

UNIVERZITA PARDUBICE

FAKULTA CHEMICKO-TECHNOLOGICKÁ

VÝROBA BIOKERAMIKY

Šárka Holasová

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

2012

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická
Akademický rok: 2011/2012

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: Šárka Holasová
Osobní číslo: C09230
Studijní program: B2830 Farmakochemie a medicínální materiály
Studijní obor: Farmakochemie a medicínální materiály
Název tématu: Výroba biokeramiky
Zadávací katedra: Ústav organické chemie a technologie

Z á s a d y p r o v y p r a c o v á n í :

1. Provedte literární rešerši v souvislosti se zadaným tématem.
2. Získané informace zpracujte a předložte formou bakalářské práce.

Rozsah grafických prací:

Rozsah pracovní zprávy:

Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná**

Seznam odborné literatury:

Všechna dostupná chemická literatura.

Vedoucí bakalářské práce:

Ing. Pavla Honcová, Ph.D.

Katedra anorganické technologie

Datum zadání bakalářské práce:


24. února 2012

Termín odevzdání bakalářské práce:

22. června 2012


prof. Ing. Petr Lošťák, DrSc.
děkan

L.S.


prof. Ing. Miloš Sedlák, DrSc.
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 24. února 2012

PROHLÁŠENÍ

Prohlašuji:

Tuto práci jsem vypracovala samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využila, jsou uvedeny v seznamu použité literatury.

Byla jsem seznámena s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., autorský zákon, zejména se skutečností, že Univerzita Pardubice má právo na uzavření licenční smlouvy o užití této práce jako školního díla podle § 60 ods. 1 autorského zákona, a s tím, že pokud dojde k užití této práce mnou nebo bude poskytnuta licence o užití jinému subjektu, je Univerzita Pardubice oprávněna ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložila, a to podle okolností až do jejich skutečné výše.

Souhlasím s prezenčním zpřístupněním své práce v Univerzitní knihovně Univerzity Pardubice.

V Pardubicích dne 22. 6. 2012

Šárka Holasová

PODĚKOVÁNÍ

Ráda bych poděkovala vedoucí bakalářské práce Ing. Pavle Honcové, Ph.D. za odborné vedení a množství cenných rad, připomínek a návrhů týkajících se této práce a doc. Ing. Petru Němcovi, Ph.D. za poskytnutí podkladů.

V neposlední řadě také děkuji své rodině a přátelům za podporu při studiu.

ANOTACE

Tato bakalářská práce je zaměřena na výrobu a použití biokeramických materiálů. V úvodu je věnována pozornost biomateriálům obecně, jejich rozdělení a popisu. Další část práce se zabývá testováním biokompatibility materiálů. Závěr práce je zaměřen na jednotlivé druhy biokeramik, bioaktivních skel a sklokeramik, jejich výrobu a aplikace.

KLÍČOVÁ SLOVA

Biokompatibilita, biokeramika, biosklo, sklokeramika.

TITLE

Production of bioceramics

ANNOTATION

This thesis focuses on production and application of bioceramic materials. The introduction deals with biomaterials in particular, with its diversification and characteristics. The following part is basically about testing of biocompatibility of materials. The final part of the thesis tries to analyse various sorts of bioceramics, bioactive glasses and glass-ceramics, its production and application.

KEYWORDS

Biocompatibility, bioceramics, bioglass, glass-ceramics.

OBSAH

ÚVOD	8
1 Biomateriály	9
1.1 Biokompatibilita	9
2 Rozdělení biomateriálů	11
2.1 Kovy a jejich slitiny	12
2.2 Plastické hmoty	13
2.3 Keramika	13
2.3.1 Úprava a příprava surovin	14
2.3.2 Tvarování	15
2.3.3 Sušení	16
2.3.4 Slinování	16
2.3.5 Finální úprava	17
2.4 Biosklo a sklokeramika	17
2.5 Kompozity	20
3 Testování biokompatibility	21
3.1 <i>In vitro</i> testování	21
3.1.1 Testy cytotoxicity	22
3.1.2 Testy hemokompatibility	22
3.1.3 Testy mutagenity a genotoxicity	23
3.2 <i>In vivo</i> testování	23
3.2.1 Problematika týkající se testování na zvířatech	23
3.3 Klinické testy	24
4 Biokeramika	25
4.1 Korundová keramika	28
4.1.1 Bayerův proces	28
4.2 Zirkoničitá keramika	30
4.2.1 Částečně stabilizovaný ZrO ₂	30
4.3 Hydroxyapatit	32
4.3.1 Chemická syntéza	32
4.3.2 Slinování hydroxyapatitu	34
4.3.3 Příprava hydroxyapatitových keramik pro klinické účely	34
4.4 Fosforečnany vápenaté	36

4.5	Coatings.....	39
4.5.1	Plazmové stříkání	39
4.5.2	Metoda sol-gel.....	40
5	Shrnutí.....	42
ZÁVĚR.....		44

ÚVOD

Biomateriály jsou syntetické či přírodní materiály určené k biomedicínskému použití, pro kontakt s biologickými systémy.

První aplikace biomateriálů, které by rozšířily nebo nahradily funkci tělesných tkání a orgánů, jsou známy z Antiky. Uvolněné zuby byly svazovány zlatými drátky ke zdravým sousedním. Dalším příkladem může být náhrada čelní kosti zlatou destičkou objevená v Peru [3].

Při úrazech skeletu nebo některých jeho onemocněních vznikají defekty kostní tkáně, jejíž hlavní funkcí je opora pohybového ústrojí a ochrana vnitřních orgánů. Když člověk trpí bolestmi jsou hlavními prioritami především rychlá úleva od bolesti a návrat k normálnímu zdravému životnímu stylu. Při chirurgickém léčení se nahrazuje chybějící kost nebo se obnovuje její pevnost a stabilita.

Ve srovnání s ostatními materiály, které se k tomuto účelu používají, např. kovy nebo polymery, může být keramika biokompatibilní. Naopak její nevýhodou je nízká odolnost proti nárazu. To vylučuje použití takových materiálů při aplikacích, kdy je implantát vysoce zatěžován jako je tomu např. v případě náhrady kyčelního kloubu. Pokud ovšem potřebujeme zkombinovat biokompatibilitu keramiky s odolností proti nárazu, kterou vykazují kovy, můžeme použít povrchový keramický nátěr na kovový implantát.

Nejčastěji je biokeramika využívána pro výrobu ortopedických nebo zubních implantátů. Používání ortopedických implantátů bude narůstat v důsledku několika faktorů, mezi které patří stárnutí populace, snižování věku kandidátů na provedení implantace, zlepšení v oblasti technologií a pochopení funkce těla.

Vývoj a výzkum biomateriálů však nadále pokračuje a zahrnuje tak možnost použití těchto materiálů jako náhrad dalších částí těla.

1 Biomateriály

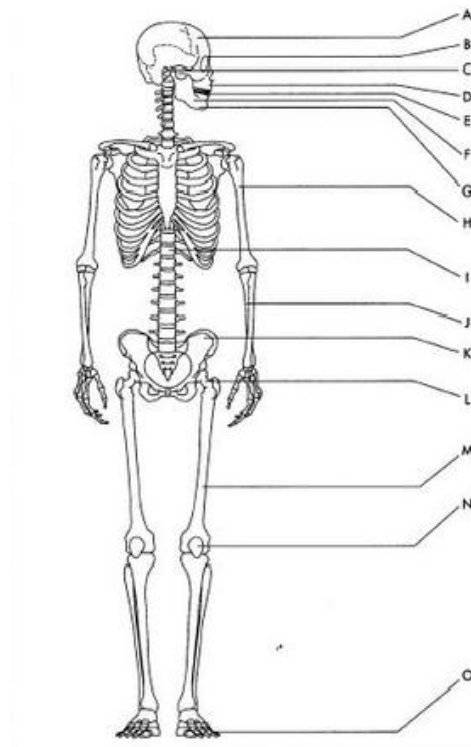
Při úrazech skeletu nebo některých jeho onemocněních vznikají defekty kostní tkáně, jejíž hlavní funkcí je opora pohybového ústrojí a ochrana vnitřních orgánů. Pomocí chirurgického léčení se nahrazuje chybějící kost nebo se obnovuje její pevnost a stabilita. Regenerační schopnost kostní tkáně se však s přibývajícím věkem omezuje a zpomaluje. Spontánně se hojí pouze malé defekty a větší prostory se musí vyplnit nebo přemostit. Používané materiály se dělí do dvou skupin – náhrady biologické (přirozené) a nebiologické (umělé). Biologické hmoty transplantujeme, umělé implantujeme. [1]

Biomateriál je definován jako látka, která může být implantována do živého organismu nebo použita v lékařských přístrojích a nářadí, určená pro kontakt s živou tkání při zamýšlené aplikaci a pro předpokládaný časový úsek. [2]

1.1 Biokompatibilita

Hlavní podmínkou biomateriálů je jejich biokompatibilita, tj. dobrá snášenlivost s živými tkáněmi. Tyto látky musí být netoxické, nesmí vyvolávat zánětlivé a alergické reakce, nesmí to být mutageny či karcinogeny. [3]

Neustálý výzkum a vývoj biomateriálů přináší těm, kteří je potřebují, velký užitek. Zejména skeletální a dentální implantáty z kovových i nekovových materiálů jsou v současné době široce aplikovány. Výzkum těchto biokompatibilních materiálů zahrnuje řadu dalších oblastí, například materiály na prsní protézy, umělé srdeční chlopně, umělé svaly, šlachy a klouby, náhrady tepen, očních čoček, kůže atd. (na Obrázku 1 jsou uvedeny biokeramické aplikace). [2, 4]



Obr. 1.: Biokeramické aplikace. [4]

A – lebeční opravy, B – oční čočky, C – ušní implantáty, D – obličejové rekonstrukce, E – zubní implantáty, F – zvětšování čelistí, G – periodontální kapsa, H – perkutánní prostředky, I – spinální chirurgie, J – náhrady kyčelní kosti, K – kostní tmely, L – ortopedické implantáty, M – ortopedická plniva, N – umělé šlachy, O – klouby.

Žádný cizí materiál implantovaný do živého těla není zcela kompatibilní. To splňují pouze látky, které si daný organismus vyrábí sám. Jakékoli cizí látky iniciují reakci mezi touto látkou a živou tkání. Když je umělý implantát umístěný do lidského těla, tkáň na něj reaguje mnoha různými způsoby v závislosti na typu materiálu. [5] Biokompatibilní materiál je ten, který vyvolává jen zanedbatelnou odezvu v organismu hostitele. Tato vlastnost je charakterizována souborem vhodných fyzikálních, chemických a biologických reakcí mezi implantátem a hostitelem. [1]

V ideálním případě by biomateriály nevyvolávaly žádné nežádoucí reakce či změny v okolních ani ve vzdálených tkáních. Pokud materiál není biokompatibilní, může vzniknout lokální nebo systémová reakce organismu na implantát. [6]

2 Rozdělení biomateriálů

Podle reakce tkáně na daný implantát dělíme biomateriály na bioinertní, bioaktivní nebo resorbovatelné. [5]

1. Bioinertní materiál po zavedení do těla vykazuje pouze minimální interakce s okolními tkáněmi. Tyto materiály jsou nerezová ocel, titan, oxid hlinitý nebo částečně stabilizovaný zirkon.
2. Bioaktivní materiál reaguje s okolní tkání. K tomu dochází prostřednictvím časově závislé kinetické změny povrchu, vyvolané po implantaci. Jedná se například o syntetické hydroxyapatity, bioskla a sklokeramiku.
3. Bioresorbovatelné materiály se po umístění do živého organismu začínají vstřebávat a postupně jsou nahrazeny postupující tkání. Mezi tyto materiály patří fosforečnan vápenatý nebo kopolymer kyselin polyglykolové a polymléčné.

Pro inertní biomateriály je charakteristické, že vyvolávají pouze omezený růst tenkého fibrózního pouzdra, které je odděluje od normální tkáně. Reaktivní materiály však mohou být příčinou růstu silné vazivové vrstvy, ve které se rozvíjí charakteristická zánětlivá reakce.

Resorbovatelné biomateriály mají specifickou charakteristiku. Jejich rozpad a odbourávání trvá různě dlouhou dobu a vznikají při něm látky s různými fyzikálními a chemickými vlastnostmi. Aby nedošlo k toxickému poškození tkání či organismu, musí být proces degradace těchto materiálů před klinickým použitím podrobně znám. [1]

Velmi rozšířené jsou zejména bioaktivní keramické materiály, které zdařile napodobují výhody materiálů biologických. [3]

Další dělení biomateriálů může být provedeno na základě jejich složení. Stručný přehled používaných materiálů je uveden v Tabulce 1 a více informací je v následujících kapitolách.

Tab. 1.: Materiály používané v medicíně. [7]

Materiál	Použití
Kovy a jejich slitiny	Zubní lékařství Ortopedie Srdeční chlopně
Plasty	Regulace průtoku krve Srdeční chlopně
Keramika	Ortopedie
Biosklo a sklokeramika	Ortopedie Regenerace tkání
Kompozity	Ortopedie Zubní lékařství Regenerace tkání

2.1 Kovy a jejich slitiny

Jako první byly v medicíně použity inertní kovy, např. zlato. Čisté kovy jako zlato, stříbro, platina nebo titan jsou sice odolné proti korozi, jsou však velmi drahé a nedostatečně tvrdé. V důsledku výhodnějších mechanických vlastností slitin a vyšší odolnosti vůči korozi a degradaci byly následně kovy použity v kombinaci s jinými materiály, nejčastěji k náhradám zubů a kostí. Problémem jsou produkty koroze, které mohou nepříznivě ovlivňovat růst kosti a její hojení. Rozpustné látky jsou vyplavovány, látky nerozpustné zůstávají, mohou působit toxicky a následně způsobit až nekrózu tkáně. Přestože je použití kovů a jejich slitin k náhradě kostní tkáně poměrně úspěšné, je kvůli řadě problémů, které způsobují, nutné neustále hledat nové materiály s ještě lepšími vlastnostmi. [1]

2.2 *Plastické hmoty*

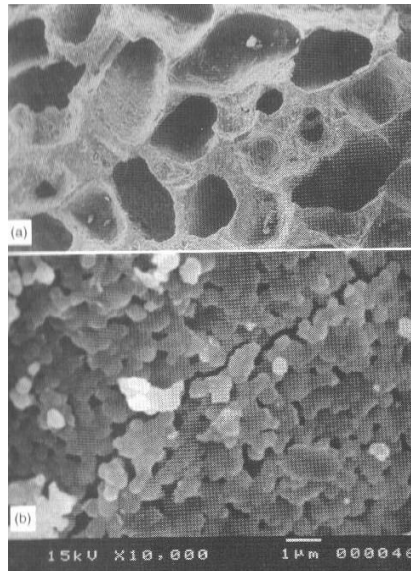
Umělé hmoty, produkované makromolekulární chemií, musí splňovat dané podmínky, aby je bylo možné implantovat do lidského organismu. Musí být v organismu chemicky inertní, nesmí alergizovat, vyvolávat zánětlivé reakce, mutace ani vznik nádorů, dále musí být sterilizovatelné a formovatelné do požadovaného tvaru. Biokompatibilita musí být nejen krátkodobá, ale především dlouhodobá, nejen místní, ale i celková. Některé polymery jsou biodegradovatelné, tzn. po implantaci se rozpadají a vstřebávají. Je třeba přesně znát chemické a biologické vlastnosti produktů z rozpadu primárního polymerního materiálu, protože by mohly nepříznivě ovlivnit reakce organismu, přestože základní hmota požadavky splňovala. Polymery také mohou sloužit jako nosiče antibiotik a růstových faktorů. V současné době se pro aplikace v ortopedii a traumatologii používají především polyetylen, polymetylmakryláty, tkáňová a kostní lepidla. Funkcí těchto lepidel je přilnutí k povrchu kosti a spojení volných úlomků tak, aby byl proces hojení urychlen a zesílen. Mezi biodegradovatelné materiály řadíme především polylaktáty a polyglykoláty. [1]

2.3 *Keramika*

Keramiku a keramické materiály lze definovat jako soudržné látky získané z nekovových anorganických sloučenin, zpracované do požadované formy a upravené vysokoteplotními procesy. Vlastnosti keramických materiálů jsou vedle chemického a minerálního složení dány také jejich mikrostrukturou, závislou na způsobu výroby. Pod pojmem mikrostruktura se rozumí nejen prostorové rozdělení jednotlivých fází ale i tvar, forma, velikost a orientace zrn a pórů. [8] Rozsah pórovitosti lze měnit tlakem aplikovaným na práškový kompak před slinováním. Vlastnosti keramiky jsou v neposlední řadě ovlivňovány také stupněm slinutí mezi zrny.

Keramika je považována za tvrdý, ale křehký materiál s relativně špatnými tahovými vlastnostmi. Dále je charakterizována vynikající pevností v tlaku, vysokou odolností proti opotřebení, nízkým třením, je hydrofilní a má dobrou smáčivost. Důležitou roli hraje také nízká teplotní a elektrická vodivost, vysoká teplotní a chemická stabilita, nízký koeficient tření a vynikající odolnost proti korozi. Může být vyrobena s různými vlastnostmi a v různých formách. Použití keramiky je široké a rozmanité, omezované křehkostí spíše na statické než dynamické namáhání. [5,9]

Jestliže má keramický materiál texturu částic o velikosti pod 0,2 mm, hovoříme o „jemné“ keramice, pokud je velikost krystalů vyšší, jedná se o keramiku „hrubou“. Další dělení probíhá na základě porózy: keramika hutná a pórovitá. [8] Na Obrázku 2 můžeme porovnat materiál makroporézní a mikroporézní.



Obr. 2.: Ukázka makroporozity (a) a mikroporozity (b) [6]

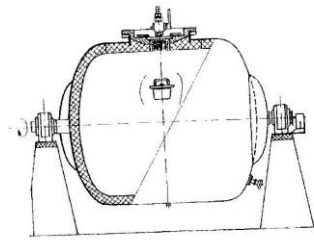
Obecně dochází při výrobě keramiky k následujícím operacím [8]:

- Úprava a příprava surovin (rozmělnování, třídění, mísení)
- Tvarování (lisování, lití, točení)
- Sušení (odstranění vody nebo organických pojiv)
- Slinování
- Finální úprava

2.3.1 Úprava a příprava surovin

Rozdělení velikosti zrn surovin má velký vliv na vlastnosti konečných keramických výrobků. Pro výrobky jemné keramiky je nutné použít suroviny jemně namleté, pro výrobky keramiky hrubé se často využívají směsi zrn různých velikostí. Dodavatelé surovin nahrubo

rozmělnují v drtičích a mlýnech, takže pro výrobu keramiky je potřebné pouze mletí jemné. Nejvíce se osvědčilo mokré mletí v bubnových mlýnech (obr 3). [8]



Obr. 3.: Bubnový mlýn [10]

Dalším krokem je příprava plastických těst. Jemně namleté jílovité komponenty jsou suspendovány ve vodě v míchacích kádích, poté se přidávají další suspenze živce a křemene. Hrubší částice se odstraní filtrací přes síto, nečistoty, obsahující železo, které by způsobovaly nežádoucí zbarvení výrobku, magnetickou separací.

Úprava těsta se řídí způsobem tvarování. Pro jednotlivé způsoby jsou těsta upravována na různý obsah vody. Odvodnění probíhá v kaolisu (obsah vody 20-25 %), v rozprašovacích sušárnách dochází k téměř úplnému vysušení těsta a vzniku granulátu. [8]

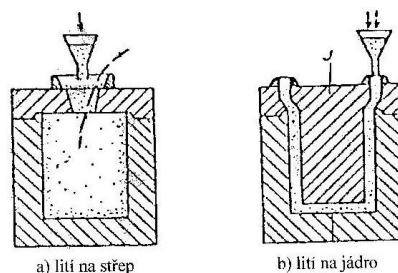
2.3.2 Tvarování

Volba určitého způsobu tvarování závisí především na požadovaném tvaru zhotoveného dílu. Dále také hrají roli i žádané vlastnosti produktu, jako je hustota a pevnost.

Lití

Ze všech způsobů tvarování požaduje tato metoda nejvyšší obsah vody (33-36 %). Používá se pro složité díly a rozlišujeme lití na jádro, na střep a lití dutých odlitků (obr 4).

Při lití na střep se plní forma suspenzí pomocí trysky. Je třeba formou postupně otáčet a trysku vysunovat vzhůru ode dna. Jestliže střep držící na povrchu formy dosáhne požadované tloušťky, zbytek suspenze se slije. Při lití na jádro nebo dutých odlitků se suspenze odlévá tak dlouho, až střep vyplní celou dutinu. Ten nadále vysychá, zpevňuje se a smršťuje se, což usnadní uvolnění odlitku z formy. [8, 10]



Obr. 4.: a) lití na střep, b) lití na jádro. [10]

Tvarování lisováním za sucha

Tato technika se používá u jednoduchých forem a při velkém počtu kusů. Suché nebo mírně vlhké (1-8 % vody) prášky se slisují vnějším tlakem, takže se docílí pevnosti nutné pro další manipulaci. Jako obzvláště vhodné prášky se prokázaly granuláty z rozprašovacích sušáren. Lisovací formy jsou vyráběny převážně z kovů a lisovací tlaky se řídí především složením prášků a žádanou pevností neslinitého vylisovaného výrobku. Tyto tlaky dosahují hodnot až 200 MPa. [8]

2.3.3 Sušení

V tomto kroku je cílem odstranění vody ze syrového vylisku, která byla přidána pro lepší zpracovatelnost. Suší se zejména vlhkým vzduchem, který nejprve výrobky rovnoměrně prohřeje, poté se teplota pomalu zvyšuje a to při současném snižování vzdušné vlhkosti.

Používají se závěsové, komorové nebo tunelové sušárny, přičemž doba sušení může přesáhnout i 24 hodin. [8]

2.3.4 Slinování

Vypalování při vysokých teplotách (nad 800°C) vede ke zpevnění syrového vysušeného vylisku. K samotnému slinování dochází až při teplotách 1100 až 1500°C. Výsledkem je

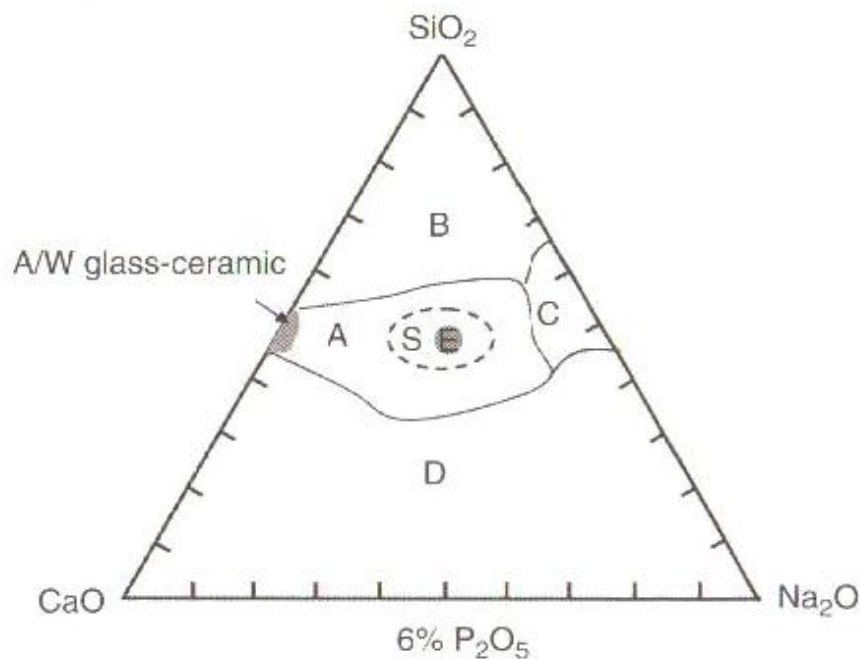
konečný výrobek, který je trvanlivý a má stálou formu. Během tohoto kroku dochází k mnoha fyzikálně-chemickým změnám, které mají významný vliv na vlastnosti finálního výrobku. [8]

2.3.5 Finální úprava

Konečným krokem při výrobě keramiky bývá finální úprava. Pro vyhlazení hrubého povrchu jemné keramiky se používají především glazury. Ty obsahují jednak základní hmoty jako vlastní výrobek, ale také přídavek nízkotajících oxidů např. alkalických kovů a kovů alkalických zemin. Vodné roztoky glazur se nanáší stříkáním nebo máčením. [8]

2.4 Biosklo a sklokeramika

Existují různé druhy bioaktivních skel a sklokeramiky. Skla vhodná pro implantaci jsou založena především na bázi SiO_2 s malými množstvími dalších krystalických fází. Nejznámější a nejúspěšnější aplikací je Bioglass[®]. Toto sklo je založeno na systému $\text{CaO-P}_2\text{O}_5\text{-SiO}_2\text{-Na}_2\text{O}$ (fázový diagram na obr. 5). První vývoj bioskla začal v roce 1971, kdy bylo pro 45S5 Bioglass[®] navrženo složení 45 hm. % SiO_2 , 24,5 % CaO , 24,5 % Na_2O a 6 % P_2O_5 . Vzhledem k své povrchové bioaktivitě byly tyto materiály použity v nenosných aplikacích např. jako umělá kost středního ucha. Když se Bioglass[®] podrobí tepelnému zpracování, sníží se obsah alkalických oxidů a vysráží se krystalický apatit ve skle. Tato výsledná sklokeramika nese název Ceravital[®] ($\text{Na}_2\text{O-K}_2\text{O-MgO-CaO-SiO}_2\text{-P}_2\text{O}_5$) a vykazuje poměrně vysokou mechanickou pevnost. Bioaktivita je však ve srovnání s Bioglass[®] nižší. [5]



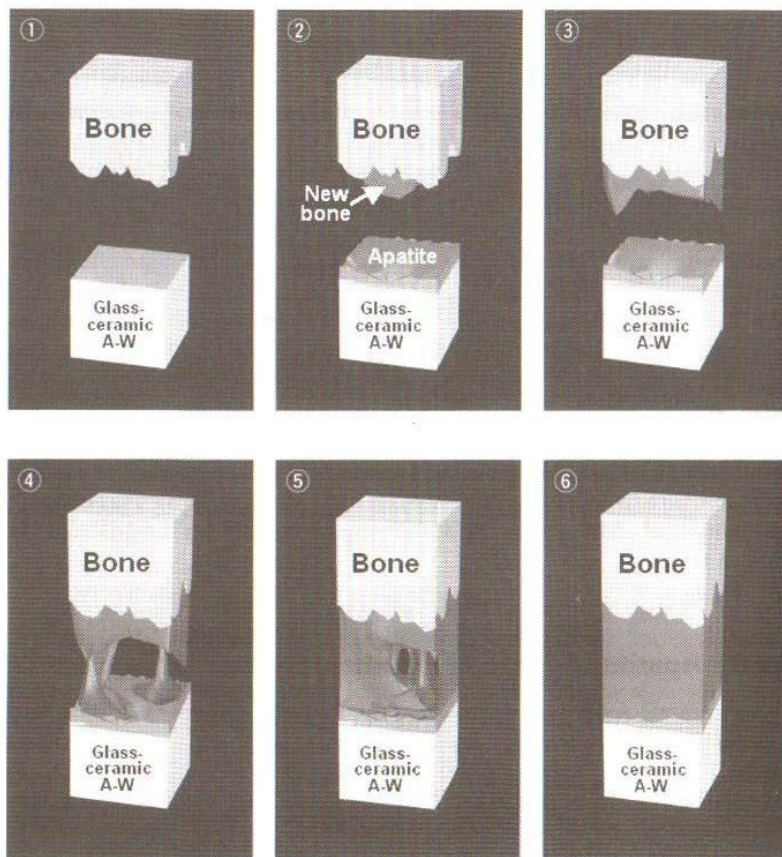
Obr. 5.: Fázový diagram – bioaktivní skla [11]

Obrázek 5 popisuje možnosti interakce materiálu s kostí. Oblast A je oblast složení, kdy materiál s kostí srůstá – bioaktivní skla. Složení v oblasti B jsou inertní, vedou ke vzniku vazivového pouzdra, složení v oblasti C jsou resorbovatelná. Složení v oblasti D neodpovídají složení skla. Sklokeramiky obsahují také P_2O_5 . Oblast S odpovídá srůstu materiálu s měkkými tkáněmi a oblast E označuje složení Bioglass[®].

Chybějící pravidelnost v struktuře materiálů na atomární úrovni je to, co odlišuje skla od ostatních krystalických keramik. Skla jsou obvykle vyráběna ochlazením kapalně směsi surovin, přičemž rychlost chlazení hraje velmi důležitou roli. Pomalé chlazení by mohlo vést ke krystalizaci materiálu. Běžně používanými materiály pro výrobu bioskel jsou vysoce čistý křemík, vápník, uhličitan sodný a oxid fosforečný. Pro zavedení dalších prvků jako jsou hořčík, hliník, zirkonium a další se používají jejich oxidy nebo soli. Jednotlivé tvary jsou odlévány do příslušných forem, zatímco prášky nebo granule jsou vyráběny rychlým ochlazením taveniny v kapalině jako je např. aceton. Alternativní metodou výroby bioaktivního skla je metoda sol-gel. Tento proces vede ke vzniku velmi mikroporézního materiálu s velkým povrchem. [12]

Původní Bioglass[®] je vyrobeno procesem tavení vysoce čistých oxidů SiO₂, Na₂CO₃, CaCO₃ a P₂O₅ v kelímku v peci při teplotě 1370°C. Aby nedocházelo ke kontaminaci skla, používají se platinové kelímky. Částice Bioglass[®] jsou vyráběny odléváním taveniny do vody, poté se suší a melou na požadovanou velikost. K výrobě litých komponent může být Bioglass[®] také lito do předeřtáté formy na 350°C.

Významným sklokeramickým materiálem je A-W (apatit / wollastonit). Jedná se o velmi jemnozrnnou sklokeramiku, složenou z apatitu a wollastonitu (W=CaSiO₃) ve spojení s bioaktivním sklem. Tento materiál je velmi pevný, houževnatý a stabilní ve fyziologických prostředích. Jedná se o bioaktivní materiál, který při přímém kontaktu s kostí nepodporuje vznik vazivového pouzdra (obr 6). [11]



Obr. 6.: Mechanismus vazby sklokeramiky A-W s kostí [11]

Obrázek 6-(1) ilustruje situaci těsně po aplikaci implantátu, na 6-(2, 3) se začíná tvořit nová kost a vzniká apatitová vrstva na implantátu. Obrázek 6-(4) popisuje srůst nové kosti s apatitovou vrstvou, 6-(5, 6) zobrazuje zvyšování hustoty nové kosti.

2.5 Kompozity

Každý materiál má své výhody i nevýhody. Vzhledem k různým fyzikálním, chemickým, biologickým a mechanickým vlastnostem materiálů lze jejich kombinací zlepšit kvalitu např. v oblasti biokompatibility, mechanické pevnosti, elasticity nebo degradability. Kompozitní materiály se vyznačují napodobením biologických vlastností kostní tkáně. Samotná kost je v podstatě velmi složitým kompozitem. Její minerály jsou v různých sloučeninách navázány na organickou hmotu a obklopují různé typy buněk. Je zde i složitý systém cév, který zajišťuje přívod kyslíku a výživy či odstranění produktů katabolismu.

Jednoduchým kompozitem je např. kovová endoprotéza, která je pokryta vrstvou hydroxyapatitu. Kov zajistí tvar implantátu a jeho pevnost, hydroxyapatit usnadní spojení s okolím kostní tkáně chemickou reakcí. [1]

Vzhledem ke své vysoké mechanické pevnosti a chemické inertnosti v lidském těle, je také oxid zirkoničitý vhodný jako přísada do zirkon-hydroxyapatitových kompozitů. Tyto kompozity lze vyrobit dvěma způsoby. V prvním případě jsou prášky ZrO_2 a HA smíchány, vylisovány za studena do požadovaného tvaru a slinovány při teplotách 1100 – 1300°C. Při druhém postupu jsou hydroxyapatit a ZrO_2 vysráženy z vodného roztoku složeného z $Ca(NO_3)_2$, $(NH_4)_3PO_4$ a $ZrOCl_2$. Vzniklé krystaly jsou poté slinovány. Tento způsob zvyšuje pórovitost daného kompozitu, což snižuje jeho pevnost. [12]

3 Testování biokompatibility

Jak již bylo řečeno biokompatibilita určuje slučitelnost s živými tkáněmi.

Spektrum biomateriálů používaných pro medicínální aplikace je poměrně široké. Od bavlněných polštářků zastavujících krvácení drobných oděrek, přes materiály používané k šití stehů, jejichž úkolem je postupně se v organismu vstřebat, až po implantáty srdečních chlopní, které mají životnost 15 i více let.

Je důležité si uvědomit, že žádný materiál není vhodný pro všechny aplikace. Dále je třeba mít na paměti to, že nejen materiál samotný, ale i jeho produkty degradace mohou mít vliv na hostitelské buňky a tkáně a taktéž hostitelské prostředí může ovlivnit vlastnosti a výkon materiálu.

Stanovení biokompatibility materiálů a implantátů zahrnuje jejich detailní charakterizaci (např. chemické složení, hustota, pórovitost, mechanické vlastnosti, produkty degradace atd.) a rozsáhlé testování, nejprve na úrovni *in vitro*, poté *in vivo* a nakonec probíhají klinické studie.

Testy biokompatibility a příslušná dokumentace, které jsou dány zákonem, slouží především k zajištění bezpečnosti materiálů, přístrojů a implantátů. Zkoumání zajišťují některé společnosti a organizace, např. American Society for Testing and Materials International (ASTM), International Standards Organization (ISO), American Dental Association (ADA), National Institutes of Health (NIH) a Food and Drug Administration (FDA). [12]

3.1 *In vitro* testování

Experimenty *in vitro* jsou nutné jako první screeningové testy pro hodnocení biokompatibility. Z jejich výsledků však nelze získat žádné informace o imunitní odpovědi organismu a o tom, zda daný biomateriál vyvolá zánět. V porovnání s ostatními druhy testů jsou tyto rychlé a cenově dostupné, ale neposkytují výsledky odpovídající reakcím za fyziologických podmínek. Jsou zaměřeny na zkoumání cytotoxicity, genotoxicity a hemokompatibility. Mnoho těchto zkoušek se používá k prozkoumání a pochopení základních mechanismů interakcí mezi buňkou a materiálem.

In vitro testy se provádějí na buňkách nebo buněčných kulturách. Pokud materiál nedosáhne dobrých *in vitro* výsledků, s největší pravděpodobností není vhodným kandidátem pro implantaci. Výsledky z tohoto způsobu testování nemusí ovšem nezbytně odrážet jeho výkonnost v testech *in vivo*.

Hodnotí se zde zejména přežití buněk nebo organel, buněčná proliferace (novotvoření), metabolická a katabolická činnost, buněčná morfolofie a funkce (změny tvaru, velikosti či pohybových schopností), úroveň poškození buněk atd. [12]

3.1.1 Testy cytotoxicity

Cytotoxicita je schopnost způsobit poškození, resp. smrt buněk a to jejich přímou lýzou nebo fatální změnou buněčného metabolismu. Cytotoxické účinky vyvolávají například inhibici enzymů nebo změny propustnosti buněčné membrány. Tyto testy jsou používány jako screening pro identifikaci materiálů jako kandidátů pro další testy biokompatibility. Materiály, které jsou vyhodnoceny jako cytotoxické, nejsou považovány za vhodné pro lidské implantace. [12]

3.1.2 Testy hemokompatibility

Testy hemokompatibility slouží k hodnocení účinku materiálu na krevní srážlivost, vznik trombů a hemolýzu (rozpad červených krvinek). Poškození krve nebo některé z jejích složek může mít fatální následky. Z tohoto důvodu jsou tyto testy pro materiály, které přijdou do kontaktu s ní, nezbytné.

Pro testy hemolýzy se používají červené krvinky králíků, myši či potkanů. Jelikož musí být erythrocyty s materiálem v dostatečném kontaktu, provádí se občasné protřepávání těchto vzorků po dobu tří hodin. Vyhodnocují se spektrofotometricky a porovnávají se s materiály, které nezpůsobují hemolýzu vůbec. Výsledky jsou uváděny v procentech.

Pro hodnocení vlivu materiálů na krevní srážlivost, jsou materiály vystavovány do kontaktu s celým krevním sérem. Sledují se také krevní destičky, které mají vliv na krevní srážlivost a vznik trombů. [12]

3.1.3 Testy mutagenity a genotoxicity

Za mutageny se považují ty materiály, které jsou schopny způsobit mutace, tzn. měnit genetickou informaci organismu. Materiály, které mají mutagenní účinky na hostitele, mohou být tedy označeny jako genotoxické. Genotoxicita je široce označována jako karcinogenita, proto můžeme říct, že všechny karcinogenní látky budou klasifikovány i jako látky mutagenní, ale opak nemusí být nutně pravdivý, tj. mutagen nemusí být vždy karcinogenem. Nejběžnější metodou pro stanovení mutagenity a karcinogenity je Amesův test. Používá se několik mutovaných kmenů bakterií *Salmonella typhimurium* nebo *Escherichia coli*, které k růstu vyžadují externí zdroj histidinu. Buňky jsou kultivovány v prostředí bez histidinu a sleduje se schopnost materiálu způsobit reverzibilní mutaci a obnovit růst těchto bakterií i bez dodání histidinu. Přestože tento test nedetekuje plný rozsah mutagenů, je často využíván pro prvotní zkoumání mutagenity. [12]

3.2 *In vivo* testování

Systémové fyziologické procesy jsou komplexní a velmi složité, proto nemohou být simulovány *in vitro*. Proto je toto testování na zvířecích modelech nezbytně nutné ještě před klinickými testy na lidech. Používají se k hodnocení lokálních a systémových interakcí mezi hostitelskou tkání a testovaným materiálem nebo látkami, které jsou vyluhovatelné, rozpustné nebo vznikají při jeho rozkladu. Rovněž zahrnují predikci, jaké interakce budou probíhat v organismu lidském. Zahrnují testy citlivosti, implantovatelnosti a karcinogenity.

Nedostatkem *in vivo* testů je, že mohou být ovlivněny mnoha proměnnými, např. pohlavím, věkem, stravou nebo aktivitou. [6, 12]

3.2.1 Problematika týkající se testování na zvířatech

Používání zvířat pro vědecké účely pro ně může být bolestivé, poškozující či smrtelné. Proto je nutné používat co nejvíce humánní metody, které jsou schválené moderní veterinární a laboratorní praxí. Tento způsob testování by měl být používán pouze v naprosto nezbytných situacích, kdykoli je to možné, měl by být použit způsob jiný. Žádný zvířecí model přesně neodpovídá lidskému druhu, proto musí být při jeho výběru věnována pozornost

anatomickým, biochemickým, fyziologickým, patologickým a psychologickým charakteristikám.

Směrnice k tomuto způsobu testování jsou popsány normalizačními organizacemi a regulačními úřady jako jsou např. FDA, ADA, Evropský lékopis. [12]

3.3 *Klinické testy*

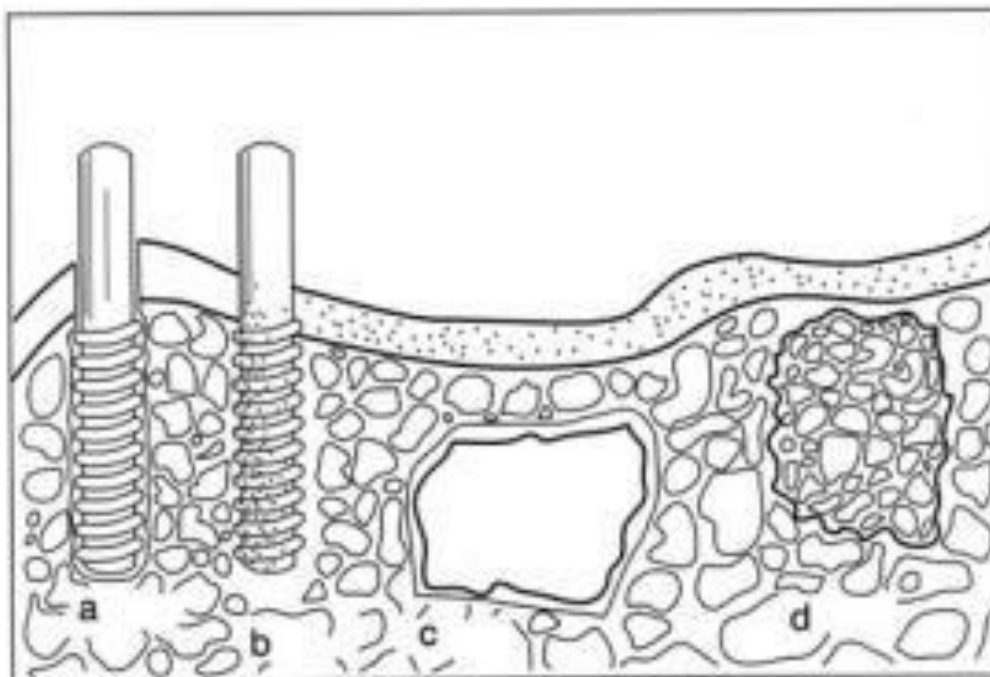
Klinické testy hodnotí bezpečnost a účinnost materiálů a implantátů dříve, než jsou využity širokým okruhem lékařů na širokém počtu pacientů. V každém kroku hodnocení musí být biokompatibilita posuzována vzhledem k materiálovým vlastnostem, výrobě, sterilizaci, balení, skladování a jiným manipulacím, které mohou ovlivnit výsledky testování. Před těmito testy se již předpokládá, že fyzikálně-chemické, mechanické, elektrické a další vlastnosti jsou důsledně otestovány a vyhodnoceny. [12]

4 Biokeramika

Biokeramika zahrnuje keramiky, skla a sklokeramiky, které se používají k rekonstrukci nemocné, poškozené nebo „opotřebované“ části těla. Biokeramika má tu výhodu, že je kompatibilní s prostředím lidského těla. Tyto materiály obsahují jednak ionty, které jsou obsaženy v lidském těle (např. Ca^{2+} , K^+ , Mg^{2+} , Na^+) a také ionty, které vykazují nízkou toxicitu pro okolní tkáň (Al^{3+} , Tl^{2+} , Zr^{2+}). Díky svým vhodným fyzikálním, mechanickým, chemickým a biologickým vlastnostem se tyto materiály úspěšně využívají v kostní chirurgii. Jsou vyráběny v mnoha různých formách, např. jako granule, vlákna, monolity nebo povrchové povlaky. Pro použití ve zdravotnictví musí být přísně kontrolováno jejich složení, struktura i mechanické vlastnosti. Patří sem především sloučeniny obsahující oxidy hliníku, zirkonu či titanu, kalcium alumináty a kalcium fosfáty. [1, 5]

Podle stupně interakce s živou tkání (obr. 7) rozlišujeme keramiku bioinertní a bioaktivní. Bioaktivní může být resorbovatelná nebo neresorbovatelná. [3, 13]

- Bioinertní keramika, například korund (Al_2O_3) a oxid zirkoničitý nebo zirkoničítokorundová keramika, se používá především pro mechanicky namáhané aplikace. Živá kostní tkáň implantát toleruje, ale nevytvoří s ním pevnou chemickou vazbu. Většinou se kolem tohoto implantátu vytvoří vazivové pouzdro, které je obrannou reakcí organismu na přítomnost cizího předmětu. Tyto druhy keramik jsou nerozpustné v tkáňových tekutinách a neoxidují. Vykazují vyšší tvrdost než ocel a při tření se neobrušují. Jejich nevýhodou je však křehkost, špatná opracovatelnost a lámavost při nárazu.
- Bioaktivní keramika vytváří pevné chemické vazby s živou tkání přímo, nikoliv prostřednictvím vaziva a používá se na mechanicky nízkozátěžové aplikace (výplně). Jedná se o hydroxyapatit, bioaktivní skla a sklokeramiku, bioaktivní kompozity.
- Resorbovatelná biokeramika slouží jako dočasná náhrada kostí, která se při obnovení kostní tkáň postupně vstřebá. Tyto materiály jsou založeny na bázi vápenatých solí fosforečnanů, uhličitánů nebo síranů.



Obr. 7.: Dělení biokeramických materiálů podle interakce na rozhraní kost - implantát. [5]

Obrázek znázorňuje 4 typy biomateriálů: [a] bioinertní zubní implantát z korundové keramiky, [b] kovový zubní implantát potažený vrstvou bioaktivního hydroxyapatitu, [c] bioaktivní sklo, [d] resorbovatelný implantát z fosforečnanu vápenatého.

Proces výroby biokeramiky má obdobné kroky, kterými se řídí výroba keramiky klasické (formování prášku do požadovaného tvaru, částečné sušení a výpal při vysoké teplotě). Vlastnosti biokeramiky jsou silně ovlivněny obsahem nečistot a velikostí částic výchozích materiálů, které proto musí být kontrolovány. [12]

V Tabulce 2 je uveden stručný přehled biokeramických materiálů a jejich aplikací.

Tab. 2.: Současné využití biokeramiky [14]

Využití	Materiály
Nosné ortopedické aplikace	Al₂O₃
Povlaky pro chemické vazby (ortopedické, zubní a maxilofaciální protézy)	HA Bioaktivní sklo Sklokeramika
Povlaky pro tkáňový vrůst (kardiovaskulární, ortopedické, dentální a maxilofaciální protézy)	Al₂O₃
Dentální implantáty	Al₂O₃ HA Bioaktivní sklo
Zvětšení alveolárního hřebenu	Al₂O₃ HA HA kompozity Bioaktivní sklokeramika
Otolaryngologie	Al₂O₃ HA Bioaktivní sklo Sklokeramika
Dočasné výplně kostí	Fosforečnany vápenaté

4.1 Korundová keramika

Oxid hlinitý je nejčastěji používanou bioinertní keramikou pro chirurgické implantáty cca od 70. let 20. století. Zásadním omezením je, jako u jakéhokoli jiného inertního materiálu, vznik fibrózního vazivového pouzdra, což za určitých okolností může vést až k uvolnění implantátu. V současné době se hutný korund používá především jako kostní podpora a opora pro kostní vrůst (např. totální kyčelní náhrady), korund porézní nachází využití zejména jako dentální implantáty. [5, 13]

Hutná korundová keramika (velikost zrn $< 4 \mu\text{m}$ a čistota $> 99,7 \%$) byla vyvinuta jako alternativa kovových slitin pro chirurgické použití. Tento druh biokeramiky má nízký obsah slinovacích přísad ($< 0,5 \%$ hm.), relativně malou velikost zrn a úzkou distribuční velikost zrn. [5, 12]

Je extrémně tvrdá a odolná proti poškrábání, na druhém místě hned za diamantem. Rovněž je velmi odolná proti působení tělních tekutin. Fyzikální vlastnosti jako např. pevnost, odolnost proti únavě a lomová houževnatost jsou funkcí čistoty, zrnitosti a pórovitosti, dále také závisí na procentu použitých pomocných slinovacích látek (takto se k podpoře slinování přidává např. velmi malé množství MgO). Například průměrné zvýšení velikosti zrna o $17 \mu\text{m}$ může mít za následek zhoršení mechanických vlastností až o 20%. [12, 14]

Mechanické chování korundové keramiky pro medicínské aplikace v simulovaném fyziologickém prostředí vedlo k předpovědi dlouhodobého přežití při vysokém namáhání. Rozsah tohoto přežití byl odhadnut na 50 let při 112 MPa s 99.9 % pravděpodobností. [11]

4.1.1 Bayerův proces

Oxid hlinitý se dnes vyrábí v podstatě výhradně podle Bayerova postupu rozkladem bauxitu (viz. Schéma 1). Bauxit je směsice různých hydratovaných oxidů či hydroxidů hliníku s křemičitany hlinitými a oxidy železa, titanu apod. Obsahy Al_2O_3 se v bauxitech nejčastěji pohybují okolo 50-65%.

Mletý bauxid se rozkládá vodným roztokem hydroxidu sodného při teplotách $140 - 250^\circ\text{C}$ v autoklávech nebo trubkových reaktorech. Hydráty oxidu hlinitého přecházejí do roztoku jako hlinitan sodný. V usazovacích a na filtrech se oddělí a vypere velmi jemný červený kal,

který obsahuje železo z bauxitu. Na jednu tunu vyrobeného oxidu hlinitého odpadne 1 až 2 tuny tohoto vlhkého červeného kalu. Filtrát se za stálého míchání ochladí a očkuje se hydroxidem hlinitým. Po oddělení $\text{Al}(\text{OH})_3$ se louh částečně odpaří a vrací zpět na začátek procesu. Získaný hydroxid hlinitý se kalcinací při teplotách 1200-1300°C převede na $\alpha\text{-Al}_2\text{O}_3$. Tento kalcinovaný oxid hlinitý ($\alpha\text{-Al}_2\text{O}_3$) se skládá z primárních krystalů o velikosti 0,3 až 0,5 μm , které jsou většinou aglomerovány do částic o velikosti 10 až 100 μm . [8]

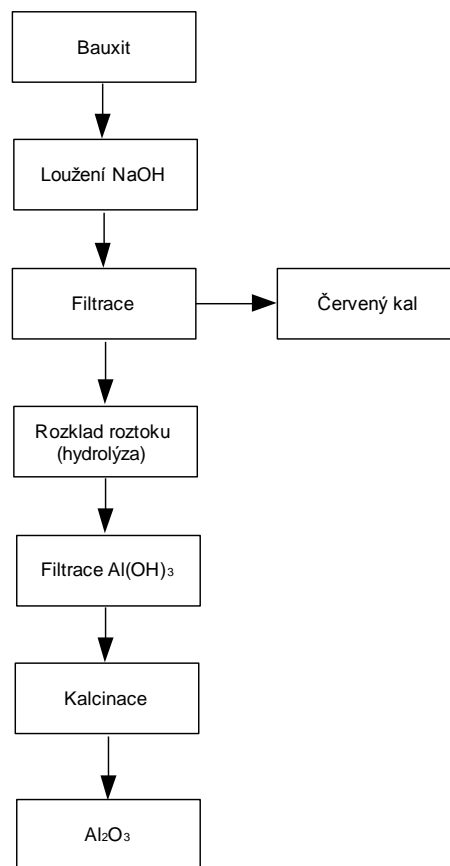


Schéma 1.: Bayerův proces. [15]

Korundové keramiky se běžně slinují při teplotách 1500-1800°C. Slinovací přísady jako např. MgO , Y_2O_3 , TiO_2 , Cu_2O nebo MnO se používají pro zvýšení slinovací rychlosti a to v množství 0,1 až 5 % hm. [8]

4.2 Zirkoničitá keramika

Protože se minerál baddeleyit (ZrO_2) v přírodě téměř nevyskytuje, je hlavní surovinou pro výrobu zirkoničité keramiky zirkon ($ZrSiO_4$), ze kterého se ZrO_2 získá tavením s vápnem a koksem za redukce SiO_2 a nečistot. [8]

Oxid zirkoničitý (ZrO_2) může existovat ve třech hlavních modifikacích: monoklinický, tetragonální a kubický. Čistý ZrO_2 je monoklinickou fází, je stabilní až do teploty $1170^\circ C$, ale s rostoucí teplotou může přecházet do fáze tetragonální a kubické. Po ochlazení tetragonální nebo kubické fáze na fázi monoklinickou dochází k objemové expanzi, která vyvolává velké pnutí materiálu. To v čistém ZrO_2 způsobuje trhliny a zhoršuje jeho mechanické vlastnosti. [12]

4.2.1 Částečně stabilizovaný ZrO_2

Za účelem stabilizace mohou být přidány různě oxidy, např. Y_2O_3 , CaO a MgO . Posílení a zpevnění ZrO_2 materiálů je závislé na typu a množství stabilizačního činidla, velikosti zrn a tepelné minulosti keramiky. To vytváří dvě základní skupiny částečně stabilizovaného ZrO_2 (partially stabilized zirconias – PSZ) [12]:

1. TTZ (tetragonally toughened zirconia) je částečně stabilizovaný pomocí oxidu hořečnatého, komerčně známý jako MgPSZ nebo MgTTZ.
2. TZP (tetragonal–zirconia polycrystal) vyžaduje přidání 3% Y_2O_3 a vzniklý materiál je také známý pod názvem Y-TZP (yttrium – tetragonal zirconia polycrystal). Jedná se o velmi jemně zrnitou keramiku, která vykazuje vynikající houževnatost a tvrdost.

Ve srovnání s keramikou na bázi Al_2O_3 má částečně stabilizovaný ZrO_2 vyšší pevnost v ohybu i odolnost v lomu a nižší Youngův modul pružnosti. Hlavní příčina selhání totálních náhrad kyčelního kloubu byla tvorba pevných úlomků v důsledku opotřebení implantátu a následná osteolýza (zánik kostní tkáně a její resorpce). [5, 14]

Vlastnosti finálního implantátu ze zirkoničité keramiky souvisejí s kroky výrobního postupu. Pro různé typy aplikací se od sebe tyto postupy (resp. teploty, tlaky aj.) mohou trochu odlišovat, ale ve všech případech je třeba mít na paměti, že jakýkoli defekt vzniklý v

libovolném výrobním kroku, již nemůže být odstraněn v krocích dalších. To vede ke zhoršení vlastností finálního výrobku.

Slinování při vyšších teplotách (1400-1500°C) umožňuje získání dostatečné hustoty implantátu, ale poměrně velikých částic (>0,5 μm), což zvyšuje riziko jeho předčasného stárnutí. Z tohoto důvodu se slinuje při teplotách 1350-1400°C. Výsledkem jsou malá zrna (~0,3 μm), ale hustota je nedostačující. Proto se používá izostatické lisování za tepla (hot isostatic pressing – HIP) v argonu při teplotách okolo 1400°C a tlacích 200 MPa. Takový výrobek má tmavou barvu, proto následuje krok nazývaný bělení. Hlavice jsou zahřívány na teplotu okolo 1200°C za přístupu vzduchu a výsledkem je bílý implantát, který se dále opracovává (schéma 2). [11]

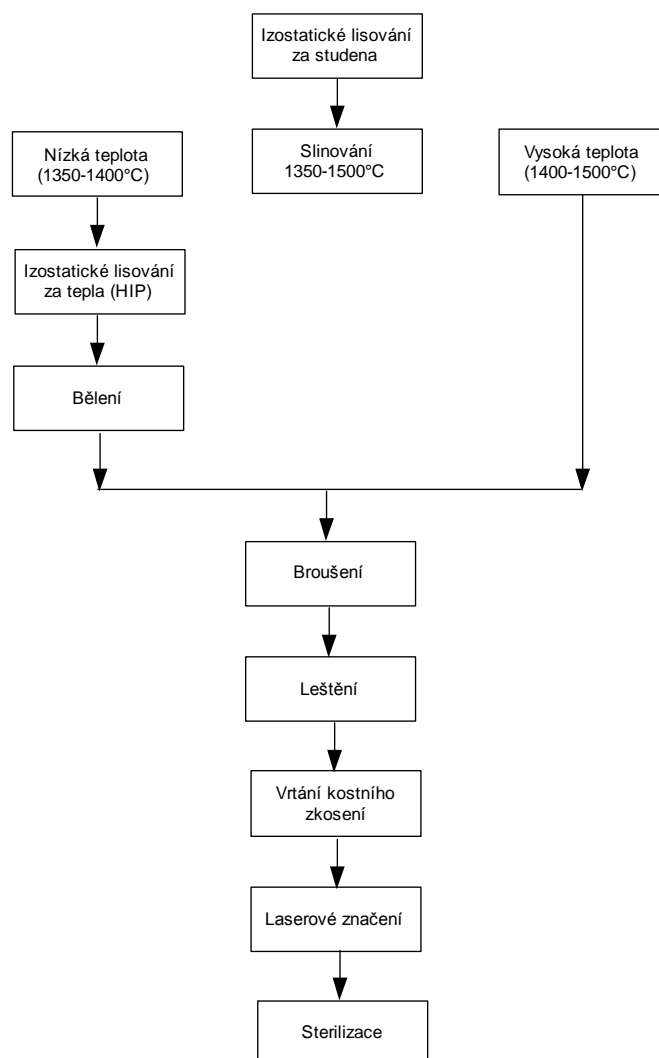


Schéma 2.: Výroba implantátu pro náhradu hlavice stehenní kosti ze ZrO₂ keramiky. [11]

4.3 Hydroxyapatit

Apatity jsou skupiny látek, které mají podobnou strukturu, ale jiné složení. Substituovaný apatit $\text{Ca}_{(10-x)}(\text{PO}_4)_{6-y}(\text{OH})_{2-z} \text{A}_x\text{B}_y\text{C}_z$ (kde A, B a C jsou substituční prvky) je nestechiometrický nerost obsažený v pevných tkáních všech savců. [5] Tyto biologické apatity tedy tvoří hlavní anorganickou složku zubů a kostí, dále jsou také nalezeny v různých patologických kalcifikacích (zubní kámen, močové a žlučové kameny).

Hydroxyapatit (dále jen HA) má specifickou strukturu a složení, jeho vzorec je $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$. Vzhledem ke své podobnosti s kostí nachází HA uplatnění jako materiál k jejich náhradě, je však křehký, proto se nehodí pro aplikace, které vyžadují odolnost proti nárazu (např. náhrada kyčelního kloubu).

Syntetický HA se svým složením liší od hydroxyapatitu obsaženého v kostech. Řadí se do skupiny bioaktivních materiálů a při implantaci podporuje hojení skeletu. Využívá se jako objemová biokeramika, ale také jako povlaky na kovové materiály a složka kompozitů. Jeho nevýhodou je ve srovnání s bioaktivní sklokeramikou nízká reaktivita s kostí, což má velký vliv na dobu potřebnou k zahojení. Ke zlepšení tohoto problému pomáhá začlenění biologických subjektů jako např. růstových faktorů či bílkovin nebo provedení substituce několika málo prvků (např. Sr nebo Mg za Ca; F a Cl za OH, CO_3 za PO_4 nebo OH). Substituce v apatitové struktuře ovlivňuje řadu vlastností, např. spektrální vlastnosti, velikost a morfologii, chemickou a tepelnou stabilitu. [11, 12]

Mezi parametry, které řídí biologickou aktivitu hydroxyapatitu patří zejména poměr Ca/P, čistota, velikost zrn a sekundární sloučeniny, které mohou vznikat během výroby. [5]

4.3.1 Chemická syntéza

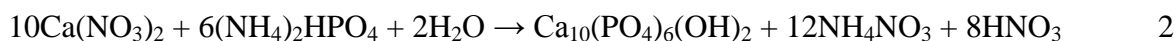
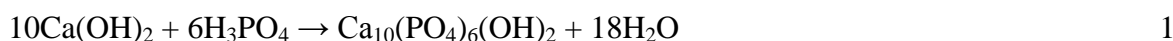
Existuje mnoho metod používaných na přípravu apatitů, které se mohou shrnout do třech základních skupin: reakce vodné, reakce v tuhé fázi a hydrotermální.

4.3.1.1 Vodné techniky

Vodné techniky lze rozdělit do dvou podskupin: Srážecí a hydrolytické reakce. [12]

Srážení

Jedná se o nejběžnější způsob jak hydroxyapatit připravit. Tato metoda je poměrně jednoduchá a může poskytovat širokou škálu velikostí vzniklých částic a různých morfologií. Srážení vyžaduje míchání reaktantů v přítomnosti vody za dodržení reakčních podmínek (teplota, pH, čas). Nedodržení konkrétních podmínek vede k odchylkám od stechiometrie ($\text{Ca/P} \neq 1,67$), což způsobuje vznik sekundárních fází jako trikalcium fosfátu (tricalcium phosphate – TCP) nebo oxidu vápenatého. Po dokončení reakce se sraženina důkladně promyje, zfiltruje a usuší. Dva nejčastější principy srážení:



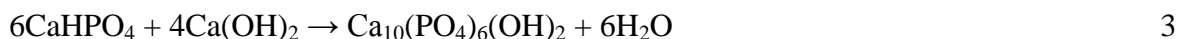
V prvním případě se hydroxyapatit připravuje reakcí kyseliny trihydrogenfosforečné s alkalickým roztokem hydroxidu vápenatého. V případě druhém reagují vodné roztoky dusičnanu vápenatého s hydrogenfosforečnanem amonným, přičemž k úpravě pH může být použit roztok hydroxidu amonného. Výrazný nedostatek této metody spočívá v začleňování amonných iontů, které jsou potřebné pro řízení hodnoty pH, do konečné struktury.

Hydrolyza

Tyto metody zahrnují hydrolyzu kyselých fosforečnanů vápenatých v roztocích uhličitanu, fluoridu, amoniaku, hydroxidu sodném nebo draselném, a to v závislosti na požadovaném složení apatitu. Nevýhoda spočívá v zavádění dalších iontů do reakčního postupu.

4.3.1.2 Reakce v tuhé fázi

V těchto reakcích je hydroxyapatit vyráběn pomocí stechiometrického míchání reaktantů při určitých teplotách.



Sloučeniny vápníku jsou smíchány, formovány a slinovány při teplotách nad 950°C. Tento postup je náchylný k výrobě nehomogenních materiálů. [11, 12]

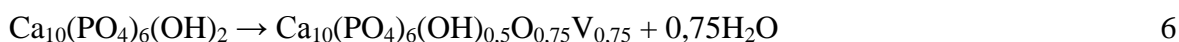
4.3.1.3 Hydrotermální přeměny

Hydrotermální přeměny jsou založeny na použití zvýšených teplot a tlaků v kontrolované atmosféře. [12]

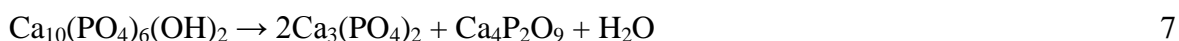
Reaktanty použité v reakcích v tuhé fázi (reakce 3, 4 a 5) mohou být použity také pro hydrotermální přeměny při teplotě 275°C a pod tlakem páry cca 83 MPa. [11]

4.3.2 Slinování hydroxyapatitu

Nejběžnější metoda používaná pro slinování HA je zahřívání pomocí elektrické pece při atmosferickém tlaku. Stechiometrický HA se může tepelně rozkládat dvěma mechanismy. Při relativně nízkých teplotách může dojít k hydroxylaci, což vede ke vzniku oxyHA (OHA) a vody (kde V je vakance):



Při vysokých teplotách se HA rozkládá na TCP (tricalcium phosphate) a TeCP (tetracalcium phosphate) podle rovnice:



4.3.3 Příprava hydroxyapatitových keramik pro klinické účely

HA se uplatňuje v několika formách, od hutných monolitických keramik, přes porézní nosné struktury a výplně kompozitů, až po nátěry.

4.3.3.1 Hutná monolitická keramika

Příprava tohoto druhu keramiky probíhá ve třech krocích. První krok spočívá v přípravě a zpracování prášků, které obsahují vhodnou velikost částic pro zhutnění. Druhý krok zahrnuje zhutnění těchto prášků do požadovaného tvaru a velikosti a konečným krokem je slinování při vysokých teplotách. [12]

4.3.3.2 Zrnité implantáty

Zrnité implantáty lze použít k vyplnění dutin složitých geometrických tvarů. Tato výhoda zabraňuje nutnosti úpravy velikosti nebo tvaru implantátu během operace. Tyto materiály mohou být při implantaci vloženy tak, aby vznikly dutiny pro kostní vrůst. [12]

4.3.3.3 Biomedicínské nátěry

Klinické výsledky prokázaly, že implantáty s HA povrchem mají mnohem delší životnost než implantáty bez povrchové úpravy a to především u mladších pacientů. Komerčně nejdůležitějším způsobem výroby těchto povlaků je plazmové stříkání. Přestože je tato metoda úspěšná, můžeme se setkat s řadou problémů, např. špatná přilnavost nátěru k podkladu, nerovnoměrná tloušťka vrstvy nebo celistvost struktury a složení povrchu. Dlouhodobé studie ukázaly, že oddělení nebo poškození plazmově stříkané vrstvy hydroxyapatitu může postupem času vést k osteolýze a následnému uvolnění implantátu. Proto je třeba zajistit, aby nanášené povlaky měly lepší přilnavost k povrchu, byly tenčí a jednotné z hlediska struktury i složení. Osvědčilo se vytváření apatitových povrchů prostřednictvím simulovaných tělních tekutin (simulated body fluid – SBF), které obsahují fyziologické ionty jako NaCl, KCl, K_2HPO_4 , $MgCl_2$, $CaCl_2$ nebo Na_2SO_4 v destilované vodě při pH 7,4. Bylo prokázáno, že takto připravené implantáty vykazují výrazné zlepšení ve srovnání s nepotaženými kovovými implantáty. Povrchová úprava pomocí SBF proto nabízí zajímavou alternativu k plazmově stříkaným implantátům pro ortopedické aplikace. [12]

4.3.3.4 Výplně v kompozitech

Jedním způsobem jak zlepšit mechanické vlastnosti HA keramiky je vytvořit kompozity, které obsahují jak HA fázi tak fázi polymerní. Kompozity z polymeru a HA keramiky mají velmi příznivé mechanické vlastnosti, od pevnosti keramické fáze po houževnatost a plasticitu polymeru. V posledních letech se oblast zájmu, z důvodu kompoziční podobnosti s kostí, přesunula na vývoj kompozitů na bázi fosforečnanu vápenatého a kolagenu. Z tohoto důvodu je hlavní aplikací oprava kostních defektů. [12]

Aby vznikl hustý HA, který neobsahuje žádné póry ani druhé fáze, musí být poměr Ca/P přesně 5:3. Vyrábí se slinováním bez tlaku, při teplotě 1100°C po dobu jedné hodiny. Takto připravený HA je průsvitný až průhledný (póry a druhá fáze rozptýlí světlo, což vzorek učiní neprůhledným) a má vysokou pevnost a vynikající odolnost proti únavě, proto je vhodný pro řadu biomedicínských aplikací. Povlaky HA na kovech a kompozity HA s ostatními keramikami jsou dále zkoumány za účelem odstranění nedostatku nízké odolnosti proti nárazu. [12]

Příklad velmi využívané metody výroby hydroxyapatitu: Prášky HA mohou být vyrobeny z vodného roztoku $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$ a NaH_2PO_4 . Po filtraci a sušení se produkt žihá při teplotě 1173 K po dobu tří hodin. Při tvarování lisováním za studena, může být požadovaný tvar získán hodinovým slinováním při teplotě 1500 K. Jakmile by ovšem teplota při slinování překročila hodnotu 1523 K, došlo by k výraznému zhoršení mechanických vlastností hydroxyapatitu. [5]

4.4 Fosforečnany vápenaté

Fosforečnany vápenaté (tricalcium phosphates – TCP) patří mezi nejběžnější vápenaté či fosforečnanové sloučeniny používané jako implantáty. Používají se v keramických kostních náhradách, jako nátěry na kovové protézy nebo jako kostní tmely či složky kompozitů. Pojem fosforečnany vápenaté označuje různé sloučeniny, které obsahují iont PO_4^{3-} a poměr Ca/P mají 1,5 (což přibližně odpovídá chemickému vzorci $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$). Některé fosforečnany s apatitovou strukturou a nedostatkem vápníku jsou také označovány jako TCP, i když

nevykazují krystalickou strukturu fosforečnanu vápenatého. Fosforečnany vápenaté používané jako biomateriály (tabulka 3), existují ve 4 různých formách: α -TCP, β -TCP, amorfni TCP (am-TCP) a apatitový TCP (ap-TCP). [11]

Čistý trikalciium fosfát je ve fyziologickém prostředí více rozpustný než ostatní keramika na bázi fosforečnanů, proto může být použit v situacích, kdy je potřeba urychlit růst kosti. Patří tedy do skupiny bioresorbovatelné keramiky a rozpouštění roste v pořadí: HA < β -TCP < α -TCP. [5]

Tab. 3.: Využití TPC biokeramiky [11]

Typ materiálu	Typ TCP	Použití	Účinky TCP
Biokeramika	α -TCP a β -TCP	Kostní náhrady	Biodegradabilita Rozpustnost a hydrolýza (pro α -TCP)
Kostní tmely	α -TCP, am-TCP, ap-TCP a β -TCP	Kostní náhrady Dentální aplikace	Aktivní vytvrzování Bioresorbovatelnost Poskytování Ca^{2+} a PO_4^{3-} iontů
Coatings	α -TCP, β -TCP, am-TCP a ap-TCP	Povlaky na kovové implantáty	Biodegradabilita Reaktivní povlak
Kompozity	α -TCP, β -TCP a am-TCP	Kostní náhrady Obnovující zubní materiály	Mechanické vlastnosti Uvolňování Ca a P

Am-TCP a ap-TCP jsou nízkoteplotní nestabilní fáze, obvykle získávané srážením. α -TCP a β -TCP jsou vysokoteplotní krystalické fáze.

Příprava keramiky na bázi fosforečnanů vápenatých zahrnuje především přípravu prášků TCP. Následně se tyto prášky zpracovávají s cílem získat soudržné biomateriály v podobě hutných či porézních keramik, povlaků, kostních cementů nebo jiných kompozitů. [11]

Am-TCP

Am-TCP mohou být připraveny různými metodami. Nejvýhodnějším postupem se zdá být dvojitý rozklad mezi roztokem vápenaté soli a roztokem hydrogenfosforečnanu ve vodném prostředí při pokojové teplotě a pH=10.

Am-TCP je také možné získat prostřednictvím suché cesty přes rychlé ochlazení roztaveného fosforečnanu vápenatého. Bez přítomnosti jiných iontů než Ca^{2+} a PO_4^{3-} se tvoří čistá amorfní fáze. V praxi je však při vysokých teplotách přítomný anion O^{2-} , což má za následek zvýšení poměru Ca/P. [11]

Ap-TCP

Apatitový fosforečnan vápenatý je nízkoteplotní krystalickou formou am-TCP. Vykazuje apatitovou strukturu, poměr Ca/P 1,5 a je odvozen z krystalizace ve vodném prostředí am-TCP. [11]

α -TCP a β -TCP

Na rozdíl od am-TCP a ap-TCP nelze tyto prášky vysrážet z vodných systémů. Tyto dvě krystalické formy mohou být získány při zpracování am-TCP nebo ap-TCP (nebo jakékoli směsi Ca-P solí v odpovídajícím poměru) za příslušných vysokých teplot.

Tepelné zpracování při teplotách okolo 900°C za přístupu vzduchu po dobu několika hodin vede ke vzniku β -TCP o vysoké čistotě. Pokud bychom jako výchozí směs použili tu, která nemá poměr Ca/P přesně 1,5, výsledný β -TCP by obsahoval nečistoty.

α -TCP je obvykle získáván zahříváním β -TCP na 1125°C následovaným prudkým ochlazením. α -TCP je možné získat tepelným přechodem α -TCP při teplotách mezi 630-850°C, ale tento způsob vede ke znečištění produktu β -fosforečnanem vápenatým. [11]

4.5 Coatings

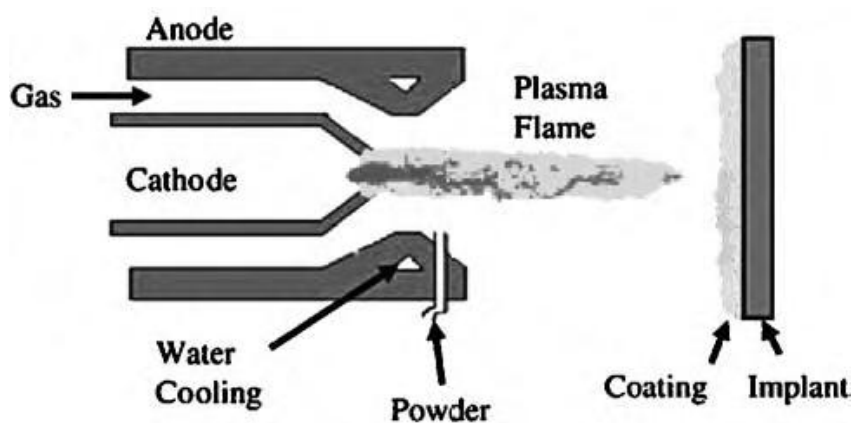
Označení coating se používá k vyjádření, že jde o povrchovou úpravu. Vrstva biokeramického materiálu brání před reakcí kovu s tělními tekutinami a migrací kovových reakčních produktů do sousední tkáně. Nejčastěji používané slitiny pro implantáty jsou založeny na bázi titanu, kobaltu, chrómu, nerezí a oceli. Jsou sice odolné proti tělním tekutinám, ale vyvolávají zapouzdření a reakci na cizí těleso. Existuje mnoho metod jak nanést povlak na kovový materiál, např. plazmové stříkání, pulzní laserové nanášení a termické nástřiky, naprašování, máčení, metoda sol-gel a tepelné izostatické lisování. Žádný z těchto způsobů nevede ovšem k uspokojivým výsledkům, protože takto nanesené vrstvy obsahují trhlinky, póry, sekundární fáze, což opět zhoršuje mechanické vlastnosti materiálu. Elektroforetické techniky a metoda sol-gel se provádějí za nižších teplot a tím se vyhýbají problémům spojeným se strukturní termickou nestabilitou hydroxyapatitu.

Kvůli svým nepříznivým mechanickým vlastnostem nemůže být porézní hydroxyapatit použit jako objemová keramika. Místo toho se využívá ve formě tenkovrstvých povlaků na kovové slitiny, zejména jako povlaky dentálních implantátů. Tyto HA povlaky vykazují ve srovnání s kovovými implantáty vyšší biokompatibilitu a rychlejší hojení (výkon). [5, 12]

4.5.1 Plazmové stříkání

Jde o nejpoužívanější metodu, kdy keramický prášek prochází plamenem plazmového hořáku a je nanášen na nosný kovový materiál (obr. 8). Mezi dvě elektrody je vložen elektrický oblouk a velká ionizovaná teplota (vyšší než 30000°C) má za následek, že proud plynů prochází tímto elektrickým obloukem. Zvýšením teploty plynu dojde k jeho expanzi, což způsobí, že proud nosného plynu projde obloukem přibližně rychlostí zvuku. Vrstva prášku, suspendována v proudu nosného plynu, je pak vložena do plazmového plamene. Teplota tohoto plamene je silně závislá na volbě použitého plynu. V ideálním případě se pouze tenká vnější vrstva jednotlivých částic prášků dostane do roztaveného stavu, který

přechází několika fázovými přechody. Vlastnosti plazmově stříkaných povlaků jsou závislé na velikosti částic, typu nosného plynu, rychlosti plazmy, vzdálenosti mezi implantátem a plazmovou tryskou a rychlosti chlazení. Pokud se jedná o plazmové stříkání ve vzduchu, obvykle se vytvoří oxid vápenatý a jeho koncentrace ovlivňuje celistvost plazmově stříkaných HA povlaků. Dále se jako nosný plyn může využívat vodík nebo dusík. Plazmově stříkané povlaky na ortopedické a zubní implantáty mají obvykle tloušťku 50-100 μm . Povlaky se při tloušťce vrstvy vyšší než 80 μm stávají křehkými, na druhou stranu při použití tenkých vrstev může dojít k rychlé resorpci. [12]



Obr. 8.: Schématické znázornění procesu plazmového stříkání. [12]

4.5.2 Metoda sol-gel

Obecně se tato metoda skládá z těchto kroků (schéma3) [16]:

1. Příprava výchozího roztoku
2. Tvorba solu (homogenního koloidního roztoku)
3. Přechod na tuhý gel (prostřednictvím odpaření rozpouštědla a reakce s vlhkostí)
4. Zhutnění gelu pomocí tepelného zpracování na konečný produkt (teploty jsou závislé na složení materiálu, jsou však mnohem nižší než u klasického tavení, cca 500°C)

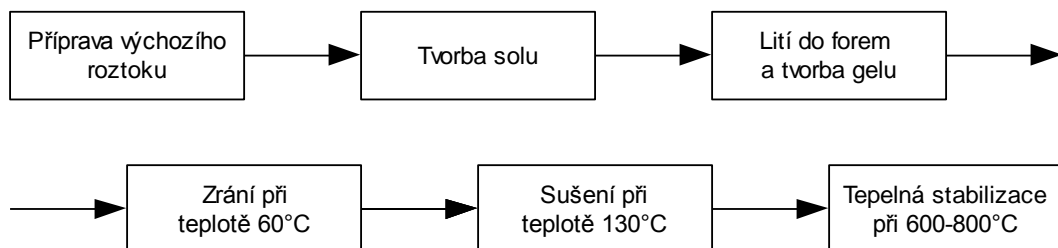


Schéma 3.: Metoda sol-gel. [11]

Výhody metody sol-gel [5]:

- Výsledkem je homogenní a čistý nátěr díky míchání na molekulární úrovni.
- Z důvodu malé velikosti částic s velkým povrchem mohou být vypalovací teploty nižší.
- Je snadno aplikovatelná i na složité tvary implantátů.

5 Shrnutí

V tabulce 4 jsou shrnuty biokeramické materiály používané jako biomateriály v medicíně a jejich formy použití.

Tab. 4.: Složení a tvary biokeramik používaných v medicíně. [11]

Materiál a složení	Tvary
Hydroxyapatit $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$	Slinutá tělesa (hutná a pórovitá) Prášky Nátěry Kompozity Vlákna
β-trikalcium fosfát (β -TCP) $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$	Slinutá tělesa (hutná a pórovitá) Prášky
α-trikalcium fosfát (α -TCP) $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$	Prášky
Tetrakalcium fosfát (TeCP) $\text{Ca}_4(\text{PO}_4)_2\text{O}$	Prášky
Ytriem stabilizovaný tetragonální zirkon (Y-TZP) $\text{Y}_2\text{O}_3\text{-ZrO}_2$	Slinutá tělesa (hutná)
Korundová keramika (Al_2O_3)	Slinutá tělesa (hutná)
Biosklo systém $\text{SiO}_2\text{-P}_2\text{O}_5\text{-Na}_2\text{O-CaO}$ systém $\text{SiO}_2\text{-P}_2\text{O}_5\text{-Na}_2\text{O-K}_2\text{O-CaO-MgO}$ systém $\text{SiO}_2\text{-P}_2\text{O}_5\text{-CaO-Al}_2\text{O}_3$	Objemové materiály Objemové materiály Objemové materiály
Bioaktivní sklokeramika systém $\text{SiO}_2\text{-P}_2\text{O}_5\text{-CaO-MgO}$ (A-W) systém $\text{SiO}_2\text{-P}_2\text{O}_5\text{-Na}_2\text{O-K}_2\text{O-CaO-MgO}$ (Ceravital)	Objemové materiály Objemové materiály

Legislativa

ČSN EN ISO 21534 specifikuje zvláštní požadavky na neaktivní chirurgické implantáty (pro úplnou nebo částečnou náhradu kloubů, umělé vazy a kostní cement). Tyto požadavky se týkají předpokládané funkce implantátu, vlastností konstrukčních materiálů, hodnocení konstrukcí, výroby, sterilizace, balení, aj. ČSN EN ISO 21535 popisuje zvláštní požadavky na implantáty určené pro náhradu kyčelních kloubů, ČSN EN ISO 21536 stanovuje zvláštní požadavky na implantáty pro náhradu kloubů kolenních. [17]

ZÁVĚR

Biomateriály se staly nepostradatelnou součástí současné medicíny. Existuje poměrně široká škála materiálů, které jsou voleny podle zamýšlené aplikace. Každý materiál využívaný jako náhrada biologické tkáně má své výhody, ale i nevýhody a slabá místa. Výzkum, vývoj, výroba a klinické hodnocení proto nadále pokračují s cílem poskytnout co nejlepší výsledky při aplikacích implantátů. Jako nejlepší varianta se jeví řešení spojující obě základní metody náhrady, a to kombinace biologických materiálů s těmi umělými. Takovéto materiály poskytují potřebné mechanické vlastnosti v kombinaci s jejich dobrou biokompatibilitou. [1]

Z důvodu dobré biokompatibility hrají významnou roli materiály biokeramické. Vlastnosti biokeramiky jsou silně ovlivněny následujícími faktory: kvalitou výrobních surovin, výrobní metodou a konečnými úpravami. Většina těchto faktorů přispívá ke konečné struktuře biokeramiky a její dlouhodobé výkonosti.

V současné době se biokeramické materiály uplatňují zejména v zubním lékařství a ortopedii jako skeletální náhrady, existuje však daleko více aplikací, kde mohou být využity. Biokeramika by mohla být použita jako materiál, který může pomoci tělu léčit nebo podpořit regeneraci tkání, a tím obnovit fyziologickou funkci. Má také zásadní význam pro pokrok v oblasti výkonnosti a funkčnosti zdravotnických prostředků a je velmi důležitou součástí medicíny. Tato oblast zahrnuje zkoumání mnoha vědních oborů jako je chemie, biologie, strojírenství a medicína. [5]

LITERATURA

- [1] Urban, K.; Šponer, P.: Možnosti náhrady kostní tkáně, Lék. Zpr. LF UK Hradec Králové, 2004. Dostupné na: www.lfhk.cuni.cz/Data/files/Casopisy/2004/LZ_7-8_04.pdf (staženo 2. 6. 2012)
- [2] Šída, V.: Materiály pro biomedicínské aplikace. Dostupné na: technik.ihned.cz/c1-11264460-materialy-pro-biomedicinske-aplikace (staženo 19. 6. 2012)
- [3] Urban, K.; Strnad, Z.: Bioaktivní sklokeramika nahrazující kost: Neživé náhrady srůstající s živou tkání, Vesmír. 79, 2000, 130. Dostupné na: www.vesmir.cz/clanek/bioaktivni-sklokeramika-nahrazujici-kost (staženo 19. 4. 2012)
- [4] <http://www.madehow.com/Volume-5/Bioceramics.html> (staženo 12. 6. 2012)
- [5] Teoh, S. H.: Engineering Materials for Biomedical Applications, World Scientific Publishing Co., Singapore, 2004.
- [6] Basu, B.; Katti, D. S.; Kumar, A.: Advanced Biomaterials: Fundamentals, Processing, and Applications, John Wiley & Sons, New Jersey, 2009.
- [7] Katuščák, S.: Environmentálna kvalita materiálov a výrobkov, EL&T, s. r. o., Bratislava, 2002. Dostupné na: www.e-wpp.com/download/doc/enviro_ver06.doc (staženo 15. 6. 2012)
- [8] Büchner, W.; Schliebs, R.; Winter, G.; Büchel, K. H.: Průmyslová anorganická chemie, SNTL, Praha, 1991.
- [9] Bareš, R. A.; Kompozitní materiály, SNTL, Praha, 1988.
- [10] http://katedry.fmfi.vsb.cz/635/dokumenty/pdf/materialy_pro_studenty/Zarizeni%20keramickych%20zavodu_Studijni%20opory.pdf (staženo 20. 6. 2012)
- [11] Kokubo, T. (Ed.): Bioceramics and their clinical applications, Woodhead Publishing Limited, Cambridge, 2008.
- [12] Wnek, G. E.; Bowlin, G. L.: Encyclopedia of biomaterials and biomedical engineering, 2. vydání, Informa Healthcare, New York, 2008, sv.1.

[13] www.vscht.cz/sil/keramika/Ceramic_Technology/SM-Lect-13-C.pdf (staženo 19. 4. 2012)

[14] Ratner, B. D.; Hoffman, A. S.; Schoen, F. J.; Lemons, J. E.: Biomaterials Science: An introduction to Materials in Medicine, 2. vydání, Elsevier Academic Press , 2004.

[15] <http://katedry.fmfi.vsb.cz/637/soubory/VyrobaNzkovu2.pdf> (staženo 20. 6. 2012)

[16] Exnar, P.: Metoda sol-gel a její použití v praxi, Technická univerzita Liberec, 2002.
Dostupné na: www.glassrevue.com/news.asp@nid=1423&cid=6.html (staženo 12. 6. 2012)

[17] <http://csnonlinefirmy.unmz.cz> (staženo 18. 6. 2012)