



Metody wytwarzania implantów z hydroksyapatytu

S. Drużdż^a, J. Mikuła^b

^a Studentka Politechniki Śląskiej, Wydział Mechaniczny Technologiczny
email: sylwia.druzdz@gmail.com

^b Politechnika Śląska, Wydział Mechaniczny Technologiczny, Instytut Materiałów Inżynierskich i Biomedycznych, Zakład Technologii Procesów Materiałowych, Zarządzania i Technik Komputerowych w Materiałoznawstwie
email: jaroslaw.mikula@polsl.pl

Streszczenie: W pracy przedstawiono aktualny stan wiedzy na temat alternatywnych metod wytwarzania implantów hydroksyapatytowych. Wyjątkowość tego materiału spowodowana jest anatomiczno-histologicznym podobieństwem do tkanki kostnej, przez co odpowiedź immunologiczna organizmu pacjenta jest korzystna pod kątem procesu rekonwalescencji.

Abstract: The paper presents the current state of knowledge on alternative methods of manufacturing hydroxyapatite implants. The uniqueness of this material is due to anatomical and histological similarity to the bone tissue, whereby the patient's immune response is advantageous for the healing process.

Słowa kluczowe: hydroksyapatyt, HAP, implant

1. WSTĘP

Biomateriały to szerokie pojęcie dotyczące zarówno materiałów implantacyjnych jak i tych stosowanych na oprzyrządowanie medyczne. Materiały metalowe na przestrzeni lat osiągnęły niemal szczyt możliwości implantologicznych, dlatego uwagę biotechnologów coraz częściej przykuwa bioceramika, która posiada odpowiednie własności zarówno magnetyczne jak i elektryczne lecz częstokroć gorsze własności mechaniczne. Ceramika znalazła główne zastosowanie w odbudowie oraz przywracaniu funkcji układu kostnego człowieka. Szczególne miejsce wśród bioceramiki zajmują sole kwasu ortofosforowego, a wśród nich hydroksyapatyt.

2. HYDROKSYAPATYT

Hydroksyapatyt (HAP) to najpopularniejsza z soli kwasu ortofosforowego o wzorze chemicznym $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$. W literaturze można również spotkać oznaczenia takie jak HAp, HA lub OHAp. Występuje jako minerał z grupy apatytów, zawdzięczających swą nazwę kłopotom, których przysporzyły naukowcom podczas badań. Zainteresowanie implantologów tym materiałem wynika z jego roli w organizmie człowieka. Jest on jednym ze

związków budujących tkankę kostną na poziomie od 60% nawet do 95% składu. Jego ilość w tkance zależy od miejsca, w którym się wytworzył, a rozmiar krystalitów od wieku organizmu. Jako biomateriał klasyfikowany jest jako resorbowalny i aktywny. Posiada bardzo dobre własności sorpcyjne i odznacza się niewielką rozpuszczalnością w środowisku tkankowym. W ośrodku o pH=7 i temperaturze 37°C rozpuszczalność hydroksyapatytu jest znikoma i wynosi ok. 50 ppm rocznie, co eliminuje problemy jak w przypadku wszczepów metalowych. Hydroksyapatyt posiada również takie własności jak dielektryczność, dzięki czemu może być stosowany jako implant u osób wymagających zabiegów fizykoterapeutycznych, ponieważ nie zakłóca sygnałów elektrycznych organizmu i nie ulega nagrzananiu.

Duży wpływ na własności ma temperatura wypalania materiału. Elementy wypalane w temperaturze 900°C wykazują znacznie wyższą rozpuszczalność niż te wypalane w temperaturze 1200°C. Szybkość rozpuszczania implantu z HAP w żywym organizmie ustalono na najwyżej 0,23 mg/cm³, czyli ok. 0,75÷1,00 µm/rok dlatego HAP uznany jest za materiał praktycznie nierozpuszczalny. Współczynnik rozszerzalności cieplnej w zakresie 0÷1000°C plasuje się na poziomie ok. 13·10⁻⁶K⁻¹ w osi „c” oraz ~22·10⁻⁶K⁻¹ w osi „a”. Ta anizotropia rozszerzalności jest częstą przyczyną pęknięć podczas spiekania materiału. Inne źródła podają rozszerzalność cieplną na poziomie 11,6·10⁻⁶K⁻¹.

Własności fizykochemiczne hydroksyapatytu zestawiono w tabelicy 1.

Tablica 1 Własności fizykochemiczne hydroksyapatytu

Table 1. Physicochemical properties of hydroxyapatite

Parametr	Wartość	Jednostka
Ciepło topnienia	15,5	kJ/mol
Temperatura topnienia	1570	°C
Ciepło parowania	458,24	kJ/mol
Temperatura wrzenia	3227	°C
Gęstość	3156	kg/m ³
Współczynnik rozszerzalności cieplnej	zależny od osi	
Przewodnictwo cieplne (HAP zwarte) 27÷3227°C	1,4÷2,3	W/m°C
Przewodnictwo cieplne (HAP porowate) 27÷3227°C	1,2÷1,8	W/m°C
Stosunek molowy Ca/P (HAP stechiometryczny)	1,67	
Stosunek molowy Ca/P (HAP niestechiometryczny)	1,5÷2,0	
Powierzchnia właściwa	12,5÷22,9	m ² /g
Rozpuszczalność w wodzie	niska	
Rozpuszczalność w zasadach	niska	
Rozpuszczalność w kwasach	wysoka	
Współczynnik załamania światła	1,64	
Zdolność wymiany jonowej	wysoka	

Naturalny hydroksyapatyt występuje w szerokim spektrum barw. Czysty chemicznie, naturalny HAP po wypaleniu odznacza się białą barwą, natomiast syntetyczne odpowiedniki charakteryzują się niebieskawym odcieniem, który związany jest z występowaniem w składzie manganu. Intensywność koloru niebieskiego rośnie wraz ze stopniem spiekania, dlatego istnieje możliwość jego wizualnej oceny. Własności mineralogiczne przedstawia tablica 2.

Tablica 2. Własności mineralogiczne hydroksyapatytu

Table 2. Mineralogical properties of hydroxyapatite

Parametr	Opis
Układ krystalograficzny	heksagonalny
Twardość w skali Mohsa	5
Łupliwość	wyraźna
Rysa	biała
Przełom	nierówny, muszłowy
Gęstość	3,16÷3,23 g/cm ³
Barwa	różna
Połysk	szklisty, żywiczny

Bardzo istotnym parametrem omawianej bioceramiki jest porowatość, która oddziałuje przede wszystkim na osteogenezę zarówno w warunkach *in vivo* jak i *in vitro*, jednak wpływ wielkości porów oraz sama porowatość wciąż są przedmiotami licznych rozważań i spekulacji. Kolejnym ważnym związanym z tym parametrem czynnikiem jest architektura porów, czyli przede wszystkim charakter i zagęszczenie łączy pomiędzy nimi, które są współdecydujące o jakości połączenia implantu z kością oraz o czasie jego wytworzenie. Od porowatości zależą również własności mechaniczne ceramiki. Wszystkie te parametry wpływają na to, iż niezwykle istotnym staje się kontrolowanie procesu powstawania porów od którego zależeć będzie przydatność wyrobu do funkcji jaką ma pełnić [1-4,7,8].

3. METODY WYTWARZANIA

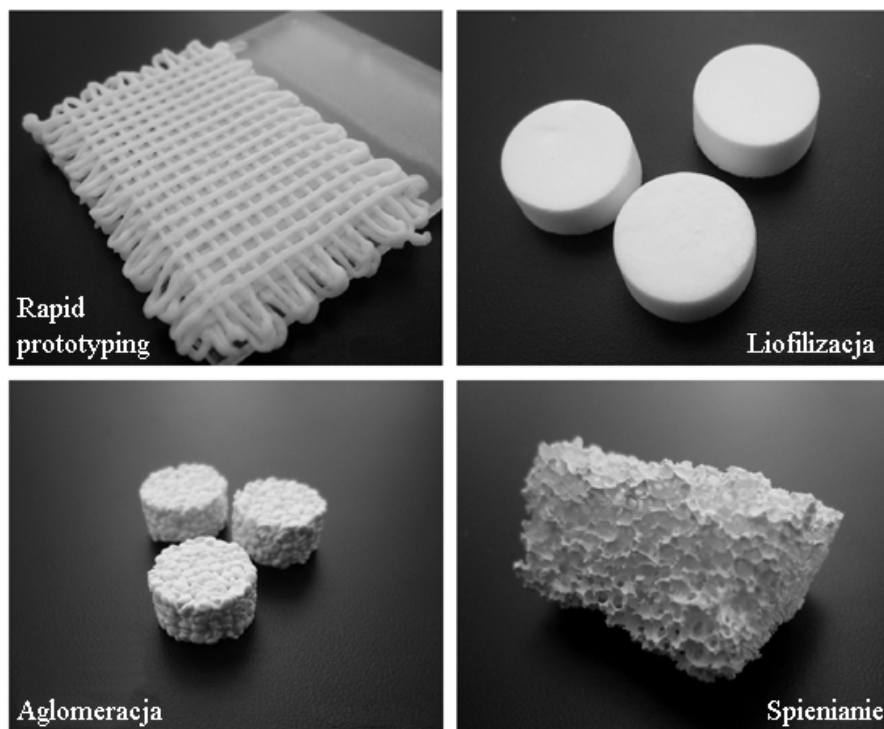
Podstawą praktycznie wszystkich technologii wytwarzania implantów ceramicznych jest spiekanie. W klasycznym procesie technologicznym spiekanie poprzedzone jest wytwarzaniem proszków oraz ich formowaniem, które ma na celu zagęszczenie proszku i nadanie mu wstępnego kształtu. Pozwala to na kontrolę takich parametrów jak homogeniczność struktury, gęstość oraz wielkość ziaren. Formowanie powinno również zapewnić odpowiednią odporność mechaniczną półwyrobu, aby możliwy był jego transport. Po procesie spiekania niejednokrotnie następuje obróbka mechaniczna ze względu na to, iż gotowy wyrób w większości przypadków nie posiada własności założonych przez producenta lub odbiega wymiarami od zamierzonych.

Nowsze metody wytwarzania implantów częstokroć jako końcowy etap procesu wykorzystują spiekanie, które nadaje wyrobowi odpowiednie własności mechaniczne lub strukturę. Różnica między metodami nie jest widoczna jedynie w procesie technologicznym, ale również w efekcie końcowym m.in. w porowatości wyrobu (rys. 1).

3.1. Self-propagating high-temperature synthesis

Samopropagująca synteza wysokotemperaturowa, czyli SHS (ang. *Self-propagating High-temperature Synthesis*) to metoda polegająca na prasowaniu cylindrycznych wyprasek z mieszaniny ceramicznych proszków i środków lotnych oraz spiekaniu w atmosferze azotu (rys. 2). Środki lotne dodawane są w celu zwiększenia porowatości wyrobu, która może dojść nawet do 87%. Elementy, wytworzone z proszków nie zawierających ww. środków wykazują dużą czystość chemiczną lecz ich porowatość jest znikoma – wypraska jest prawie całkowicie zasklepiona. Nieliczne pory osiągają średnicę ~1 μm, natomiast te uzyskane z użyciem środków

lotnych nawet 100 μm . Wadą tej metody jest prawdopodobieństwo pozostania w spieku toksycznych resztek środków lotnych w wyniku nieprawidłowości powstałych w procesie. Ponadto metoda nie pozwala na kontrolę propagacji porów [1,4].



Rysunek 1. Zestawienie przykładowych struktur hydroksyapatytu otrzymanych różnymi metodami [11]

Figure 1. Summary of exemplary structures of hydroxyapatite obtained in various ways [11]



Rysunek 2. Schemat procesu SHS

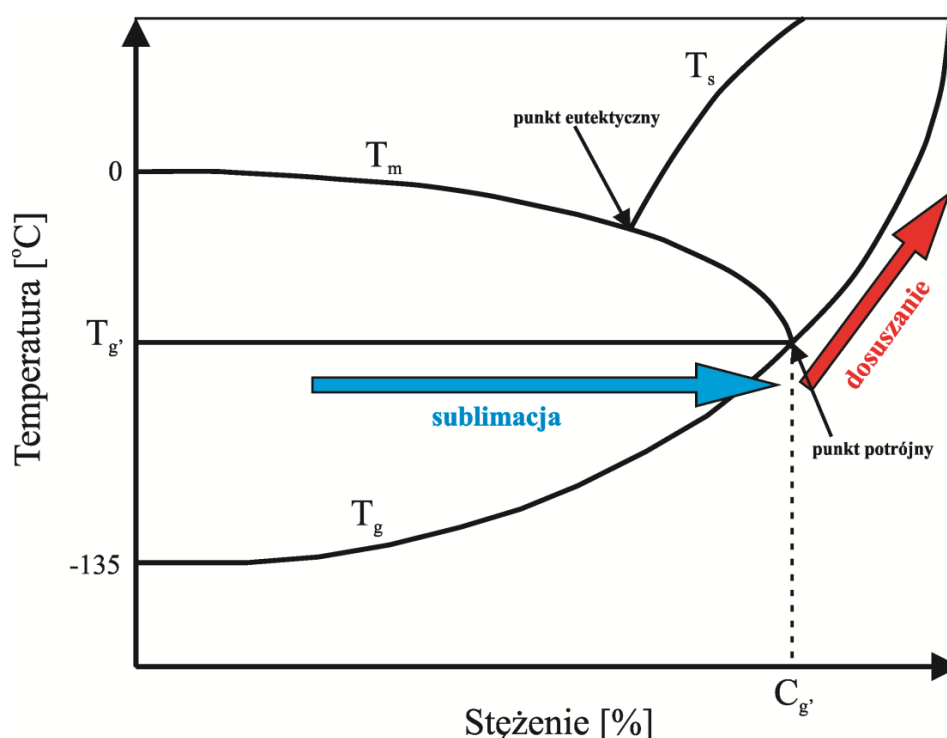
Figure 2. Diagram of the process of SHS

3.2. Liofilizacja

Liofilizacja jest przyjazną dla środowiska technologią stosowaną najczęściej do produkcji ceramicznych filtrów lub nośników katalizatorów, ponieważ pozwala na uzyskanie porów o średnicy $\sim 10 \mu\text{m}$, co poprawia własności sorpcyjne wyrobu. Wzrost tych własności odbywa się kosztem malejącej wytrzymałości mechanicznej. Liofilizacja jest technologią złożoną i wieloetapową, polegającą na usuwaniu wody w wyniku bezpośredniego przejścia lodu z zamrożonego materiału w stan gazowy z pominięciem stanu ciekłego (rys. 3). Etapy procesu można podzielić na:

- zamrażanie – podczas którego dochodzi do zwiększenia stężenia, wzrostu lepkości i powstania struktury amorficznej roztworu;
- I suszenie sublimacyjne (sublimacja lodu);
- II suszenie sublimacyjne (dosuszanie).

W przypadku wytwarzania implantów ceramicznych tą metodą proces rozpoczynamy od poddania kierunkowemu wymrażaniu ceramicznej papki. Następnie w atmosferze obniżonego ciśnienia przeprowadzany jest proces sublimacji lodu, dzięki czemu w materiale uzyskuje się makropory powstające zgodnie z kierunkiem zamrażania. Otrzymany element w końcowym etapie musi zostać poddany procesowi spiekania, który ma na celu poprawę własności mechanicznych. Sterowanie procesem możliwe jest poprzez zmianę parametrów spiekania, temperatury mrożenia oraz stopnia kondensacji papki ceramicznej [1,6].



Rysunek 3. Schemat procesu liofilizacji wody [6]. T_s – krzywa rozpuszczalności, T_m – krzywa topnienia, T_g – krzywa przemiany szklistej

Figure 3. Diagram of the lyophilization process of water [6]. T_s – solubility curve, T_m – melting curve, T_g – glass transition curve

3.3. Wytwarzanie z zastosowaniem podłoża organicznego

Metoda ta wykorzystuje podłoże organiczne, czyli tzw. gąbkę, najczęściej poliuretanową, którą przesyca się w próżni wybranym materiałem. Nasyconą gąbkę poddaje się procesom ogrzewania, w których następuje degradacja podłoża organicznego, a następnie spiekania w zakresie temperatur 800÷1350°C. Implanty hydroksyapatytowe można dodatkowo wzmocnić poprzez dodanie do papki ceramicznej fryty szklanej. Średnica porów jaką możemy uzyskać tą metodą dochodzi nawet do 300 μm, a jej możliwości pozwalają na otrzymanie ceramiki porowatej o szerokim zakresie parametrów [1-2,4].

3.4. Rapid prototyping

Szybkie prototypowanie to ogólna nazwa grupy metod potocznie zwanych drukiem 3D. Pierwszym etapem każdego z procesów technologii RP (ang. *Rapid Prototyping*) jest utworzenie modelu przy pomocy oprogramowania CAD (ang. *Computer Aided Design*) Następnie wirtualny projekt przesyła się do maszyny, która rozpoczyna proces wytwarzania warstwa po warstwie.

Technologie RP najczęściej używane do wytwarzania implantów hydroksyapatytowych to SLS (ang. *Selective Laser Sintering*) z powodzeniem zastępujące tradycyjne metody spiekania, SLA (ang. *Stereolithography*) najczęściej stosowana do wytwarzania negatywów polimerowych jako gąbek polimerowych, 3DP (ang. *Three Dimensional Printing*), stosowana do produkcji tzw. skafoldów oraz IP (ang. *InkJet Printing*) jako metoda do wytwarzania półwyrobów ceramicznych. Różnorodność technologii RP pozwala na otrzymanie szerokiego wachlarza własności implantów ceramicznych [1,5,9].

3.5. Metoda pianowa

Jest to metoda polegająca na wymieszaniu gęstwy ceramicznej ze środkami pianotwórczymi jak mydła sodowe oraz dodatkami stabilizującymi pęcherzyki powietrza np. gumą arabską, które utrwalają cząsteczki ceramiki osadzone na pęcherzykach piany. Wytworzony w ten sposób element zostaje następnie poddany spiekaniu. Wadą tej metody jest dominacja w wyrobie porowatości zamkniętej [1,10].

3.6. Metoda wytracania dodatków

Metoda wypalających się dodatków to jedna z najstarszych metod wytwarzania ceramiki porowatej. Proces polega na wprowadzeniu do proszku ceramicznego dodatków, które w procesie spiekania wypalają się pozostawiając po sobie pory zamknięte. Najczęściej wykorzystywanymi dodatkami są granulaty polimerowe, lignina oraz woski syntetyczne. W przypadku bioceramiki dodatki te nie mogą pozostawiać po sobie drażniących ani toksycznych resztek dlatego alternatywą jest metoda wypłukiwania domieszek z masy ceramicznej tuż przed spiekaniem. Dodatkami w tej metodzie są głównie sole metali. Inną alternatywą są również dodatki sublimujące jak kamfora czy naftalen, które przechodzą bezpośrednio w stan gazowy pozostawiając po sobie otwarte pory [1,11].

3.7. Replamineform

Jest to metoda wykorzystująca materiał pochodzenia zwierzęcego, z którego w procesach termicznych powstaje porowaty implant hydroksyapatytowy. Pierwszym etapem tego procesu jest wycięcie z koralowca madreporowego odpowiedniej kształtki, czyli tzw. szkieletu. Następnie można poddać wycięty element procesom hydrotermalnym, w których bezpośrednio otrzymujemy szkielet HAP lub procesom wypalania, polegającym na rozkładzie węgla wapnia na tlenek wapnia i dwutlenek węgla, który musi zostać usunięty. Następnie tak powstały szkielet przesącza się papką ceramiczną, a pozostały CaO wymywa się za pomocą HCl. Tak uzyskany wyrób może być wykorzystany bezpośrednio jako wypełniacz ubytków kostnych. Można go również poddać spiekaniu w celu poprawy własności mechanicznych i zaimplantować [1,12].

4. PODSUMOWANIE

Dzięki wciąż rosnącej liczbie metod wytwarzania implantów ceramicznych biotechnologicy mogą manipulować ich własnościami poprawiając tym samym funkcjonalność i komfort użytkowania wszczepu. Rozwój omawianych technologii sprzyja zmniejszeniu ceny implantów, a co za tym idzie zwiększeniu dostępności. Wszystkie te czynniki sprawiają, iż ceramika staje się coraz bardziej bezkonkurencyjna, a możliwości zastosowania nanoprośzków podczas procesu wytwarzania otwierają nowe horyzonty.

LITERATURA

1. S. Drużdż, Bioceramika spiekana na bazie soli kwasu ortofosforowego, Praca inżynierska niepublikowana, Biblioteka Instytutu Materiałów Inżynierskich i Biomedycznych Politechniki Śląskiej, Gliwice, 2014.
2. J. Marciniak, Biomateriały w chirurgii kostnej, Wydawnictwo Politechniki Śląskiej, Gliwice, 1992.
3. A.E. Porter, N. Patel, S. Best, Hydroxyapatite, Encyclopedia of Biomaterials and Biomedical Engineering, 2008.
4. M. Nałęcz (red.), Biocybernetyka i inżynieria biomedyczna 2000. Tom 4: Biomateriały, PAN, Akademicka Oficyna Wydawnicza EXIT, Warszawa, 2003.
5. strona internetowa: www.custompart.net
6. K. Podsiadły, Liofilizacja, www.e-biotechnologia.pl, 2011.
7. A. Sobczak, Z. Kowalski, Materiały hydroksyapatytowe stosowane w implantologii, Czasopismo Techniczne z. 8. Chemia z. 1-Ch (2007) 150-158.
8. A. Ślósarczyk, J. Piekarczyk, Ceramic materials on the basis of hydroxyapatite and tricalcium phosphate, *Ceramics International* 25 (1999) 561-565.
9. T.D. Roy, J.L. Simons, J.L. Ricci, E.D. Rekow, V.P. Thompson, J.R. Parsons, Performance of hydroxyapatite bone repair scaffolds created via three-dimensional fabrication techniques, *Journal of Biomedical Materials Research* 67A (2003) 1228-1237.

10. M. Michalska, Czym spieniać? Chemiczne i fizyczne środki spieniające, Rynek Tworzyw 2/200 (2006) tworzywa.com.pl.
11. strona internetowa: www.biomedlab.ichip.pw.edu.pl
12. A. Zima, Wpływ dodatków modyfikujących na właściwości hydroksyapatytowych wielofunkcyjnych tworzyw implantacyjnych przeznaczonych na nośniki leków, Kraków, 2007.