cietās fāzes) cementa Nr. 2. daudzumus, jo tas injicējot sacietē šīrcē.

Vislabāko injicējamību uzrāda cementu sastāvi Nr. 2., 3., 6., 8. un 11. To sākotnējais šķidrās fāzes pH bāzisks (izņemot cementu Nr. 2.).

Cementiem ar skābu sākotnējo šķidrās fāzes pH (Nr. 1., 4., 9.) injicējamība nerasniedz 90%. Maisot cementa pastu tika novērots, ka cementiem ar skābu sākotnējo šķidrās fāzes pH maisīšanas laikā pasta biezāka nekā cementiem ar bāzisku sākotnējo šķidrās fāzes pH. Tas izskaidrojams ar DCPD nogulsnešanos cementa samaisīšanas un formēšanas laikā.

Cementa uz α -trikalcija fosfāta bāzes spiedes izturība

Cementu sākotnējais šķidrās fāzes pH ietekmē to spiedes izturību, skat. 14. attēlu. Palielinoties cementa šķidrās fāzes pH, palielinās cementa mehāniskā izturība.



14. att. Sākotnējā šķidrās fāzes pH un cementa nobriešanas laika iespaids uz cementa spiedes izturību

Cements ar bāzisku šķidrās fāzes pH (8) sasniedz savu maksimālo izturību ātrāk nekā cementi ar skābāku šķidrās fāzes pH. Pēc pirmajām 24 h cementa paraugu ar sākotnējo šķidrās fāzes pH 6, mehāniskā izturība ir 6,1 MPa, bet ar pH 8 – 10,6 MPa. Pēc 7 diennaktīm cementa ar sākotnējo šķidrās fāzes pH 6, mehāniskā izturība ir 9,3 MPa, bet ar pH 8 – 11,1 MPa, skat. 14. attēlu.

Šīm atšķirībām (starp cementiem ar dažādu sākotnējo šķidrās fāzes pH) par iemeslu var būt gan α -TCP ātrāka hidrolīze cementos ar bāzisku sākotnējo šķidrās fāzes pH, gan tas, ka pie palielinot sākotnējo šķidrās fāzes pH, cementa pasta ir mazāk viskoza. Cementa mazāka viskozitāte var nodrošināt to,

ka formējot cementā ir mazāk poru un citu defektu, jo cementa masa labāk plūst.

Medikamentozī modificēti kalcija fosfāta cementi

Pēc biomateriāla implantācijas, pacientam sāpju avots ir audu ievainojums, arī implanta ievietošanas vietā. Tādēļ lokāli anestezējoša līdzekļa izdalīšanās no implanta ir noderīga. Šajā darba sadaļā pētīta lokāli anestezējošas zāļu vielas – lidokaīna (lidokaīna hidrohlorīda monohidrāta formā) – kontrolētas izdalīšanas iespējas no kalcija fosfāta kaulu cementiem.

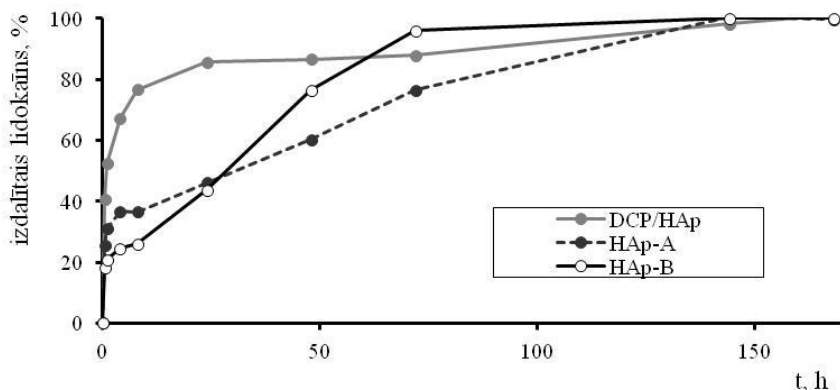
Tika noteikta lidokaīna izdalīšanās kinētika no 3 veidu cementiem:

- ‘HAp-A’: cietā fāze – α -TCP, šķidrā fāze – 0,5 M Na_2HPO_4 , sacietējot nogulsņējas CDHAp,
- ‘HAp-B’: cietā fāze – α -TCP, šķidrā fāze – 0,5 M NaH_2PO_4 , sacietējot nogulsņējas CDHAp,
- ‘HAp/DCP’: cietā fāze – α -TCP (pārākumā) un $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, šķidrā fāze – 2 M nātrija citrāta šķīdums, sacietējot nogulsņējas kalcija hidroģēnfosfāts, kas pēc tam pārkristalizējas par CDHAp.

Lidokaīna pievienošana paātrināja HAp-A un HAp-B cementu sacietēšanu (no vairāk nekā 1 h bez lidokaīna, līdz 8 min HAp-A paraugam un 29 min HAp-B paraugam).

Lidokaīna izdalīšanās ātrums no cementa paraugiem ir atkarīgs no cementa sastāva (skat. 15. att.). No cementiem ar skābāku raksturu sākotnējās straujās izdales laikā izdalās vairāk lidokaīna. Tas var būt saistāms gan ar cementa pH (lidokaīna šķīdība palielinās, ja pH pazeminās), gan ar atšķirīgu kristālu morfoloģiju cementos. Izdalītā lidokaīna daudzums pietiekams, lai lokāli remdētu sāpes, un tā izdalītais daudzums nepārsniedz pieļaujamās normas.

Sākotnējās straujās lidokaīna izdalīšanās beigas saistāmas ar cementa poru aizpildīšanos ar jaunajiem kristāliem, kas kristalizējas tieši pirmo stundu laikā. Pirmo stundu laikā vairāk un smalkāki kristāli rodas HAp-B un HAp-A cementa paraugiem nekā HAp/DCP paraugiem.



15. att. Lidokaīna izdalīšanās no kalcija fosfāta cementa paraugiem, kas satur 30 mg LidHCl uz 0,7 g cietās fāzes.

In vitro un in vivo pārbaudes

In vitro pārbaudēs kultivēšanas laikā šūnas piestiprinājās uz visiem paraugiem. Ar MTT testa palīdzību noteikts cik daudz dzīvu šūnu (salīdzinot ar kontroli) atrodas uz paraugu virsmas pēc 72 h inkubācijas.

Kaut gan šūnas vismaz nelielā daudzumā piestiprinās pie visiem pētītajiem sastāviem, tomēr ievērojami labāk tās piestiprinās pie cementa paraugiem, kuru sākotnējais šķidrās fāzes pH 7. Citrāta jonu klātbūtne pie sākotnējā šķidrās fāzes pH 7 samazina piestiprinājušos šūnu daudzumu. Salīdzinoši pie cementa paraugiem, kuru sākotnējais šķidrās fāzes pH skābs vai bāzisks, piestiprinās daudz mazāk šūnu.

In vivo pārbaudēs noskaidrots, ka pēc trīs mēnešu implantācijas truša kaulaudos, visi pārbaudītie cementa veidi (cietā fāze α -TCP, sākotnējais šķidrās fāzes pH no 6 līdz 8, bez citrāta jonu piedevas, kā arī viens cementa sastāvs ar sākotnējo šķidrās fāzes pH 7 un citrāta jonu piedevu) bija gandrīz pilnībā bionārdīti un defekta vieta sadzījusi un aizpildīta ar veselīgiem kaulaudiem.

SECINĀJUMI

1. Mainot cementa šķidrās fāzes pH, mainās cementu uz α -trikalcija fosfāta bāzes sacietēšanas ātrums:
 - a) ja netiek lietota citrāta jonu piedeva, cements visātrāk sacietē pie šķidrās fāzes pH 7, sacietēšanas laiks ir 5 – 7 min,
 - b) ja netiek lietota citrāta jonu piedeva, sacietēšanas laiku var palielināt par 5-20 min pazeminot vai palielinot šķidrās fāzes pH līdz, attiecīgi, 6 un 8,
 - c) ja tiek lietota citrāta jonu piedeva, visātrākais sacietēšanas laiks ir pie šķidrās fāzes pH 6 un sacietēšanas laiks ir ilgāks, ja šķidrās fāzes pH ir bāziskāks.
2. Cementa pastas kohēzija ir saistīta ar cementa sacietēšanas laiku. Vislabākā kohēzija novērojama paraugiem ar īsāko sacietēšanas laiku un bez citrāta jonu piedevas.
3. Sākotnējais šķidrās fāzes pH ietekmē sacietējušā cementa fāžu sastāvu, morfoloģiju un procesus nogatavināšanas laikā. Visātrākā (24 h laikā) α -trikalcija fosfāta hidrolīze notiek, ja sākotnējais šķidrās fāzes pH ir 8 – 9.
4. Lidokaīna izdalīšanās no cementa, kuram sacietējot sākotnēji veidojas hidroksilapatīts ar kalcija deficītu ir lēnāka, nekā no cementa, kuram sacietējot sākotnēji veidojas kalcija hidroģēnfosfāta dihidrāts (brušīts).
5. Cementi uz α -trikalcija fosfāta bāzes ar sākotnējo šķidrās fāzes pH 7 un bez citrāta jonu piedevas šķidrajā fāzē, uzrāda vislabāko biosaderību ar MG63-GFP šūnu līniju.
6. Cementa implantēšanai pastas veidā vispiemērotākais ir cements ar sākotnējo šķidrās fāzes pH 7 bez citrāta jonu piedevas.
7. Cementa implantēšanai ar minimāli invazīvu paņēmieni (injicējot) vispiemērotākais ir cements ar sākotnējo šķidrās fāzes pH 8 (ar vai bez citrāta jonu piedevas).

IZMANTOTĀS LITERATŪRAS SARAKSTS

1. Bone-Joint Research Group (The Bone and Joint Decade): Global Key Messages / Internets. - <http://www.boneandjointdecade.org/default.aspx?contId=230>
2. Project „The Burden of Musculoskeletal Diseases in the United States „ / Internets. - <http://www.boneandjointburden.org/>
3. Kokubo T., ed. Bioceramics and their clinical applications. - Boca Raton: Woodhead Publishing, 2008. - 784 p.
4. Cicek G., Ayse E., Caner A. Alpha-tricalcium phosphate (α-TCP): solid state synthesis from different calcium precursors and the hydraulic reactivity// Journal of Materials. - 2011. - Nr.10. - 809.-817. pp.
5. Lee D., Kumta P.N. Chemical synthesis and characterization of magnesium substituted amorphous calcium phosphate (MG-ACP)// Materials Science and Engineering: C. - 2010. - Nr.30. - 1313.-1317. pp.
6. Chow L.C., Eanes E.D., eds. Octacalcium phosphate. - Basel: Karger Publishing, 2001. - 168 p.
7. Barralet J. E., Grover L. M., Gbureck U. Ionic modification of calcium phosphate cement viscosity. Part II: hypodermic injection and strength improvement of brushite cement// Biomaterials. - 2004. - Nr.25. - 2197.-2203. pp.
8. Dorozhkin S.V. Calcium orthophosphates// Journal of Materials Science. - 2007. - Nr.42. - 1061.-1095. pp.

PUBLIKĀCIJU SARAKSTS

Pilna teksta zinātniskās publikācijas:

1. Irbe Z., Loča D., Vempere D., Bērziņa-Cimdiņa L. Controlled release of local anesthetic from calcium phosphate bone cements // Materials Science and Engineering C. - 2012. - Nr.32. - 1690.-1694. lpp
2. Irbe Z., Vecbiškēna L., Bērziņa-Cimdiņa L. Setting Properties of Brushite and Hydroxyapatite Compound Cements // Advanced Materials Research. - 2011. - Nr.222. - 239.-242. lpp
3. Šalma K., Irbe Z., Jakovļevs D., Borodajenko N., Bērziņa-Cimdiņa L. Comparison of biphasic calcium phosphate bioceramics fabricated using different techniques // Advanced Materials Research. - 2011. - Nr.222. - 255.-258. lpp.
4. Irbe Z., Vecbiškēna L., Loča D., Bērziņa-Cimdiņa L. Optimization of Alpha-Tricalcium Phosphate Cement Setting // ECerS 2011: Abstracts & Proceedings, - Stockholm: European Ceramic Society, 2011. - 1.-4. lpp

Recenzētas zinātniskās konferenču tēzes:

5. Irbe Z., Bērziņa-Cimdiņa L., Ločs J. Changes in phase composition and mechanical strength during aging of calcium phosphate cements// Transactions of 9th World Biomaterials Congress (WBC). - Ķīna: Chengdu, 2012. - 1.-1. lpp.
6. Irbe Z., Borodajenko N., Ločs J. *u.c.* - Tricalcium phosphate hydration to calcium deficient hydroxyapatite in calcium phosphate cements// European Cells and Materials. - 2012. - Nr.23. - 43.-43. lpp.
7. Irbe Z., Vecbiškēna L., Bērziņa-Cimdiņa L. *u.c.* Evolution of Compressive Strength of A-Tricalcium Phosphate Bone Cement// Abstracts of the Riga Technical University 52nd International Scientific Conference. - Rīga: RTU, 2011. - 96.-96. lpp.
8. Irbe Z., Loča D., Gulbis J. *u.c.* Antibiotic-loaded Calcium Phosphate Cement/Biodegradable Polymer Composites for Bone Repair// Euro

BioMat 2011: Conference Programme. Jena: Deutsche Gesellschaft für Materialkunde e.V., 2011. - 1.-1. lpp.

9. Irbe Z., Loča D., Vecbiškēna L. *u.c.* Structural Characterization of Poly(lactic Acid) and Calcium Phosphate Composite Cements// Materials of the XIX-th International Baltic Conference Materials Engineering & BALTTTRIB. - Rīga: RTU Institute of Inorganic Chemistry, 2010. -7.-7. lpp.
10. Irbe Z., Vecbiškēna L., Borodajenko N. *u.c.* Comparison of Additives to Modify Setting Time of α - and β -Tricalcium Phosphate Cements// Proceedings of 23rd European Conference on Biomaterials in CD-ROM. - Tampere: Finnish Society for Biomaterials, 2010. - 1.-1. lpp.
11. Irbe Z., Vecbiškēna L., Bērziņa-Cimdiņa L. Control of Setting Time of α -Tricalcium Phosphate Bone Cements Using Liquid Phase Additives// The Summit of European Orthopaedic Research: The Conference of the European Orthopaedic Research Society. - Davosa: EORS, 2010. - P-0016.-P-0016. lpp.
12. Irbe Z., Vecbiškēna L., Bērziņa-Cimdiņa L. Modification of Setting Properties of α -Tricalcium Phosphate Cements// Book of Abstracts: Functional Materials and Nanotechnologies, FM&NT-2010. - Rīga: LU CFI, 2010. - 59.-59. lpp.
13. Vecbiškēna L., Irbe Z., Bērziņa-Cimdiņa L. *u.c.* Characterization of Bone Graft Substitutes Prepared by Transformation of β -Tricalcium Phosphate to Hydroxyapatite in Aqueous Environment// European Cells and Materials. - 2010. - Nr.20S3. -263.-263. lpp.
14. Irbe Z., Bērziņa-Cimdiņa L., Vecbiškēna L. Mechanically Activated Calcium Phosphate Cements// Stomatologija, Baltic Dental and Maxillofacial Journal. - 2009. - Nr.6. - 36.-36. lpp.

Iesniegts Latvijas Republikas patents:

15. Prioritātes Nr. P1281, pieteikts 18.05.2012., Kalcija fosfātu kaulu cements un tā pagatavošanas paņēmieni. Autori: Z. Irbe, L. Bērziņa-Cimdiņa, J. Ločs, D. Loča.

KONFERENČU SARAKSTS

1. Irbe Z., Bērziņa-Cimdiņa L., Ločs J. Changes in phase composition and mechanical strength during aging of calcium phosphate cements, 9th World Biomaterials Congress, 2012. gada 1. – 5. jūnijs, Ķīna, Chengdu. Stenda referāts.
2. Irbe Z., Borodajenko N., Ločs J., Bērziņa-Cimdiņa L. α -Tricalcium phosphate hydration to calcium deficient hydroxyapatite in calcium phosphate cements, Scandinavian Society for Biomaterials 5th Annual Meeting, 2012. gada 8. – 9. maijs, Uppsala, Zviedrija. Stenda referāts.
3. Irbe Z., Loča D., Gulbis J., Romančikova N., Bērziņa-Cimdiņa L., Vempere D. Antibiotic-loaded Calcium Phosphate Cement/Biodegradable Polymer Composites for Bone Repair, Symposium Euro BioMat 2011, 2011. gada 13. – 14. aprīlī, Jēna, Vācija. Mutiskais referāts.
4. Irbe Z., Vecbiškēna L., Loča D., Bērziņa-Cimdiņa L. Optimization of alpha-tricalcium phosphate cement setting, ECerS XII: 12th Conference of the European Ceramic Society, 2011. gada 19. - 23. jūnijā, Stokholma, Zviedrija. Mutiskais referāts.
5. Irbe Z., Vecbiškēna L., Vempere D., Bērziņa-Cimdiņa L. Cell adhesion behavior on α -tricalcium phosphate bone cements,. ESF-EMBO Symposium Biological Surfaces and Interfaces, 2011. gada 26. jūnijā – 1. jūlijā, Sant Feliu de Guixols, Spānija. Stenda referāts.
6. Irbe Z., Loča D., Vecbiškēna L., Mežmale L., Bērziņa-Cimdiņa L. Structural Characterization of polylactic Acid and Calcium Phosphate Composite Cements, XIX-th International Baltic Conference, Materials Engineering & BALTRIB 2010, 2010. gada 28.-29. oktobrī, Rīga, Latvija. Mutiskais referāts.
7. Irbe Z., Vecbiškēna L., Borodajenko N., Bērziņa-Cimdiņa L. Comparison of Additives to Modify Setting Time of α - and β -Tricalcium Phosphate Cements, 23rd European Conference on Biomaterials, 2010. gada 11.-15. Septembrī, Tampere, Somija. Stenda referāts.

8. Irbe Z., Vecbiškēna L., Bērziņa-Cimdiņa L. Setting Properties of Brushite and Hydroxyapatite Compound Cements , INTER ACADEMIA 2010: The 9th International Conference on Global Research and Education, 2010. gada 9.-12. augusts, Latvija, Rīga. Stenda referāts.
9. Irbe Z., Vecbiškēna L., Bērziņa-Cimdiņa L. Control of Setting Time of α -Tricalcium Phosphate Bone Cements Using Liquid Phase Additives, The Summit of European Orthopaedic Research: The Conference of the European Orthopaedic Research Society, 2010. gada 30. Jūnijs - 2. jūlijs, Šveice, Davosa. Stenda referāts.
10. Irbe Z., Vecbiškēna L., Bērziņa-Cimdiņa L. Modification of Setting Properties of α -Tricalcium Phosphate Cements, Functional Materials and Nanotechnologies, FM&NT-2010, 2010. gada 16.-19. marts, Latvija, Rīga. Mutiskais referāts.
11. Irbe Z., Vecbiškēna L., Borodajenko N., Bērziņa-Cimdiņa L. α -Trikalcijs fosfāta/kalcija dihidrogēnfosfāta monohidrāta kaulu cementu izstrāde, RTU 51. Starptautiskā zinātniskā konference, 2010. gada 12.-15. oktobris, Latvija, Rīga. Mutiskais referāts.