

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 darbs

Zinātniskā vadītāja
Prof., Dr. sc. ing.
L.BĒRZIŅA-CIMDIŅA

Rīga 2012

Disertācija izstrādāta: Rīgas Tehniskās universitātes Vispārīgās ķīmijas tehnoloģijas institūtā.

Darba zinātniskā vadītāja:

Prof., Dr. ing. Līga Bērziņa-Cimdiņa

2012. gadā iesniegts aizstāvēšanai Rīgas Tehniskās universitātes
Materiālzinātnes nozares Promocijas padomē P-18

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.

Sirsnīgs paldies manai ģimenei par atbalstu, sapratni un uzmundrinājumu.



Šis darbs izstrādāts ar Eiropas Sociālā fonda atbalstu projektos «Atbalsts RTU doktora studiju īstenošanai» un «Jauno zinātnieku grupas multidisciplinārs pētījums biomateriālu tehnoloģiju izstrādei».

This work has been supported by the European Social Fund within the project «Support for the implementation of doctoral studies at Riga Technical University».

Эта работа выполнена при содействии Европейского социального фонда в рамках проекта «Поддержка развития докторантуры РТУ».

ANOTĀCIJA

BIOMATERIĀLI, KALCIJA FOSFĀTI, KAULU CEMENTS

Promocijas darbā veikta kaulu cementu uz α -trikalcija fosfāta bāzes īpašību (sacietēšanas procesu, mehāniskās izturības, fāžu sastāva, kohēzijas un injicējamības, kā arī biosaderības) izpēti pie dažāda šķidrās fāzes sastāva un dažāda cietās fāzes granulometriskā sastāva. Izstrādātas metodes kā ar cementa šķidrās fāzes sastāva maiņas palīdzību var kontrolēt cementa sacietēšanas laiku, kohēziju un injicējamību.

Noskaidrota kaulu cementu uz α -trikalcija fosfāta bāzes sastāva ietekme uz tā mehānisko izturību, kohēziju un sacietēšanas laiku.

Izstrādāts optimāls šķidrās fāzes sastāvs un cietās fāzes sastāvs pielietojumiem, kuros nepieciešams gan īss, gan garš sacietēšanas laiks, kā arī pielietojumiem, kuros cementu implantē ar minimāli invazīviem paņēmieniem, un pielietojumiem, kuros cementu implantē kā plastisku pastu.

Izstrādāta virkne oriģinālu paņēmieni kalcija fosfātu kaulu cementu sacietēšanas procesu pētniecībai.

Literatūras apskatā apkopota informācija par kalcija fosfātu kaulu cementiem (lielākā daļa informācijas publicēta periodā no 2000. līdz 2012. gadam) par kaula aizstājējmateriāliem, kalcija fosfātu kaulu cementiem un faktoriem, kas nosaka to sacietēšanas laiku, kohēziju, injicējamību un bioloģiskās īpašības.

Darba eksperimentālajā daļā raksturoti izmantotie materiāli un aprīkojums, noskaidrotas sakarības starp kalcija fosfātu cementa cietās un šķidrās fāzes sastāviem un procesiem cementu sacietēšanas un nobriešanas laikā. Izstrādāti paņēmieni kalcija fosfātu kaulu cementu sacietēšanas laika, kohēzijas un injicējamības kontrolēšanai.

Promocijas darbs uzrakstīts latviešu valodā, tā apjoms 129 lpp. Darbs satur 57 attēlus, 25 tabulas un tajā izmantoti 165 literatūras avoti.

ANNOTATION

BIOMATERIALS, CALCIUM PHOSPHATES, BONE CEMENT

In the doctoral thesis, the properties of α -tricalcium phosphate based bone cements – setting and hardening processes, mechanical strength, phase composition, cohesion and injectability, as well as biocompatibility – are examined. The dependence of these properties on the composition of liquid phase of the cement and composition and preparation of solid phase of the cement is ascertained. Methodology describing how to control setting time, cohesion and injectability of the cement by adjusting the composition of liquid phase of the cement has been developed.

By changing the parameters of liquid and solid phase of α -tricalcium phosphate based bone cement it is possible to adjust the cement properties for the uses requiring shorter or longer setting time, as well as for cement implantation by injection (minimally invasive implantation) or implantation as moldable putties.

A number of original methods to investigate processes during calcium phosphate cement setting and hardening have been developed.

In the literature review, information published about calcium phosphate cements is summarized (most of the information is published in period from 2000 to 2012). The literature review concerns the information about ceramic calcium phosphate bone repair materials (including calcium phosphate cements), factors that influence setting time, cohesion, injectability and biological properties of calcium phosphate cements.

In the experimental part of the thesis materials, methods and equipment is described, the correlation between composition of α -tricalcium phosphate based bone cements and processes during setting and hardening is ascertained.

The Doctoral thesis is written in the Latvian language, its volume is 129 pages. The thesis contains 57 figures, 25 tables, and 165 literature sources.

SATURS

Darbā lietotie saīsinājumi un apzīmējumi	9
IEVADS	10
1. LITERATŪRAS APSKATS	12
1.1. Kalcija fosfāti, to iegūšana	13
1.1.1. Hidroksilapatīts.....	16
1.1.2. Trikalcija fosfāts, tetrakalcija fosfāts.....	17
1.1.3. Oktakalcija fosfāts	19
1.1.4. Kalcija dihidrogēnfosfāts, kalcija hidrogēnfosfāts un to hidratī	20
1.1.5. Amorfie kalcija fosfāti.....	21
1.2. Kalcija fosfātu cementu reakcijas.....	22
1.3. Kalcija fosfātu cementu sacietēšanu ietekmējošie faktori.....	24
1.3.1. Vispārēji kalcija fosfāta cementu sacietēšanu ietekmējoši faktori	24
1.3.2. Brušīta cementu sacietēšanu ietekmējošie faktori	25
1.3.3. Apatīta cementu sacietēšanu ietekmējošie faktori.....	26
1.3.3.1. Cietās fāzes daļiņu ietekme uz apatīta cementu sacietēšanu	27
1.3.3.2. Šķidrās fāzes sastāva ietekme un pH uz apatīta cementu sacietēšanu.....	28
1.3.3.3. Kristalizācijas dīglu ietekme uz apatīta cementu sacietēšanu	29
1.4. Kalcija fosfātu cementu sacietēšanas laika noteikšana.....	29
1.5. Kalcija fosfātu cementu kohezīvās īpašības	33
1.6. Kalcija fosfātu cementu injicēšana	35
1.7. Kalcija fosfātu cementu mehāniskā izturība.....	36
1.8. Kalcija fosfāta cementu bioloģiskās īpašības	37
1.9. Bioloģiski aktīvu vielu ievade kalcija fosfātu cementos	39
1.10. Komerciālie kalcija fosfāta cementi	41
1.11. Literatūras apskata kopsavilkums.....	43
2. METODISKĀ DAĻA	44
2.1. Eksperimentālās daļas shēma, cementu raksturošana.....	44
2.2. Izmantotie materiāli un aprīkojums	44
2.3. α -Trikalcija fosfāta sintēze un pulvera sagatavošana	46
2.4. α -TCP daļiņu izmēra noteikšana	48
2.5. Cementa šķidrās fāzes pagatavošana	49
2.6. Cementa paraugu sagatavošanai izmantotās konkrētās sintēzes	51

2.7.	Cementa paraugu sagatavošana morfoloģijas izpētei, mineraloģiskā sastāva noteikšanai un sacietēšanas laika noteikšanai	51
2.8.	Sacietēšanas laika noteikšana	52
2.9.	Spiedes izturības noteikšana	53
2.10.	Rentgenstaru pulverdifrakcija.....	54
2.11.	Kalcija fosfātu cementu uz α -TCP bāzes morfoloģija.....	55
2.12.	Kohēzijas noteikšana	56
2.13.	Injicējamības noteikšana.....	57
2.14.	Atšķaidītas kalcija fosfātu cementa pastas pH	58
2.15.	Medikamentozi modificētu kaulu cementu pagatavošana.....	59
2.16.	Lidokaīna izdalīšanās noteikšana	59
2.17.	Kalcija fosfāta cementu in vitro un in vivo pārbaudes	60
3.	EKSPERIMENTĀLĀ DAĻA	62
3.1.	α -Trikalcija fosfāta sintēze	62
3.2.	Cementu uz α -trikalcija fosfāta bāzes sacietēšanas gaitas pētījumi	65
3.2.1.	Šķidrās fāzes sastāva ietekme uz sacietēšanas gaitu	65
3.2.2.	Jaunu fāžu rašanās cementa masā sacietēšanas un nobriešanas gaitā	71
3.2.3.	Malšanas ietekme uz α -trikalcija fosfāta daļiņu reaģētspēju	80
3.3.	Cementa uz α -trikalcija fosfāta bāzes pastas kohēzija un injicējamība.....	82
3.4.	Mehāniskā izturība	88
3.5.	Cementi uz α -trikalcija fosfāta un kalcija dihidrogēnfosfāta monohidrāta bāzes	90
3.6.	Medikamentozi modificēti cementi uz α -trikalcija fosfāta bāzes.....	94
3.7.	Bioloģiskās īpašības	103
	EKSPERIMENTĀLĀS DAĻAS KOPSAVILKUMS	108
4.	SECINĀJUMI	110
5.	CONCLUSIONS	111
	AUTORA PUBLIKĀCIJU SARAKSTS	112
	KONFERENČU SARAKSTS.....	114

Darbā lietotie saīsinājumi un apzīmējumi

ACP	- amorfa kalcija fosfāts, rentgenamorfis;
Ca/P	- kalcija un fosfora attiecība;
CDHAp	- hidroksilapatīts ar kalcija deficītu, $\text{Ca}_{10-x}(\text{HPO}_4)_x(\text{PO}_4)_{6-x}(\text{OH})_{2-x}$, kur $(0 < x \leq 1)$;
d	- diena jeb 24 h;
d_x	- ekvivalentais diametrs (x – procenti no daļiņu tilpuma, kas mazākas par doto ekvivalento diametru);
DCPA	- kalcija hidroģēnfosfāts, CaHPO_4 ;
DCPD	- kalcija hidroģēnfosfāta dihidrāts, $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$;
HAp	- hidroksilapatīts, $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$;
KFC	- kalcija fosfāta kaulu cements;
LDG	- lāzerdifrakcijas granulometrija;
MCPA	- kalcija dihidroģēnfosfāts, $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$;
MCPM	- kalcija dihidroģēnfosfāta monohidrāts, $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$;
OCP	- oktakalcija fosfāts, $\text{Ca}_8\text{H}_2(\text{PO}_4)_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$;
PBS	- ar fosfāta joniem buferēts fizioloģiskais šķīdums (<i>phosphate buffered saline</i> , angļu valodā);
pK_s	- disociācijas konstante, mol/l;
PMMA	- polimetilmetakrilāts;
ppm	- miljonā masas daļa (<i>parts-per-million</i> , angļu valodā);
P/Š	- cementa pastas pulvera/šķidrums (cietās fāzes/šķidrās fāzes) attiecība;
SEM	- lauka emisijas skenējošā elektronu mikroskopija;
TTCP	- tetrakalcija fosfāts, $\text{Ca}_4(\text{PO}_4)_2\text{O}$;
XRD	- rentgenstaru pulverdifrakcija;
XRF	- rentgenstaru fluorescences;
α -TCP	- α -trikalcija fosfāts, $\alpha\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$;
β -TCP	- β -trikalcija fosfāts, $\beta\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$.

IEVADS

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 dubultosies līdz 2020. gadam. Muskuļu un balsta aparāta slimības bieži ārstē izmantojot ķirurģiju. Tāpat daudzas skeleta patoloģijas un traumas nepieciešams ārstēt izmantojot dažādas ierīces. Tādejādi biomateriālu izstrādei ir liela nozīme skeleta patoloģiju labošanā un tā funkciju atjaunošanā.

Kalcija fosfāta biomateriālus (keramiku, cementus, stiklus un stikla keramiku) pielieto dažādu kaulu defektu aizpildīšanai – tādu, kurus radījis patoloģisks kaula zudums vai trauma. Kalcija fosfātu biomateriālu priekšrocība ir to labā bioaktivitāte – spēja izveidot ciešu kontaktu ar veselīem audiem – un, daudzos gadījumos, bionoārdīšanās – materiāla aizstāšana ar veselīem audiem laika gaitā. Kalcija fosfāta biomateriāli ir slodzes neizturīgi, tādēļ tos galvenokārt pielieto slodzi nenesošās vietās, īpaši sejas-žokļu ķirurģijā. Slodzi nesošās vietās kalcija fosfāta stiklus un keramiku izmanto mehāniski izturīgu implantu pārklāšanai, lai padarītu tos bioaktīvus.

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

Kalcija fosfātu cementi viegli piemērojami bioloģiski aktīvu vielu piegādei defekta vietā, jo bioloģiski aktīvās vielas vai tās saturošas kapsulas iespējams pievienot cementam šķidrā stāvoklī, apejot vajadzību implantu piesūcināt ar bioloģiski aktīvās vielas šķīdumu.

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.

Promocijas darbā 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.

Mērķa sasniegšanai darbā veicamie 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.

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.

Darba praktiskā nozīme:

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

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.

1. LITERATŪRAS APSKATS

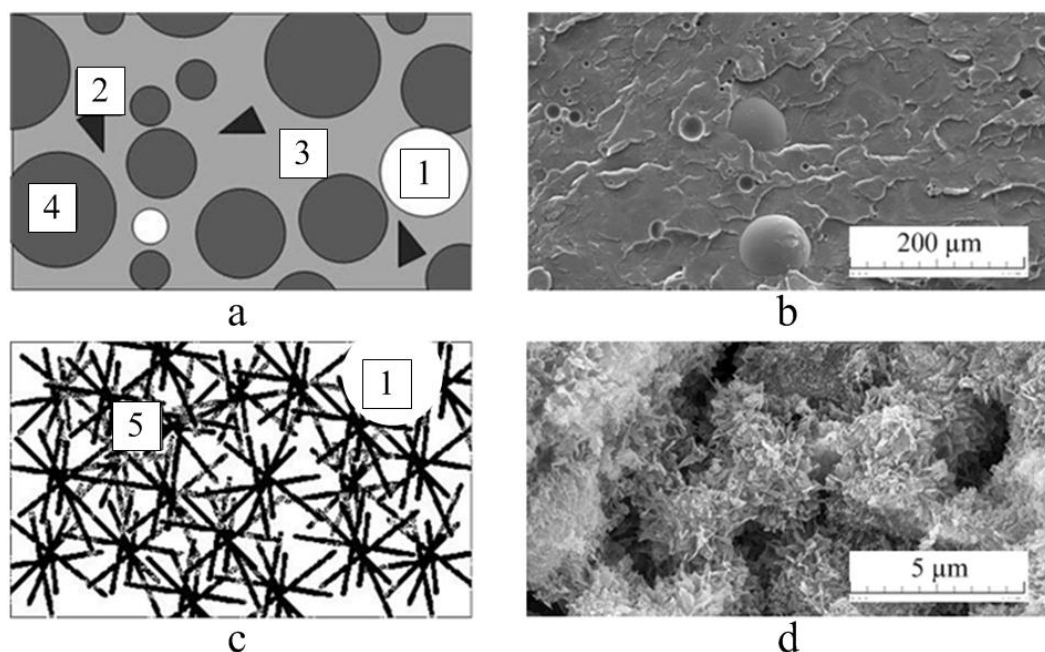
Kaulu cementus definē kā materiālus, kuri sastāv no šķidrās un cietās fāzes, bet pēc to sajaukšanas izveido veidojamu pastu, kas spēj sacietēt apstākļos, kas pastāv dzīvos audos [1]. Ortopēdiskajā ķirurģijā izšķir divu veidu kaulu cementus – polimetilmetakrilāta (PMMA) kaulu cementus un kalcija fosfāta kaulu cementus. Starp šiem diviem kaulu cementu veidiem pastāv principiālas atšķirības gan pēc materiāla veida, gan to pielietojuma.

PMMA kaulu cementus galvenokārt izmanto locītavu protēžu nostiprināšanai kaulā, kā arī kaulu defektu labošanai, īpaši slodzi nesošās vietās. PMMA kaulu cementu pamatsastāvdaļas ir metilmetakrilāta monomērs (šķidrā fāze) un polimetilmetakrilāta daļiņas (cietā fāze). PMMA cementi sacietē polimerizējoties metilmetakrilātam, un sacietēšanas laikā polimetilmetakrilāta pulvera daļiņas uzbriest metilmetakrilātā. PMMA cementi sacietēšanas laikā izdala lielu siltuma daudzumu [2], kas bojā apkārtējos audus; temperatūra, cementam sacietējot, var sasniegt pat 113°C [3]. Implantējot PMMA cementus, pastāv iespēja rasties komplikācijām [1], [3]. PMMA cementi ir mehāniski izturīgi un bioinerti.

Kalcija fosfāta kaulu cementi (KFC) vispārīgā gadījumā sastāv no ūdens vai dažādu sāļu ūdens šķīduma (šķidrā fāze) un kalcija fosfāta vai dažiem citiem kalcija sāļiem (cietā fāze). Kalcija fosfātu cementu sastāvu un īpašības iespējams variēt ļoti plašās robežās. Iespējams kalcija fosfātus pilnīgi vai daļēji aizstāt ar citiem kalcija sāļiem – sārnu metālu fosfātiem, kalcija sulfātiem, kalcija silikātiem, kalcija karbonātu, u.c. [4–7]. Pēc cietās un šķidrās fāzes samaisīšanas kalcija fosfāti (cietā fāze) šķīst un pārkristalizējas, nogulsnējot citu kalcija fosfātu kristālus, kas augot savstarpēji telpiski saistās un cements sacietē. KFC galvenokārt izmanto kā kaulaudu transplantu aizstājējmateriālus kaulu defektu labošanai slodzi nenesošās vietās [7]. Pēdējos gados pieaug interese par kalcija fosfātu kaulu cementu izmantošanu osteoporotisku kaulu stiprināšanā, īpaši osteoporotisku muguras skriemeļu stiprināšanā [8].

KFC, tāpat kā kalcija fosfātu keramika, ir samērā mehāniski neizturīgi – trausli. Kalcija fosfātu biomateriāli, tajā skaitā kalcija fosfātu cementi, ir bioaktīvi, osteokonduktīvi un var būt bionoārdāmi [4]. Bionoārdīšanās spēja un ātrums ir galvenokārt atkarīgi no cementa sastāva [5], [7], [9]. KFC bionoārdīšanās vispārīgā gadījumā notiek ātrāk nekā kalcija fosfātu keramikai. Atšķirībā no kalcija fosfāta keramikas blokiem, KFC ir viegli formējami operāciju zālē un pilnīgi piemērojas defekta formai. Kalcija fosfāta keramikas granulas arī viegli piemērojas defekta formai, taču tās nav savstarpēji saistītas [9]. Tāpat granulas cieši nepieklaujas defekta malām.

PMMA un kalcija fosfātu cementi savā starpā salīdzināti 1. att. un 1. tabulā.



1. att. Sacietējušu kaulu cementu struktūras salīdzinājums: a – PMMA cementa shematisks attēlojums (1– pora, 2 – rentgenkontrastviela, 3 – sacietējis monomērs, 4 – PMMA pulvera daļiņa) [10], (b) PMMA cementa SEM attēls (bez rentgenkontrastvielas), (c) KFC shematisks attēlojums: 1 – pora, 5 – kalcija fosfāta kristāli [10], (d) KFC SEM attēls

1. tabula

KFC un PMMA cementu salīdzinājums

	KFC	PMMA cements
Cietā fāze	kalcija fosfātu pulveris	PMMA pulveris
Šķidrā fāze	ūdens šķīdums	metilmetakrilāts
Sacietēšanas reakcija	šķīšana un nogulsnešanās	brīvo radikāļu polimerizācija
Temperatūra sacietējot	apkārtējās vides [5]	50 - 90 °C [1] < 113°C [3]
Bionoārdīšanās	ir, dažāda ātruma	nav
Toksiskums	zems [7]	toksisks monomērs [1]
Bioaktivitāte	bioaktīvs [1], [7]	bioinerts [1]
Izturība spiedē, MPa	20 – 50 [1] 10 – 100 [5]	73 – 117 [1]
Izturība stiepē, MPa	1 – 10 [5]	24 – 49 [1]
Pielietojums	defektu labošana slodzi nenesošās vietās, kaula reģenerācija	metāla protēžu fiksācija, kaulaudu defektu labošana (arī slodzi nesošās vietās)

1.1.Kalcija fosfāti, to iegūšana

Pastāv vairāki kalcija fosfātu sāļi, to kalcija un fosfora attiecība (Ca/P) un šķīdība var variēt plašās robežās. Biokeramikas, kā arī kalcija fosfātu cementu, sastāvā lielākajā daļā gadījumu ir tikai kalcija ortofosfāti [11], tādēļ ar terminu kalcija fosfāti šajā darbā apzīmēti

tieši kalcija ortofosfāti. Bez kalcija ortofosfātiem (anjons – PO_4^{3-}) pastāv arī kalcija pirofosfāti (anjons – $\text{P}_2\text{O}_7^{4-}$), kalcija metafosfāti (anjons – PO_3^-), kā arī citi fosfāti [11]. 2. tabulā apkopota būtiskākā informācija par zināmākajiem kalcija ortofosfātu sāļiem.

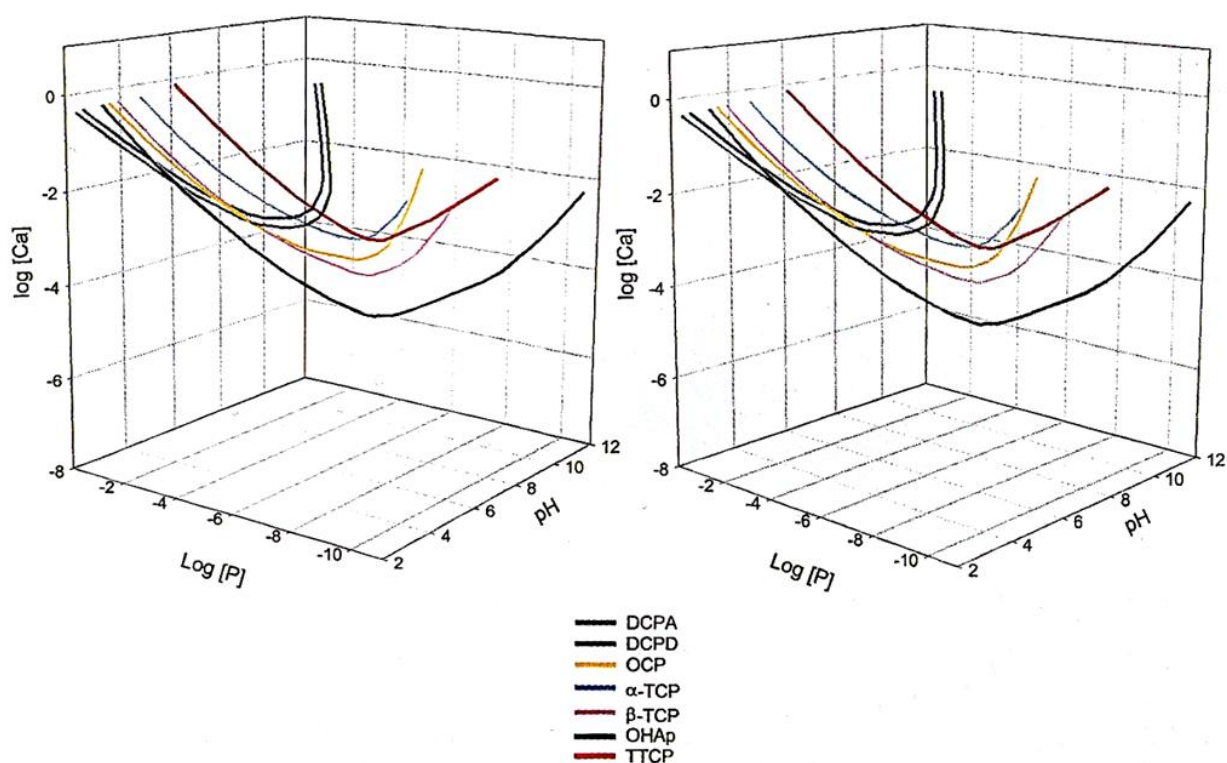
2. tabula

Kalcija ortofosfāti [12]

Nosaukums, pK_s (25°C)	Apzīmējums	Formula	Ca/P	Sintēze
Kalcija dihidrogēnfosfāts, 1,14	MCPA	$\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$	0,5	ūdens šķīdumos stabils virs 100°C
Kalcija dihidrogēnfosfāta monohidrāts*, 1,14	MCPM	$\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$	0,5	pie 25°C nogulsnē pH apgalā 0 - 2
Kalcija hidrogēnfosfāts (monetīts), 6,90	DCPA	CaHPO_4	1,0	ūdens šķīdumos stabils virs 100°C
Kalcija hidrogēnfosfāta dihidrāts* (brušīts), 6,59	DCPD	$\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	1,0	pie 25°C stabils pH apgalā 2 - 6
Oktakalcija fosfāts*, 96,6	OCP	$\text{Ca}_8\text{H}_2(\text{PO}_4)_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	1,33	pie 25°C stabils pH apgalā 5,5 - 7
α -Triakalcija fosfāts, 25,5	α -TCP	$\alpha\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$	1,5	augsttemperatūras sintēze
β -Triakalcija fosfāts, 29,5	β -TCP	$\beta\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$	1,5	augsttemperatūras sintēze
Nestehiometrisks hidroksilapatīts*, ~ 85	CDHAp	$\text{Ca}_{10-x}(\text{HPO}_4)_x(\text{PO}_4)_{6-x}(\text{OH})_{2-x}$ ($0 < x \leq 1$)	1,5 – 1,67	pie 25°C stabils pH apgalā 6,5 – 9,5
Hidroksilapatīts*, 116,8	HAp	$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$	1,67	pie 25°C stabils pH apgalā 9,5 - 12
Oksiapatīts, --	OAp	$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{O}$	1,67	augsttemperatūras sintēze
Tetrakalcija fosfāts (hilgenstokīts), 38 – 44	TTCP	$\text{Ca}_4(\text{PO}_4)_2\text{O}$	2,0	augsttemperatūras sintēze

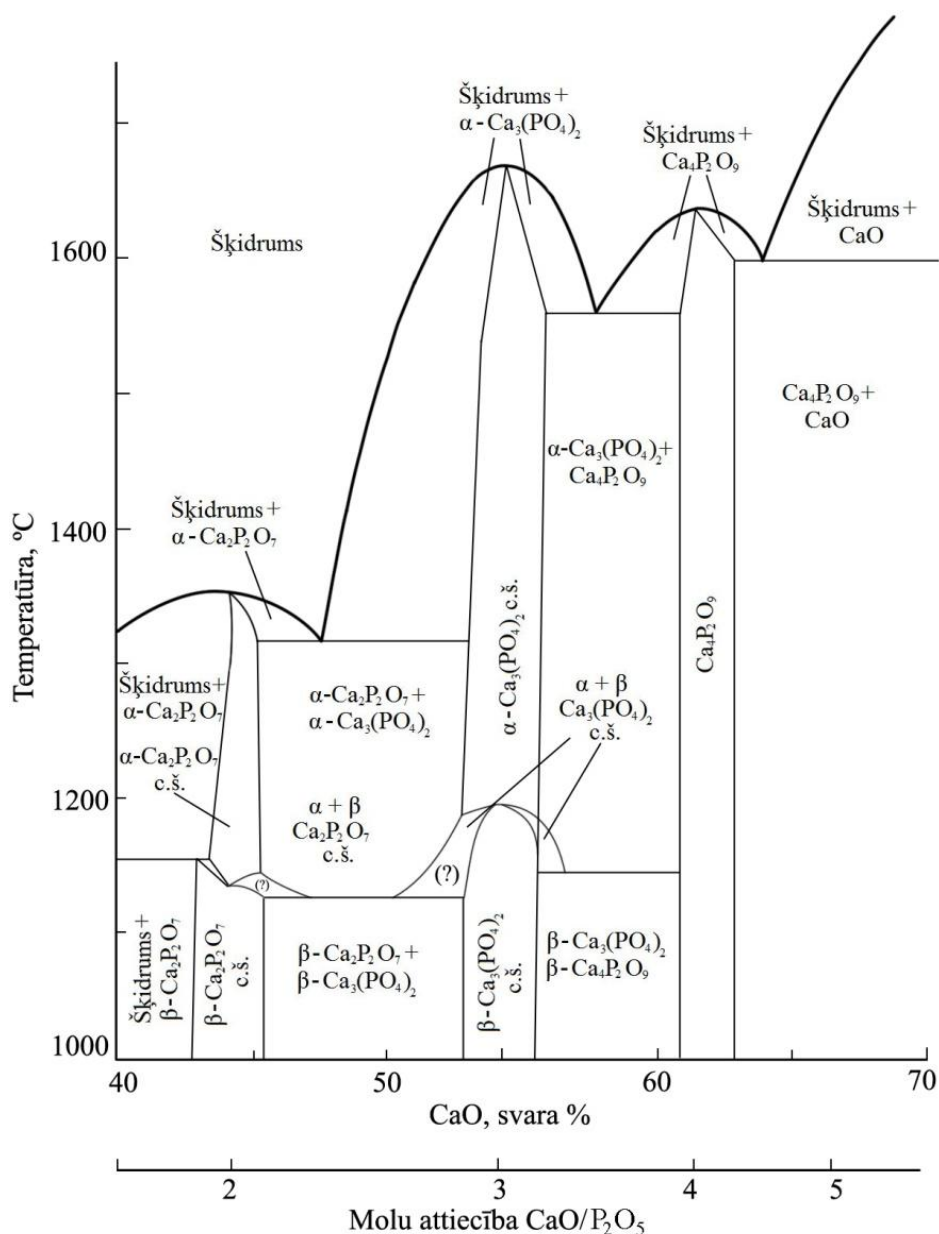
* – šos sāļus iespējams iegūt nogulsnējot ūdens šķīdumā, istabas temperatūrā

Nonākot ūdens šķīdumā, mazāk stabilie kalcija fosfāti izšķīst, savukārt vairāk stabili kalcija fosfāti nogulsņējas. Dažādu kalcija fosfātu atšķirīgā šķīdība ir kalcija fosfātu cementu reakciju pamatā. Kalcija fosfātu cementu reakciju ātrums atkarīgs no tā, cik ļoti atšķiras cementa izejvielu un reakcijas produktu šķīdība. Dažādu kalcija fosfātu šķīdības izoterma redzamas 2. attēlā. Šķīdības izoterma apraksta sāls šķīdību (izteikta kā kalcija un fosfora koncentrācija šķīdumā), kā funkciju no pH. Pie konkrētas pH vērtības, vismazāk šķīstošais sāls ir tas, kura šķīdības izoterma atrodas viszemāk. Punktos, kuros šķīdības izoterma krustojas, šķīdums ir vienlīdz piesātināts attiecībā uz abiem sāļiem. Kad pH augstāks par 4,2 (cilvēka asins fizioloģiskais pH ir 7,4) vismazšķīstošākais kalcija fosfāts ir hidroksilapatīts, tādēļ visi kalcija fosfāti pēc izšķīšanas tiecas nogulsnēties kā hidroksilapatīts pie fizioloģiskām pH vērtībām. Ja pH ir zemāks par 4,2, vismazšķīstošākais kalcija fosfāts ir DCPD.



2. att. Šķīdības izoterma dažādiem kalcija fosfātiem sistēmā $\text{Ca}(\text{OH})_2\text{-P}_2\text{O}_5\text{-H}_2\text{O}$ 25°C temperatūrā [13]

Diagramma, kas apraksta kalcija fosfātu fāžu pārvērtības sistēmai $\text{CaO-P}_2\text{O}_5$ (bez ūdens klātbūtnes) to karsējot, redzama 3. attēlā. Dažus kalcija fosfātus iespējams iegūt tikai augsttemperatūras sintēzes ceļā. Ja kalcija fosfātu sastāvā ir strukturāli saistīts ūdens (kā piemēram, MCPM un DCPD) vai hidroksilgrupas, tos karsējot pietiekami augstās temperatūrās ūdens un hidroksilgrupas tiek zaudētas. Izņēmums ir stehiometrisks hidroksilapatīts, kas var būt stabils temperatūrās, kas augstākas par 1000°C [14] (HAp fāze var saglabāties līdz pat 1500°C [15]). MCPM, MCPA, DCPD un DCPA karsējot zaudē strukturāli saistīto ūdeni (ja tāds ir), un tad sadalās par ūdeni un par, attiecīgi, kalcija metafosfātu ($\text{Ca}(\text{PO}_3)_2$) un kalcija pirofosfātu ($\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$).



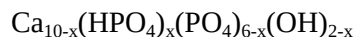
3. att. Fāžu diagramma sistēmai CaO-P₂O₅, bez ūdens klātbūtnes [16]. TTCP formula – Ca₄P₂O₉

1.1.1. Hidroksilapatīts

Hidroksilapatīts (HAp) ir kaulu minerālā daļa. Kaula organisko daļu galvenokārt veido kolagēns, kā arī dažas citas olbaltumvielas.

Kalcija fosfātu biomateriāli, īpaši HAp biomateriāli ir ļoti biosaderīgi un veido tiešu saiti ar kaulaudiem. Atšķirībā no HAp keramikas, HAp, kas atrodams dabiskos kaulaudos, ir sīkkristālisks un nestehiometrisks – tā struktūrā kalcija un fosfāta joni ir daļēji aizvietoti. No aizvietotājjoniem kaulu minerālajā daļā visvairāk ir karbonāta jonu [12], [17]. Hidroksilapatīta sastāvā esošie joni (tāpat kā citiem apatītu grupas minerāliem) var viegli aizvietot [12], [13], [17], [18].

HAp var nogulsnēt ūdens šķīdumos, kuru pH ir tuvs cilvēka fizioloģiskam pH (cilvēka asins pH ir 7,4) vai bāziskā vidē [12], [14]. Nogulsējot hidroksilapatītu pie pH 6,5 – 9,5, rodas nestehiometrisks HAp (ar kalcija deficītu). Šo kalcija fosfātu mēdz apzīmēt ar CDHAp (*calcium deficient hydroxyapatite*) un tā ķīmiskā formula ir:



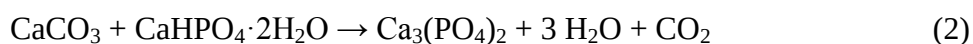
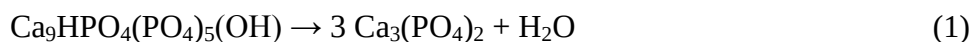
kur $-0 < x \leq 0,5$.

Jo skābāka nogulsnešanas vide, jo lielāks kalcija deficīts CDHAp. CDHAp karsējot augstās temperatūrās (virs 800°C), tas sadalās par stehiometrisku HAp un β -TCP [14]. Stehiometriskā HAp kalcija un fosfora molu attiecība (Ca/P) ir 1,67, CDHAp Ca/P ir 1,5 – 1,67. Iespējams iegūt arī CDHAp, kura Ca/P mazāka par 1,5 (līdz pat Ca/P = 0,8), ja daļa kalcija jonu aizvietota ar nātrija vai kālija joniem [19]. Nātrija un kālija joni no nestehiometriskā, aizvietota hidroksilapatīta laika gaitā var tikt aizstāti ar kalcija joniem – šis process var ilgt vairākas nedēļas [19].

Ūdens vidē nogulsnēts HAp ir ļoti sīkkristālisks, kristāliem ir adatveida forma, to izmēri bieži ir mazāki par mikrometru, un tā XRD ainās redzami ļoti plati, izplūduši un saplūduši maksimumi. HAp apdedzinot (aptuveni pie 800-900°C) sīkie adatveida kristāli kļūst par sīkām zem-mikrometra izmēra lodītēm [14]. Apdedzināta HAp īpašības līdz ar to atšķiras no neapdedzināta HAp īpašībām.

1.1.2. Trikalcijs fosfāts, tetrakalcija fosfāts

Trikalcijs fosfātu (TCP) iegūst augsttemperatūras reakcijās no izejvielām, kas satur vajadzīgo kalcija un fosfāta jonu attiecību [16], [20] – sadaloties CDHAp vai ACP ar Ca/P = 1,5 (skat. 1. vienādojumu) [20–22] no kalcija karbonāta un kalcija hidroģēnfosfāta maisījuma (skat. 2. vienādojumu) [20], [23–25], kā arī no citiem kalcija un fosfāta jonus saturošiem sāļiem [26–28], kuru pārējie komponenti karsējot izdalās gāzes veidā.



Trikalcijs fosfātam (TCP) ir trīs polimorfās modifikācijas – α -TCP, α' -TCP un β -TCP [12], [24], skat. 3. tabulu.

α' -TCP polimorfajai modifikācijai nav praktiskas nozīmes, jo tā pastāv tikai temperatūrās virs 1430°C un atdzesējot nekavējoties pārvēršas par α -TCP [24]. α -TCP ir TCP augsttemperatūras modifikācija, kas stabila temperatūrās virs 1125°C [20]. Tomēr, ja α -TCP tiek pietiekami ātri atdzesēts, kristālrežģis nepaspēj pārkārtoties par zemtemperatūras polimorfo modifikāciju – β -TCP.

Trikalcijs fosfāta polimorfās modifikācijas [12], [24]

Polimorfā modifikācija	Kristāla singonija	Teorētiskais blīvums, g/cm ³	Polimorfo modifikāciju pārejas temperatūra
β-TCP	romboedriska	3,066	stabils līdz 1125°C
α-TCP	monoklīna	2,866	1125°C (β → α)
α'-TCP	heksagonāla	2,702	1340°C (α → α')

Lielākā daļa α-TCP augsttemperatūras sintēžu tiek pabeigtas ātri dzesējot (α-TCP no sintēzes temperatūras pārnēsot uz apkārtējās vides temperatūru) [20], [23–25], [27–31]. Šādi sintezētam α-TCP bieži var būt β-TCP piemaisījums [20], [27], [28], [30].

Karsējot α-TCP 24 h līdz pat 600°C temperatūrām, pāreja uz β-TCP nenotiek; tomēr karsējot α-TCP daļiņas 500-600°C uz to virsmas notiek fizikālas pārmaiņas, visdrīzāk defektu izžušana. Defektu izžušana pazemina α-TCP daļiņu reaģētspēju [32].

Kaut gan α-TCP ir TCP augsttemperatūras forma, to iespējams iegūt arī no amorfa kalcijs fosfāta, to karsējot līdz 600-730°C [24], [33–35]. Šādi iegūtu α-TCP karsējot augstākās temperatūrās (800-950°C), tas pārvēršas par β-TCP.

Temperatūras, kurās notiek amorfā kalcijs fosfāta pāreja uz α-TCP un sekojošā α-TCP pāreja uz β-TCP, ir atkarīgas no amorfā kalcijs fosfāta sintēzes izejvielām, sintēzes parametriem, kā arī no termiskās apstrādes ilguma. β-TCP polimorfā modifikācija saglabājas līdz vismaz 1125°C, tad β-TCP pārvēršas par α-TCP.

Dažādi aizvietotāji kristālreizēji var ietekmēt TCP polimorfo modifikāciju līdzsvaru; struktūrā ievadīti silikāti stabilizē α-TCP [22], bet struktūrā ievadīts magnijs [20], [33] vai cinks [36] stabilizē β-TCP. Aizvietotāji (magnijs, cinks, silīcijs) ietekmē TCP polimorfo modifikāciju stabilitāti pat pie tik mazām koncentrācijām kā procenta daļas. Pastāv hipotēzes, ka silīcijs un cinks kalcijs fosfātu biomateriālu sastāvā var veicināt kaulaudu veidošanos [21], [22], [36].

Magnija piemaisījumu klātbūtne palielina temperatūru, kurā notiek pāreja no α-TCP uz β-TCP [20], [24]. Literatūrā aprakstīta piemēra [37] dati par magnija katjonu ietekmi uz TCP polimorfo modifikāciju maiņu, apkopoti 4. tabulā. Magnija klātbūtne var ne tikai paaugstināt pārejas α-TCP → β-TCP temperatūru, bet arī saglabāt daļu β-TCP temperatūrās, kurās daļa TCP eksistē kā α-TCP (salīdzinoši, ja magnija saturs vienā no keramikas izejvielām ir 50 ppm, α-TCP daļa no kopējā TCP ir 100%, bet ja magnija saturs 275 ppm α-TCP daļa no kopējā TCP ir 60%; materiāls satur arī citas fāzes un silikāta anjonus) [38].

Magnija katjonu ietekme uz TCP polimorfo modifikāciju maiņu [37]

Magnija saturs, mol%	Pārejas temperatūra, ($\alpha \rightarrow \beta$), °C
0	1150 ± 25
1	1230 ± 25
3	1290 ± 25
8	1540 ± 20

α -TCP ūdens vidē hidrolizējas par CDHAp ar Ca/P = 1,5, un to izmanto kā izejvielu kalcija fosfātu cementiem, gan vienu, gan kopā ar citiem kalcija fosfātu sāļiem [7], [13].

β -TCP ūdens vidē pie fizioloģiskām pH vērtībām ir samērā stabils (nehidrolizējas par CDHAp). Kalcija fosfātu cementos to izmanto, ja vide cementa veidošanās laikā ir skāba (β -TCP reaģē ar skābāku komponentu, cementi pēc sacietēšanas veido DCPD) [7], [13]. β -TCP var veidot kalcija fosfāta cementus, ja tas ir mehāniski aktivēts – β -TCP daļiņas ilgstoši maltas [39].

α -TCP daļiņu reaģētspēju var ietekmēt arī sintēzes temperatūra un sintēzes ilgums: jo augstākā temperatūrā un ilgāku laiku tā notiek, jo mazāks daļiņu virsmas laukums un līdz ar to reaģētspēja [20].

Tetrakalcija fosfāts (TTCP) ir vienīgais kalcija fosfāts, kuram ir augstāka Ca/P attiecība nekā stehiometriskam HAp; tam ir arī lielāka šķīdība nekā stehiometriskam HAp (skat. 2. attēlu un 2. tabulu). Šī iemesla dēļ TTCP izmanto par tādu cementu bāzisko komponentu, kuru sacietēšanas reakcijas galaprodukts ir stehiometrisks hidroksilapatīts [13].

TTCP tāpat kā α -TCP ir stabils augstās temperatūrās – virs 1300°C; to parasti sintezē no kalcija un fosfāta jonus saturošām izejvielām, kuru pārējie komponenti sintēzes laikā izdalās gāzveida vielu veidā, karsējot 1450-1500°C vairākas stundas [15]. Atdziestot zem 1300°C (īpaši strauji, atrodoties temperatūras intervālā no 1000 līdz 1200°C), tas sadalās par kalcija oksīdu un hidroksilapatītu (ūdens klātbūtnē). Taču bezūdens vidē TTCP ātri atdziestējot līdz istabas temperatūrai, TTCP kristālrežģis nepaspēj pārkārtoties. TTCP karsējot līdz 200 – 600°C, tas sadalās par kalcija oksīdu un hidroksilapatītu. Pārejas temperatūra atkarīga no tā, cik ilgi TTCP bijis malts [15].

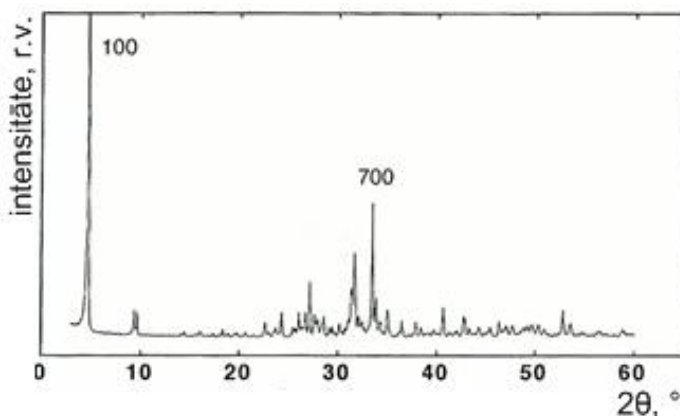
1.1.3. Oktakalcija fosfāts

Oktakalcija fosfāts (OCP) ir ūdens vidē nestabila fāze – tam ir tieksme pārvērsties par citiem kalcija fosfātiem [40]. OCP ir viens no iespējamiem bioloģiskā hidroksilapatīta (kaulu

minerālais komponents) prekursoriem. OCP kristāla struktūra pieder pie apatīta tipa kristālu struktūrām (līdzīga HAp struktūrai) [13]. Pie fizioloģiskām pH vērtībām OCP tiecas pārvērsties par CDHAp (nestehiometrisku hidroksilapatītu) [41], [42] un šis process var aizņemt vairākas dienas [41]. OCP ir biosaderīgs un osteokonduktīvs [13], [42], [43].

OCP kristāliem raksturīga lapiņu (*'leaf'*, angļu valodā) vai lenšu (*'ribbon'*, angļu valodā), vai arī plāksnīšu (*'plate'*, angļu valodā) forma, taču tā var mainīties atkarībā no izmantotajām izejvielām un dažādu piedevu klātbūtnes šķidrā fāzē [13], [42], [44]. OCP pārvēršoties par CDHAp tas saglabā plāksnīšu formu, kura kristāliem bija pirms šī procesa [13], [42]. Tas norāda, ka OCP par CDHAp kļūst nevis šķīstot un kristalizējoties, bet gan joniem difundējot un pārkārtojoties kristālrežģī [42].

XRD ainās OCP maksimumi lielā mērā pārklājas ar sīkkristāliska HAp maksimumiem; taču OCP var identificēt pēc lielas intensitātes maksimuma pie $4,7^\circ$ (izkļiedes leņķis) [25], [41], [45–47], skat. 4. attēlu. Ja XRD aina uzņemta OCP un sīkkristāliska HAp maisījumiem, HAp klātbūtni nosaka pēc raksturīgo maksimumu grupas esamības pie $30\text{--}35^\circ$, kā arī pēc maksimumu esamības pie $10,8^\circ$ un 26° .



4. att. Šķīdumā pie pH 6,5 nogulsnēta OCP XRD aina [13]

1.1.4. Kalcija dihidrogēnfosfāts, kalcija hidroģēnfosfāts un to hidratī

Kalcija dihidrogēnfosfāts (MCPA) un tā monohidrāts (MCPM) ir visskābākie un šķīstošākie kalcija fosfātu sāļi, skat. 2. tabulu. Augstās šķīdības un skābuma dēļ tos nav iespējams izmantot tiešā veidā kā biomateriālus. Tos izmanto kā cementu, kuru reakcijas galaprodukts ir kalcija hidroģēnfosfāta dihidrāts (DCPD), skābo komponentu [7], [12], [13]. Kalcija dihidrogēnfosfāta monohidrātu iegūst nogulsnējot ūdens vidē temperatūrās līdz 100°C , kalcija dihidrogēnfosfātu temperatūrās virs 100°C [12]. MCPA ir ļoti higroskopisks.

Kausējot MCPA vai MCPM temperatūrās virs 500°C iegūst kalcija metafosfātu [48]. Metafosfāta stikls (kausēts ap 1000°C) pulvera veidā reaģē ar ūdeni un var veidot gēlu.

Nogulsnējot ūdens vidē, iegūst šos sāļu kristālus ar fosforskābes piemaisījumu. MCPA un MCPM ir higroskopiski.

Kalcija dihidrogēnfosfāts (minerāls monetīts, DCPA) un kalcija dihidrogēnfosfāta dihidrāts (minerāls brušīts) arī tiek nogulsnēti ūdens vidē. DCPD ir viena no fāzēm, kas var veidoties kā kalcija fosfātu cementu reakcijas galaprodukts. DCPD ir biosaderīgs un bionoārdāms [7], [12], [13]. DCPD iegūst ūdens vidē temperatūrās zem 100°C, bet DCPA virs 100°C. Temperatūrās virs 80°C DCPD sāk zaudēt struktūrā iesaistīto ūdeni [12], tomēr praktiski DCPA iegūst augstākā temperatūrā – vairākas stundas karsējot 120°C [49], [50], [51]. Karsējot DCPA vai DCPD virs 900°C iegūst kalcija pirofosfātu.

1.1.5. Amorfie kalcija fosfāti

Amorfie kalcija fosfāti (ACP) ir viena no iespējamām kalcija fosfāta cementu izejvielām. Var izšķirt amorfos kalcija fosfātus, kas iegūti nogulsnējot šķīdumā un amorfos kalcija fosfātus, kas iegūti augsttemperatūras sintēzes ceļā, kā arī amorfus kalcija fosfātus, kas iegūti maļot vai mehanokīmiskās sintēzes ceļā [52]. Literatūrā ar terminu ‘amorfs kalcija fosfāts’ apzīmē gan kalcija fosfātus, kuri ir rentgenamorfī, gan tādus, kuri ir ļoti sīkkristāliski, daļēji kristāliski [53].

Amorfu kalcija fosfātu var nogulsnēt arī ūdens šķīdumos pie pH 5 – 12. Nogulsnētais amorfais kalcija fosfāts ir metastabils, ūdens vidē šķīst un kristalizējas [53] par HAp un OCP (ūdenī nogulsnētu ACP uzskata par to iespējamu prekursoru) [12].

Vispārīgā gadījumā ūdenī nogulsnēta ACP sastāvā ir kalcija joni, fosfāta joni (gan dihidrogēnfosfāta, gan fosfāta jonu veidā) un ūdens molekulas. Ūdenī nogulsnēts ACP var saturēt 15 – 20% ūdens [12]. Ca/P attiecība ūdenī nogulsnētā ACP var būt samērā plaša – no 1,18 (pie pH 6,6) līdz 1,53 (pie pH 11,7), un pat līdz 2,5 [12]. Dažādu piemaisījumu un palīgvielu, piemēram pirofosfātu jonu vai etanola klātbūtne aizkavē ACP kristalizāciju [12], [53]. ACP ar Ca/P attiecību aptuveni 1,2 tiek uzskatīti par ļoti nestabiliem un samērā ātri pārvēršas par kalcija dihidrogēnfosfāta dihidrātu [53].

Par izejvielām amorfajam kalcija fosfātam izmanto viegli šķīstošus kalcija sāļus un viegli šķīstošus fosfāta sāļus [33], [54]. Bāzisku vidi, ja nepieciešams, nodrošina izmantojot amonjaka šķīdumu [54]. Nogulsnēšanas process nedrīkst būt ilgs, jo dažu stundu laikā (3 – 7 h) ūdens vidē amorfais kalcija fosfāts pilnīgi kristalizēties [54]. Ja nogulsnēto amorfo kalcija fosfātu tūlīt pēc nogulsnēšanas sasaldē šķidrā slāpekļā un žāvē zemā spiedienā, iegūst amorfāku reakcijas produktu [33], [54], [55]. Šos amorfos kalcija fosfātus izmanto kā KFC

sastāvdaļu; grūtības šādai izmantošanai varētu sagādāt piemaisījumi, piemēram amonija un nitrāta joni, kas varētu nelabvēlīgi ietekmēt cementa biosaderību.

Ūdenī nogulsnētiem amorfajiem kalcija fosfātiem ir sīku (zem viena mikrometra) apaļu vielas piku forma vai arī tie ir bezformas masas veidolā [13].

Ar ūdenī nogulsnētiem ACP ir grūti manipulēt un pētīt, jo tie ir termodinamiski nestabili, ar tieksmi pārkristalizēties un zaudēt struktūrā iesaistīto ūdeni; ACP pārkristalizācija iespējama arī ar to struktūrā esošo ūdens molekulu palīdzību [52], [53].

Samērā labi zināms ACP ar $\text{Ca/P} = 1,5$, kuru var nogulsnēt bāziskā vidē (pH) un kuru uzskata par hidroksilapatīta prekursoru. Atklāts, ka ACP ar $\text{Ca/P} = 1,5$ eksistē tuvais sakārtojums – $\text{Ca}_9(\text{PO}_4)_6$ vienības ar diametru 0,95 nm, sauktas arī par Poznera klasteriem (*Posner's clusters*, angļu valodā). Starp Poznera klasteriem atrodas ūdens molekulas, bet pašiem Poznera klasteriem ir tieksme veidot 20 – 300 nm lielus aglomerātus [53].

Amorfos kalcija fosfātus var iegūt termiskās sintēzes ceļā, izkausējot un strauji atdzesējot [56] vai izsmidzinot liesmā [34], [35]. Izkausēšanas un atdzesēšanas sintēzē un izsmidzinot liesmā vēlāmais galaprodukts ir stikls (amorfs materiāls). Ja kalcija un fosfora attiecība (Ca/P) ir robežās no 0,6 līdz 1,5, izkausēšanas un atdzesēšanas sintēzē pēc atdzesēšanas iegūst kristālisku kalcija pirofosfātu [56]. Izsmidzinot liesmā iespējams iegūt rentgenamorfu materiālu [34], [35].

1.2. Kalcija fosfātu cementu reakcijas

Ūdens šķīdumos ir iespējams nogulsnēt vairāku veidu kalcija fosfātus, taču dažādu iemeslu dēļ (daži kalcija fosfāti ūdens šķīdumos ir nestabili) galaprodukti pēc kalcija fosfāta cementu sacietēšanas ir DCPD vai HAp (stehiometrisks vai nestehiometrisks). Tādejādi kalcija fosfāta cementus iedala brušīta (DCPD) un hidroksilapatīta (HAp) cementos, atkarībā no galaprodukta, kas rodas cementā notiekošo reakciju rezultātā [57].

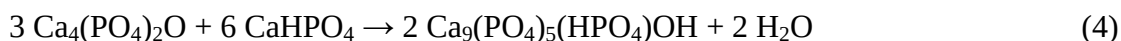
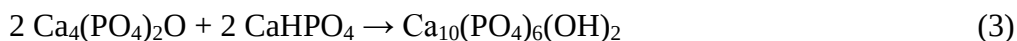
Sacietējušas cementa pastas pH ir atkarīgs no cementa izejvielu sastāva. Hidroksilapatīta cementiem cementa pastas $\text{pH} > 4,2$, brušīta cementiem cementa pastas $\text{pH} < 4,2$. Brušīts ir daudz šķīstošāks par hidroksilapatītu [12], tādēļ brušīta cementu bionoārdīšanās ir daudz ātrāka [7].

Izšķir divu veidu kalcija fosfāta cementu reakcijas [5]:

- skābes – bāzes reakcijas, kurās skābāki kalcija fosfāta sāļi reaģē ar bāziskākiem kalcija fosfāta sāļiem un kristalizējas neitrāli kalcija fosfāta sāļi;
- metastabilu kalcija fosfātu pārkristalizācija ūdens šķīdumā par stabilākiem kalcija fosfātiem.

Hidroksilapatīta cementi tika atklāti pirms brušīta cementiem. Pirmo atklāto hidroksilapatītu cementu cietā fāzē bija tetrakalcija fosfāta un brušīta vai monetīta maisījums un šķidrā fāzē – ūdens. Hidroksilapatīts var nogulsnēties samērā plašā pH diapazonā – no ~ pH 6 līdz 12 [12]. Taču stehiometrisks hidroksilapatīts var tikt nogulsnēts tikai pie samērā bāziskām pH vērtībām (sākot no 9) [12].

Tā kā tetrakalcija fosfāts ir vienīgais kalcija fosfāts ar augstāku Ca/P attiecību nekā HAp, tetrakalcija fosfāta un DCPD vai DCPA maisījums ir visplašāk izmantotais kalcija fosfātu maisījums, no kura iespējams nogulsnēt stehiometrisku hidroksilapatītu. Uz tetrakalcija fosfāta un DCPD (vai DCPA) bāzēta cementa sacietēšanas gaita lielā mērā atkarīga no izejvielu daļiņu lieluma [13]. TTCP ir lielāka šķīdība nekā DCPD, tādēļ tā daļiņām jābūt lielākām nekā brušīta daļiņām [7]. Reakcija starp TTCP un DCPA stehiometriskā hidroksilapatīta cementa iegūšanai (3. vienādojums) un nestehiometriskā hidroksilapatīta (Ca/P = 1,5) cementa iegūšanai (4. vienādojums) redzamas zemāk [13]:

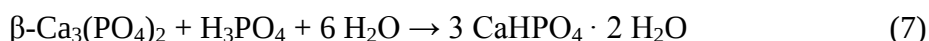
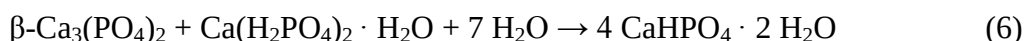


Otra izplatītākā izejviela hidroksilapatīta cementu iegūšanai ir α -trikalcija fosfāts. Šāds cements pēc sacietēšanas parasti ir nestehiometrisks hidroksilapatīts, kas var būt nogulsnējies kopā ar oktakalcija fosfātu [25], ja Ca/P attiecība ir pietiekami maza. Bez papildus fosfāta jonu klātbūtnes šķidrā fāzē α -TCP cementi sacietē ļoti lēni un nav izmantojami implantēšanai [7]. α -TCP hidrolīzes reakcija ūdens vidē redzama zemāk (5. vienādojums):



Kalcija hidroģēnfosfāta dihidrāta jeb brušīta cementi vienmēr ir skābes-bāzes cementi, t.i. tie sacietē, jo reaģē skābi un bāziski kalcija fosfāti. Par bāzisko komponentu pārsvarā izmanto β -TCP, bet pētīti arī cementa sastāvi, kuros bāziskais komponents ir α -TCP, sīkkristālisks HAp, kalcija silikāts, TTCP, kalcija oksīds, kalcija hidroksīds. Par skābo komponentu brušīta cementiem izmanto MCPM, retāk MCPA un fosforskābi [58].

Literatūrā visbiežāk aprakstītas šādas brušīta cementu sacietēšanas reakcijas [5], [7], [13], [59]:



Kopējās (t.i. visu notiekošo procesu, gan šķīšanas, gan kristalizācijas) brušīta cementa sacietēšanas reakcijas (6. un 7. vienādojums) ir eksotermiskas [58]. Kaut gan brušīta šķīdība ir lielāka nekā monetīta šķīdība, cementam sacietējot rodas brušīts nevis monetīts, jo brušīta

kristalizācija ir eksotermiska, bet monetīta – endotermiska. Tomēr pie noteiktiem apstākļiem var nogulsnēties arī monetīts [58].

Brušīta cementiem, kuriem skābais komponents ir kalcija dihidrogēnfosfāts, pH sacietēšanas laikā pH palielinās no 2,5 līdz 6. Ja brušīta cementa skābais komponents ir fosforskābe, sacietēšanas sākumā pH ir ļoti zems, bet pēc tam palielinās līdzīgi kā, ja skābais komponents ir kalcija dihidrogēnfosfāts. Brušīta cements, kura skābais komponents ir fosforskābe, ir homogēnāks, līdz ar to vieglāk sajaucams un ar augstāku mehānisko izturību [5]. Brušīta cementu būtiskākie trūkumi ir ļoti īss sacietēšanas laiks (zem 1 min) un zema mehāniskā izturība [58].

1.3. Kalcija fosfātu cementu sacietēšanu ietekmējošie faktori

1.3.1. Vispārēji kalcija fosfāta cementu sacietēšanu ietekmējoši faktori

Kalcija fosfāta cementos (KFC) notiekošās reakcijas ir KFC pastas sacietēšanas iemesls.

Kalcija fosfātu cementu sacietēšanas laikā notiekošajām reakcijām var izdalīt trīs posmus: cietās fāzes izejvielu daļiņu šķīšana un šķidrās fāzes pārsātināšana ar kalcija un fosfora joniem (1), kristālu dīglu rašanās (2) un kristālu augšana (3) [60]. Tādejādi, lai izmainītu KFC sacietēšanas gaitu, jāietekmē kāds no šiem posmiem.

Paātrinot, palēninot vai modificējot KFC pastā notiekošās reakcijas ir iespējams izmainīt KFC īpašības. Sacietēšanas laiku var ietekmēt gan izmainot KFC pastā notiekošās reakcijas, gan ar dažādu citu fizikālu faktoru palīdzību. Bieži fizikālo faktoru un ķīmisko faktoru ietekme nav nošķirama.

Kalcija fosfāta cementu sacietēšanas ātrumu var ietekmēt vairāki faktori, šeit apkopoti būtiskākie:

- cietās fāzes sastāvs;
- cietās fāzes daļiņu izmērs, t.i. to virsmas laukums;
- šķidrās fāzes sastāvs;
- cietās un šķidrās fāzes daudzumu attiecība.

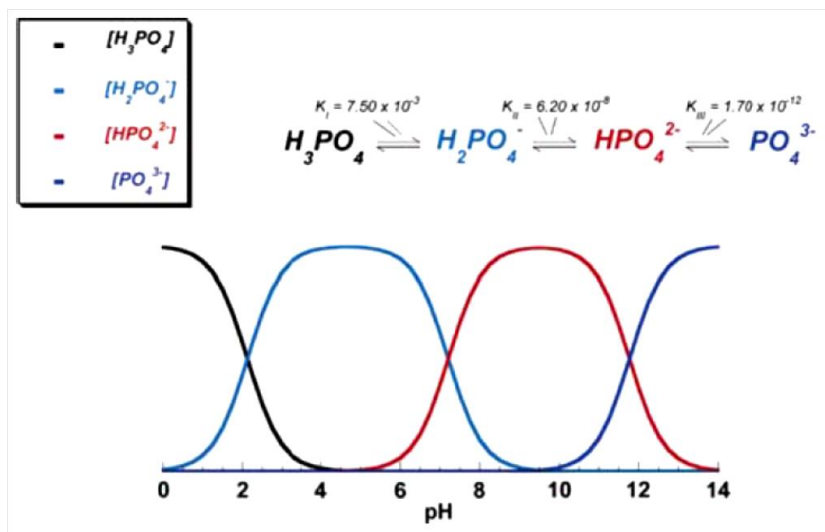
Jo mazākas cietās fāzes daļiņas, jo ātrāka cementā notiekošā reakcija. Ja cementā ir divu vai vairāku veidu cietās fāzes daļiņas, reakcijas ātrumu nosaka mazāk šķīstošās daļiņas un to izmērs.

Jo lielāka cietās un šķidrās fāzes daudzumu attiecība, jo lielāks attālums starp atsevišķām cietās fāzes daļiņām. Šis attālums jāpiepilda ar jaunām daļiņām, lai cements sacietētu. Lai varētu notikt kristalizācija, šķīdumam jābūt pārsātinātam, savukārt pārsātinājums rodas

izšķīstot cietās fāzes daļiņām. Ja šķidrās fāzes tilpums lielāks, pārsātinājums tiek sasniegts vēlāk.

Kalcija fosfātu nogulsnešanās reakcijās liela loma ir šķidrās vides pH, skat. 2. tabulu. Pazeminoties vai paaugstinoties pH notiek vairākvērtīgu skābju (KFC gadījumā svarīgākā no tām fosforskābe) protonēšanās un deprotonēšanās. 5. attēlā redzama fosforskābes protonēšanās un deprotonēšanās atkarībā no pH.

Ērtības labad turpmāk ar terminu ‘fosfāta joni’ tiks apzīmēti gan dihidrogēnfosfāta, gan hidrogēnfosfāta gan fosfāta joni, ja vien nav minēts citādi.



5. att. Fosforskābes protonēšanās un deprotonēšanās atkarībā no pH [12]

1.3.2. Brušīta cementu sacietēšanu ietekmējošie faktori

Tā kā brušīta cementi sacietē ļoti ātri, izstrādājot brušīta cementus liela uzmanība pievērsta sacietēšanas laika palielināšanai [57], [58]. Brušīta cementa sacietēšanas ātrums galvenokārt ir atkarīgs no bāziskās komponentes šķīdības – sacietēšanas laiks samazinās šādā rindā hidroksilapatīts $\rightarrow$ β -trikalcijs fosfāts $\rightarrow$ α -trikalcijs fosfāts. Lai sacietēšanas laiku palielinātu var izmantot dažādas sacietēšanas reakcijas gaitu ietekmējošas vielas (piedevas) [5], [58], [61], [62]. Kā reakcijas gaitu vai citus parametrus ietekmējošas vielas sacietēšanas laika palielināšanai tiek lietoti pirofosfāta jonus saturoši sāļi, sulfāta jonus saturoši sāļi, kā arī dažādas karbonskābes vai to sāļi (ļoti bieži izmantota citronskābe), stroncijs joni.

Pirofosfāta joni ir vieni no galvenajiem kalcija fosfāta nogulsnešanās inhibitoriem zīdītāju organismos [13] un aizkavē arī brušīta cementu sacietēšanu [58], [62–64]. Pirofosfāta joni aizkavē DCPD kristālu dīgļu veidošanos un to augšanu adsorbējoties uz to virsmas. Pirofosfāta jonu ietekme ir pietiekama, kad to daudzums sasniedz ap 2 svāra% no satura [62], vai 0,1 M (vai mazāk) koncentrāciju šķidrā fāzē [63].

Daudzvērtīgas karbonskābes un to sāļus lieto brušīta cementu sacietēšanas laika palielināšanai: citronskābe [61], [63–66], nātrija citrāts [61], glikolskābe [64], [66], vīnskābe [66]. Viens no iespējamiem daudzvērtīgu karbonskābju darbības mehānismiem ir cietās fāzes daļiņu zeta potenciāla palielināšana. Tādā veidā daļiņas vairāk atgrūžas viena no otras un sacietēšana notiek vēlāk. Tomēr diferenciāli termiskās analīzes pētījumi parāda, ka citronskābes klātbūtne palēnina eksotermisko brušīta kristalizāciju [65]. Protams, karbonskābes iesaistās cementā notiekošajās reakcijās un veido karbonskābju kalcija sāļus vai kalcija kompleksus – tas arī var būt iemesls reakcijas aizkavēšanai.

Karbonskābju un to sāļu efektīvā koncentrācija cementa šķidrā fāzē, lai palielinātu sacietēšanas laiku līdz pētījumu autoriem izvēlētajām vērtībām ir 0,5 – 2 M.

Sulfāta jonu klātbūtne var izmainīt brušīta cementa sacietēšanu, efekts (sacietēšanas laiks palielinās vai samazinās) atkarīgs no konkrētā cementa sastāva, kā arī no sulfāta jonu daudzuma [58], [63].

Pētījumā [62] tika noskaidrots, ka stroncija jonu klātbūtne palielina cementa sacietēšanas laiku. Stroncija joni cementā tika ievadīti stroncija hlorīda veidā; tas bija pietiekami efektīvs pie 5 – 10 svara% satura. Stroncija jonu klātbūtne palielināja cementa mehānisko izturību. Brušīta cementu sacietēšanu var aizkavēt izmantojot cementa sastāvdaļu atdzesēšanu un saldēšanu [67].

Brušīta cementi, kas atrodas šķīdumā ar sastāvu un pH, kas līdzīgs cilvēka fizioloģiskajam pH un asins plazmas sastāvam, vairāku dienu vai dažu stundu laikā (atkarībā no apstākļiem) [68], [69] sāk pārkristalizēties par CDHAp, vienlaikus pazeminot apkārtējās vides pH; brušītam (DCPD) pārkristalizējoties izdalās liekie fosfāta joni [68].

1.3.3. Apatīta cementu sacietēšanu ietekmējošie faktori

HAp cementu sacietēšana vispārīgā gadījumā ir lēna [57]. Tādēļ HAp cementu sacietēšanas laiku cenšas paātrināt (atšķirībā no brušīta cementu sacietēšanas laika).

HAp nogulsnešanās ūdens šķīdumos ir komplekss process. Ja ir attiecīgi apstākļi, HAp var pārkristalizēties no sākotnēji nogulsnētām, taču dotajos apstākļos termodinamiski nestabilām fāzēm – ACP, DCPD, OCP [13], [68]. Pierādīts, ka HAp kristāli veidojas tieši uz sākotnēji nogulsnēta OCP kristāliem dažu nanometru biezumā [13]. Iespējama arī vairākkārtēja pārkristalizēšanās – no DCPD par OCP un tad par CDHAp [68]. OCP pārkristalizācija par CDHAp var notikt dažu stundu laikā pie fizioloģiskām pH vērtībām [47], [70], bet var arī aizņemt vairākas dienas.

OCP izgulsnēšanos pie neitrāla pH (6,5 – 7,4) veicina ļoti zema Ca/P attiecība (mazāk par 0,1) [13]. Šāda situācija pastāv kalcija fosfāta cementa pastā tūlīt pēc sajaukšanas, ja šķidrajai fāzei ir pievienoti fosfāta joni, bet cietās fāzes daļiņas, kuras ir kalcija jonu avots, tikko sākušas šķīst.

Zemāk esošajā sarakstā apkopotas HAp cementu sacietēšanas ātrumu mainošas stratēģijas:

- reakcijas izejvielu pulvera daļiņu izmēru samazināšana [31], [57];
- reakcijas izejvielu aktivēšana/amorfizācija maļot [39], [71];
- reakcijas izejvielu pasivācija termiski apstrādājot [20], [23];
- reakcijas vides skābuma palielināšana (palielina izejvielu šķīdību) [57], [60];
- fosfāta (vai kalcija) jonu ievadīšana šķidrajā fāzē [7];
- citu sacietēšanas reakciju modificējošu vielu pievadīšana [5];
- sīkkristāliska, ūdens vidē nogulsnēta HAp pievienošana (HAp darbojas kā kristālu dīgli cementa reakcijā) [7], [72].

HAp cementu sacietēšanas procesu regulēšana nav pilnīgi izpētīta, īpaši mijiedarbība starp dažādiem augstāk minētajiem faktoriem.

Tāpat kā brušīta cementiem, temperatūrai paaugstinoties apatīta cementi sacietē ātrāk [73].

1.3.3.1. Cietās fāzes daļiņu ietekme uz apatīta cementu sacietēšanu

Divas no visbiežāk lietotajām apatītu cementu izejvielām – TTCP un α -TCP – tiek sintezētas augstās temperatūrās. Pēc sintēzes, lai palielinātu šo stipri saķepināto izejvielu daļiņu virsmas laukumu, tās tiek maltas. Maļot notiek arī daļēja materiāla amorfizācija jeb mehāniska aktivēšana [29], [31], [39], [71], [74], kur mehānisku triecienu rezultātā materiālā rodas režģa defekti. Materiāla amorfizācijas un palielinātā virsmas laukuma dēļ maltas daļiņas reaģē ātrāk.

α -TCP gadījumā otra stratēģija daļiņu izmēru samazināšanai ir maza izmēra ($< 1 \mu\text{m}$) daļiņu sintezēšana temperatūrās zem 800°C [31], [57].

Izpētīts arī kā pasivēt α -TCP, termiski apstrādājot jau esošas daļiņas [32], vai sintezējot α -TCP augstākās temperatūrās, nekā nepieciešams [20].

Sīkas amorfas liesmā sintezētas kalcija fosfāta daļiņas (ar $\text{Ca/P} = 1,5$) reaģē daudz aktīvāk par α -TCP daļiņām [31], [57].

Maza izmēra daļiņas lielākas virsmas dēļ šķīst ātri un īsākā laikā izreaģē pilnībā [57], tādejādi īsākā laikā tām arī vajadzētu sasniegt maksimālo mehānisko izturību [75]. Lielākas daļiņas reaģējot ilgākā laikā nekā 1 diennakts, maksimālo mehānisko izturību sasniegs vēlāk. Tomēr pārāk ātra reakcija drīz pēc cementa pastas sajaukšanas varētu novest pie cementa

pastas priekšlaicīgas sacietēšanas cementa implantācijas laikā. Šādu cementu (no aktīvi reaģējošām daļiņām) sacietēšanu iespējams aizkavēt palielinot P/Š attiecību, taču tas palielina cementa porainību un līdz ar to samazina mehānisko izturību. P/Š attiecība dažādos pētījumos var stipri atšķirties, zemāk doti daži piemēri:

- 4,3 g cietās fāzes uz 1 ml šķidrās fāzes [76];
- 3,5 g cietās fāzes uz 1 g šķidrās fāzes [77];
- 3,1 g cietās fāzes uz 1 ml šķidrās fāzes [78];
- 3,0 – 4,0 g cietās fāzes uz 1 ml šķidrās fāzes [79];
- 2,6 g cietās fāzes uz 1 ml šķidrās fāzes [80];
- 2,5 – 2,9 cietās fāzes uz 1 ml šķidrās fāzes [73], [81];
- 2,0 – 2,9 g cietās fāzes uz 1 ml šķidrās fāzes [8].

Mainot daļiņu izmēru un virsmas īpašības, kā arī kombinējot dažāda veida daļiņas varētu būt iespējams kontrolēt cementu sacietēšanas gaitu.

Cietajā fāzē var arī iesaistīt daļiņas, kas nav kalcija fosfāti, piemēram, viegli šķīstošu sāļu daļiņas (nātrija fosfāti, nātrija citrāti), vai kalcija sulfāta daļiņas [6].

1.3.3.2. Šķidrās fāzes sastāva ietekme un pH uz apatīta cementu sacietēšanu

Fosfāta vai kalcija jonu ievadīšanai šķidrajā fāzē vajadzētu veicināt KFC sacietēšanu, jo tad šķidrajā fāzē daudz ātrāk tiktu sasniegts pārsātinājums. Tomēr literatūrā aprakstītajos piemēros atrodamī tikai tādu cementu apraksti, kuriem papildus pievadīti fosfāta joni nevis kalcija joni, piemēram: [8], [26], [29], [51], [57], [77], [80], [82] parasti Na_2HPO_4 veidā. Pētījumā [57], kurā α -TCP hidrolīzes reakcijas gaita (nātrija fosfāta šķīdums izmantots kā šķidrā fāze) pētīta ar diferenciāli termisko analīzi, fosfāta jonu koncentrācijas palielināšana šķidrajā fāzē paātrināja reakcijas siltuma izdalīšanās sākumu, taču aizkavēja visa reakcijas siltuma izdalīšanos kopumā.

Paaugstinot šķidrās fāzes pH, palielinās cietās fāzes sastāvdaļu šķīdība; tam vajadzētu paātrināt cementa sacietēšanu. Tomēr dažos gadījumos pie ļoti skāba pH cementa sacietēšanas laiks palielinās, nevis samazinās. Kā iespējama izskaidrojums tiek minēta OCP veidošanās. Pētījumā [57] tika noskaidrots, ka pie skāba pH reakcijas siltums sāk izdalīties daudz ātrāk nekā pie bāziska pH, toties viss reakcijas siltums kopumā izdalās ātrāk, ja pH ir bāzisks. Pie skāba pH varētu veidoties oktakalcija fosfāts (OCP), kura šķīdība mazāka nekā α -TCP (skat. 2. attēlu un 2. tabulu) un tas paildzinātu reakcijas cementā (pēc tam OCP pārvēršas par CDHAp).

Pētījumā [80] salīdzināti 2 cementi uz α -TCP bāzes, vienam šķidrā fāze Na_2HPO_4 šķīdums (bāzisks, $\text{pH} = 9,1$), otram NaH_2PO_4 šķīdums (skābs, $\text{pH} = 4,4$). Pie skābāka pH cementa sacietēšanas laiks garāks, bet spiedes izturība mazāka. Līdzīgi, kā pētījumā [57], tika noskaidrots, ka sākotnēji reakcija noris ātrāk, ja cementa šķidrās fāzes pH ir skābs, bet vēlāk (pēc 40 min) reakcija ātrāka, ja šķidrās fāzes pH bāzisks.

Apatīta cementu sacietēšanu/reakcijas gaitu iespējams izmainīt arī ar citu dažādu vielu palīdzību (parasti tie ir ūdenī viegli šķīstoši sāļi).

Pētījumā [49] sacietēšanas reakcijas (izejvielas TTCP un DCPA) veicināšanai izmantoti ļoti koncentrēti ābolskābes nātrija sāls šķīdumi (10 – 20%). Līdzīgi patentā [83] aprakstīti cementi uz α -TCP bāzes, kuru šķidrā fāze ir 20% dzintarskābes nātrija sāls šķīdums.

1.3.3.3. Kristalizācijas dīgļu ietekme uz apatīta cementu sacietēšanu

Ievadot kristalizācijas dīgļus KFC masā, sagaidāms, ka sacietēšanas laiks samazinās, jo izpaliek viens no KFC sacietēšanas laika notiekošo reakciju posmiem – dīgļu veidošanās. Apatīta cementiem par kristālu dīgļiem izmanto sīkkristālisku, ūdenī nogulsnetu apatītu. Ja apatīta cementu cietajai fāzei netiek pievienoti kristāla dīgļi, tiem vajadzētu rasties uz šķīstošo cieto daļiņu virsmas. Pētījumā [57], kurā novērots α -TCP hidrolīzes reakciju izdalītais siltums, nanometru izmēra HAp daļiņu klātbūtne (0,5 – 10 masas %), paātrināja reakciju siltuma izdalīšanās sākumu, taču nepaātrināja reakcijas beigu punktu. Ja HAp nanometru izmēra daļiņu saturu palielina no 5 masas % līdz 10 masas %, reakcijas gaita vairs būtiski neizmainījās.

Līdzīgi rezultāti kā [57], tika iegūti pētījumos [49], [50], kuros novērota TTCP un DCPA reakcija – nanometru izmēra HAp daļiņu klātbūtne paātrināja reakciju siltuma izdalīšanās sākumu, samazināja sacietēšanas laiku no 150 min uz 7 min, taču reizē pasliktināja cementa mehānisko izturību.

Nanometru izmēra HAp daļiņas samazināja sacietēšanas laiku arī cementam no MCPA un $\text{Ca}(\text{OH})_2$ izejvielām [26].

1.4. Kalcija fosfātu cementu sacietēšanas laika noteikšana

Aplūkojot kalcija fosfātu cementu sacietēšanu, jāizšķir divi jēdzieni – sacietēšanas laiks un vispārējās cementa reakcijas ilgums. Cementa masai sacietējot reaģē tikai cietās fāzes daļiņu ārējais slānis. Cementa materiāls turpina reaģēt arī pēc sacietēšanas.

Tā piemēram, cements, kas sacietē reakcijā starp DCPA un TTCP, ir sacietējis, kad izdalījies 5-20% no kopējā reakcijas siltuma [57], bet maksimālo mehānisko izturību sasniedz, kad izdalījies 90% no kopējā reakcijas siltuma [57]. Līdzīgi rezultāti iegūti pētījumā [84].

Vispārējās cementa reakcijas ilgumu varētu definēt, kā laika posmu, kurā viss reaģētspējīgais materiāls ir izreaģējis. Šis laika posms KFC var būt ļoti dažāds. Brušīta cementos sacietēšanas reakcijas notiek ātrāk nekā apatīta cementos – viss MCPM izreaģējis jau 20 min laikā [58]. Apatīta cementu sacietēšanas reakcijas notiek ievērojami lēnāk nekā brušīta cementu [60]. Iespējams, ka sākotnējais galaprodukts šķīst vai pārkristalizējas par citu kristālisku fāzi, piemēram nogulsnējas OCP, kas pārkristalizējas par CDHAp.

Pastāv dažādi viedokļi par to, kas ir cementa sacietēšanas laiks un kā to noteikt. KFC sacietēšanas laiku zinātniskajā literatūrā lielākoties definē kā laiku, kad iedarbojoties uz cementa virsmu ar mehānisku spēku un pēc tam šo virsmu vizuāli novērtējot nav redzams iespiešanās mehāniskā spēka darbības rezultātā. Zinātniskajos rakstos šim nolūkam ir tikuši izmantoti dažādi standarti, lielākoties sākotnēji izstrādāti būvniecības cementiem. Ieteicams cementu sacietēšanas procesu novērtēšanai papildus izmantot arī citas metodes, piemēram, fāžu sastāva noteikšanu vai reakcijas siltuma izdalīšanās novērošanu.

Šādi standarti ir:

- ASTM C266 (vairākas versijas) „Standard Test Method for Time of Setting of Hydraulic-Cement Paste by Gillmore Needles”, metode cementa sacietēšanas laika noteikšanai, izmantojot Gilmore aparātu (adatas). Standarts pamatā izstrādāts celtniecības cementiem. Ar pirmo adatu (diametrs – 2,12 mm, svars – 113,4g) nosaka sākotnējās sacietēšanas laiku; pēc adatas novietošanas uz cementa virsmas nav redzams pilns iespiešanās. Ar otro adatu (diametrs – 1,06 mm, svars – 453,6g) nosaka beigu sacietēšanas laiku. Cements sacietējis, ja pēc adatas novietošanas uz cementa virsmas nav redzams pilns iespiešanās. Sacietēšanas laika noteikšanai tiek izmantots liels daudzums materiāla. Šī metode izmantota KFC sacietēšanas laika noteikšanai pētījumos: [29], [61], [65], [80], [85], [86].
- ASTM C191 (vairākas versijas) „Standard Test Methods for Time of Setting of Hydraulic Cement by Vicat Needle”, metode cementa sacietēšanas laika noteikšanai, izmantojot Vikata adatas. Standarts pamatā izstrādāts celtniecības cementiem. Ar pirmo adatu (diametrs – 1,00 mm, svars – 300 g) nosaka sākotnējās sacietēšanas laiku; sākotnējais sacietēšanas laiks iestāties, kad adata iegrimst mazāk kā 33 – 35 mm dziļumā no cementa virsmas. Ar otro adatu (diametrs – 1,00 mm, 0,5 mm augstumā no adatas gala gredzens ar diametru 5 mm, svars – 300 g) nosaka beigu sacietēšanas

laiku; beigu sacietēšanas laiks iestāties, kad redzams adatas gala iespiedums, bet nav redzams gredzena iespiedums. Metodē izmanto lielu daudzumu cementa. Šī metode izmantota KFC sacietēšanas laika noteikšanai pētījumos: [87], [88].

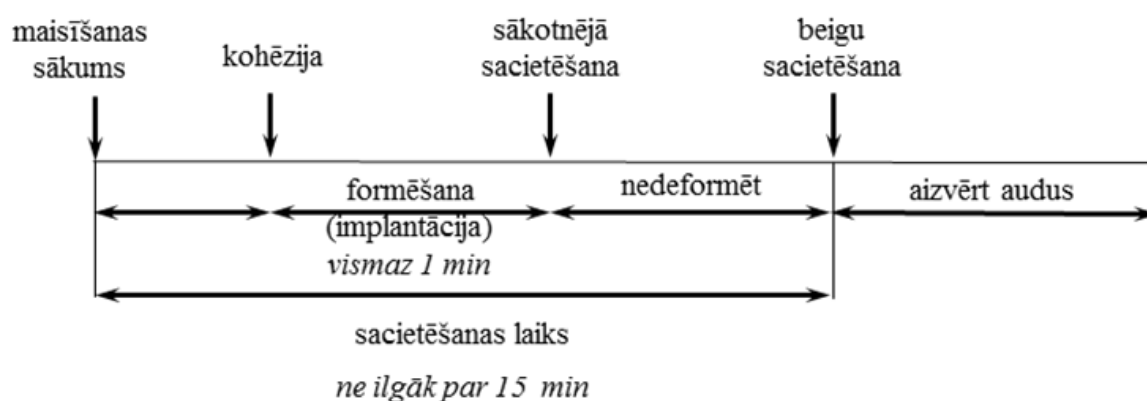
- EN 196-3:2005 „Methods of testing cement - Part 3: Determination of setting times and soundness”. Standarts līdzīgs ASTM C191, pamatā izstrādāts celtniecības cementiem. Izmanto Vikata adatas, atšķirībā no ASTM C191, adatu diametrs ir 1,13 mm (svars – 300g). Šī metode izmantota KFC sacietēšanas laika noteikšanai pētījumā [89].
- ISO 1566:1978 „Dental zinc phosphate cement”. Sacietēšanas laika noteikšanai izmanto adatu ar svaru 400 g un diametru 1 mm. Cements ir sacietējis, kad pēc adatas novietošanas uz cementa virsmas nav redzams pilns iespiedums. Standarts paredzēts tieši cinka fosfāta zobārstniecības cementiem.
Šī metode izmantota KFC (pārsvarā brušīta cementu) sacietēšanas laika noteikšanai pētījumos: [26], [62], [64], [66], [90], [91].
- ISO 9917-1:2007 „Dentistry - Water-based cements - Part 1: Powder/liquid acid-base cements”, metode cementa sacietēšanas laika noteikšanai, izmantojot adatu (diametrs – 1mm, svars – 400 g). ISO 9917-1 standarta varianti aizstāj ISO 1566:1978. Cements ir sacietējis, kad pēc adatas novietošanas uz cementa virsmas nav redzams pilns iespiedums. Standarts paredzēts zobārstniecības cementiem (organiskiem un neorganiskiem) uz ūdens bāzes. Šai metodei nepieciešams neliels cementa daudzums salīdzinot ar celtniecības cementiem izstrādātām metodēm. Šī metode izmantota KFC sacietēšanas laika noteikšanai pētījumos [92], [93].

5. tabulā apkopota informācija par standartos izmantoto adatu spiedes spēku uz cementa virsmas. Salīdzinājumam, minimālā nepieciešamā spiedes izturība, kas nepieciešama implantiem kaulaudos ir ~ 1 MPa [4].

Sacietēšanas laika noteikšana – dažādi standarti

Standarta nosaukums	Adatas gala spiediena spēks	Sacietēšanas kritēriji
ASTM C266, dažādas versijas	0,08 MPa	Sākotnējais sacietēšanas laiks, nav redzams pilnīgs nospiedums
	1,26 MPa	Beigu sacietēšanas laiks, nav redzams pilnīgs nospiedums
ASTM C191, dažādas versijas	0,94 MPa	Sākotnējais sacietēšanas laiks, iespiedums seklāks par 33 – 35 mm.
	0,94 MPa	Beigu sacietēšanas laiks, nav redzams ārējā gredzena nospiedums
EN 196-3:2005	0,73 MPa	Sākotnējais sacietēšanas laiks, iespiedums seklāks par 33 – 35 mm.
	0,73 MPa	Beigu sacietēšanas laiks, nav redzams ārējā gredzena nospiedums
ISO 1566:1978 un ISO 9917-1:2007	1,25 MPa	Beigu sacietēšanas laiks, nav redzams pilnīgs nospiedums

Kalcija fosfāta cementa sacietēšanas kontrolēšana ir komplekss uzdevums, jo pirms implantēšanas pastai jābūt kohezīvai (no tās nedrīkst atdalīties sīkas daļiņas), jāatvēr pietiekams laiks implantēšanai un šajā laikā pastai jābūt veidojamai. Pēc implantēšanas cementam pēc iespējas ātrāk jāsacietē. Kopējam cementa sacietēšanas laikam nevajadzētu pārsniegt 15 minūtes, lai operācija pārlietu neieilgtu [5]. Cementam jābūt formējamam pietiekamu laiku, lai to varētu implantēt (minimālais minētais laika posms ir 1 min [5]). Laika posmam starp sākotnējo sacietēšanu un beigu sacietēšanu jābūt pēc iespējas īsākam. Galvenās grūtības sagādā tas, ka pagarinot formēšanas laiku (samazinot kalcija fosfāta cementa reakcijas ātrumu), palielinās arī laiks, kas nepieciešams, lai cements kļūtu kohezīvs, kā arī laiks starp sākotnējo un beigu sacietēšanu. Kalcija fosfāta cementa sacietēšanas posmi un laika ierobežojumi shematiski parādīti 6. attēlā.



6. attēls. Kalcija fosfāta cementu sacietēšanas posmi, no [5].

Lielākajā daļā gadījumu kalcija fosfātu cementu sacietēšanas laiks tiek noteikts cementa masai, kura ievietota formā un atrodas gaisā. Nosakot sacietēšanas laiku arī ūdens šķīdumā, tika konstatēts, ka cementu sacietēšana šķīdumā (tādā pašā temperatūrā) ir lēnāka [73].

Pētījumos [80] un [94] neorganiska kaulu cementu sacietēšana tika noteikta izmantojot ultraskaņas pulsa-atbalss metodi (*ultrasonic pulse-echo technique*, angļu valodā). Vienā no pētījumiem [80], ar šo metodi noteiktais sacietēšanas laiks nesakrīta ar ASTM C266 aprakstītajā metodē noteikto beigu sacietēšanas laiku (cements uz α -TCP bāzes), otrā [94] sakrīta (cements uz kalcija sulfāta bāzes).

1.5. Kalcija fosfātu cementu kohezīvās īpašības

Kohēzija raksturo cementa masas spēju nesadalīties mitrā vidē – no cementa masas neatdalās sīkas daļiņas un tā sacietē [95–97]. KFC tiek implantēti pirms sacietēšanas (ja vien cements netiek implantēts sacietējušu bloku vai granulu veidā), tādēļ kohēzija jāņem vērā, izstrādājot cementa sastāvu.

Kohēzijai vajadzētu samazināties, ja cementa daļiņas ilgāku laiku pavada savstarpēji nesaistītā stāvoklī, t.i., ilgs sacietēšanas laiks. Piemēram, parādīts, ka kohēzija var samazināties, palielinot P/Š attiecību [51], [96].

Kohezīvās īpašības var uzlabot samazinot atgrūšanās spēkus starp cementa daļiņām un palielinot pievilkšanās spēkus starp tām, tomēr šī stratēģija nav plaši aplūkota [96].

Kohēziju var būtiski uzlabot, palielinot cementa masas viskozitāti ar ūdenī šķīstošiem polimēriem [81], [93], [96]. Palielinot cietās un šķidrās fāzes attiecību vai samazinot daļiņu izmēru (palielinot daļiņu kopējo virsmu) [93], [96], attālums starp atsevišķām daļiņām samazinās un van der Vālsa spēks palielinās.

Samazinot cementa daļiņu ζ -potenciālu šķidrājā fāzē (mainot šķidrās fāzes sastāvu), samazinās atgrūšanās spēki starp daļiņām. Samazinot osmotisko spiedienu starpību starp cementa pastu un ķermeņa vidi, samazinās šķidruma apmaiņa, kas padara cementa šķidrās fāzes sastāvu stabilāku.

Mainot šķidrās fāzes sastāvu var būtiski ietekmēt kalcija fosfāta daļiņu ζ -potenciālu [98], [99]. Pētījumā [99] noskaidrots, ka TTCP un DCPD daļiņām tīrā ūdenī ζ -potenciāls ir -15 – -20 mV, bet ievietojot 0,05M nātrija fosfātu buferšķīdumā ζ -potenciāls iegūst negatīvākas vērtības, īpaši ja pH ir bāzisks: -23 mV (pie pH 4) un -35 – -45 mV (pie pH 9).

Ūdenī šķīstošu polimēru piedevas bieži pielietotas, lai uzlabotu kalcija fosfāta cementu kohēziju. Ūdenī šķīstošu polimēru molekulas var adsorbēties uzreiz uz vairākām daļiņām, tādējādi darbojoties kā flokulanti uzlabojot cementa kohēziju. Polimēri, kas sekmīgi pielietoti,

lai uzlabotu KFC kohēziju ir galvenokārt dažādi polisaharīdi (ūdenī šķīstoši celulozes atvasinājumi (hidroksipropilmetilceluloze [97], [100], [101], karboksiceluloze [97], metilceluloze [101] u.c.)), dekstrāns, hialuronskābe [93], nātrija hondroitīna sulfāts, nātrija algināts [77] [102], hitozāns [101], ciete [97]), olbaltumvielas (kolagēns [103], želatīns [104], [105], polipeptīdi [30]), kā arī sintētiski polimēri – polivinilpirolidons [97], polivinilacetāts [82]. Polimēru pievienošana KFC var kopā ar kohēziju izmainīt sacietēšanas laiku, injicējamību un mehānisko izturību.

Kohēzijas raksturošanai un noteikšanai izstrādātas vairākas metodes:

- vizuālā novērtējuma metode – cementa pastu ievieto ūdenī un vizuāli novērtē vai no tās neatdalās daļiņas [51], [81], vizuālo novērtējumu var veikt arī pēc sacietēšanas cementu paberzējot [96];
- hidrauliskuma pārbaude – kāda ir sacietēšanas laika izmaiņa cementam, cietējot gaisā un šķīdumā [96];
- svara zuduma metode – cementa pastu ievieto ūdenī un nosaka tās svara zudumu [51], [96], [102].

Zinātniskajā literatūrā ir samērā maz informācijas par kohēzijas ietekmi uz KFC biosaderību. Aprakstīts gadījums [106], kurā lietojot injicējamu KFC kaula cistas papildīšanai radās mīksto audu nekroze. Kā viens no iespējamiem komplikāciju iemesliem tika minēta sīku daļiņu atdalīšanās no KFC nepilnīgas sacietēšanas rezultātā. Savukārt līdzīgā gadījumā izmantojot cita veida KFC, ārstēšana noritēja veiksmīgi [76].

Gabalos sadalījušos KFC klātbūtne audos var izraisīt spēcīgu iekaisumu [77].

Kalcija fosfātu cementi izraisa iekaisumu, ja pēc implantēšanas nesacietē. Komerciāli pieejami arī injicējami kalcija fosfāta biomateriāli – necietējošas pastas [9], [95], kas sastāv no sīkām (dažos gadījumos arī zem 1 μm) kalcija fosfāta daļiņām kopā ar bionoārdāmu polimēru. Šādu materiālu kalcija fosfātu daļiņas, īpaši pēc polimēra bionoārdīšanās, nonāk ciešā kontaktā ar apkārtējiem audiem. Apkārtējos audos nokļuvušās nesaistītās daļiņas tiek uztvertas kā svešķermenis un izraisa spēcīgu makrofāgu aktivitāti, kas cenšas tos ‘aprit un sagremot’ [95].

Sīku kalcija fosfātu daļiņu nonākšana kontaktā ar audiem var būt gan tiem kaitīga, gan labvēlīga [107]. Tas ir atkarīgs no daļiņu izmēra [108], daļiņu materiāla [109], gan no organisma individuālajām īpašībām.

β -TCP daļiņas, kas ir pietiekami mazas, lai tiktu fagocitētas (1 μm), izraisa mazāk iekaisuma pazīmju nekā daļiņas, kas ir par lielu, lai tiktu fagocitētas [108]. Pētījuma

turpinājumā [109] tika noskaidrots, ka 1 μm lielas HAp daļiņas izraisa spēcīgākas iekaisuma pazīmes nekā tāda paša izmēra β -TCP daļiņas.

Tomēr jāņem vērā, ka iekaisumu veicinošie citokīni (organisma signālvielas) vienmēr nav nevēlamu procesu pazīme, jo var aktivizēt arī kaulaudu veidošanos veicinošu proteīnu izdalīšanu no šūnām [107].

1.6. Kalcija fosfātu cementu injicēšana

Veiksmīgai kalciju fosfātu kaulu cementa pielietošanai, svarīgas tā reoloģiskās īpašības. Galvenokārt termins „reoloģiskās īpašības” attiecas uz KFC injicēšanu. Kohēziju arī pieskaita pie KFC reoloģiskajām īpašībām. Vispārīgā gadījumā stratēģijas, kas atvieglo KFC injicēšanu, samazina to kohēziju [95]. KFC kohēzija cieši saistīta ar KFC reoloģiskajām īpašībām.

Vispārīgā gadījumā kalcija fosfāta pastas ir tiksotropas [95] un injicējot KFC pakļauti bīdes spriegumiem. Viskozitāte, tāpat kā citas KFC masas īpašības mainās sacietējot. Ja sacietēšanas laiks ir dažās minūtes, KFC reoloģiskās īpašības mainās ļoti strauji.

Injicējamība ir svarīga, ja KFC paredzēts implantēt izmantojot minimāli invazīvas ķirurģiskās tehnikas. Nepastāv konkrēta injicējamības definīcija vai standarti tās raksturošanai. Ar injicējamību apzīmē pakāpi, ar kādu iespējams injicēt cementa masu, tai nemainot savas īpašības [5], [110], vai pakāpi, ar kādu iespējams pilnīgi vai daļēji injicēt cementa masu [5], [30]. Injicējot iespējams, ka injicētajā cementa masā ir lielāks šķidrums saturs nekā sākotnējā masā [4]. Pašā šķīrcē P/Š attiecība var palielināties tādā mērā, ka daļu cementa masas nav iespējams injicēt. Šo situāciju salīdzina ar filtrpreses darbību (*filter-pressing*, angļu valodā) [95], [111].

Injicējamību iespējams uzlabot [95]:

- samazinot daļiņu izmēru;
- noapaļojot daļiņas;
- izmantojot polimēru piedevas [30], [110];
- samazinot P/Š attiecību [110], [111];
- izmantojot piedevas, kas samazina mijiedarbības spēkus starp daļiņām [61];
- mainot injicēšanas ierīces parametrus (izmantojot lielāka diametra adatu, lielāku virzuļa spiešanas spēku) [97].

Nesenos pētījumos arī konstatēts, ka apstrāde ar ultraskaņu injicēšanas laikā var būtiski uzlabot cementa injicējamību [111].

1.7. Kalcija fosfātu cementu mehāniskā izturība

Kalcija fosfātu cementus (KFC) iespējams izmantot tikai slodzi nenesošās vietās, jo to mehāniskā izturība ir samērā zema - izturīgāko cementu spiedes izturība ir ap 100 MPa [5].

KFC tomēr jābūt ar noteiktu izturību (vismaz 10 MPa –cilvēka porainā kaula aptuvenā spiedes izturība) [5]; citā avotā minēts lielums 1 MPa [4]. Reakcijas kalcija fosfāta cementos norisinās ilgāku laiku pēc sākotnējās sacietēšanas (no sākuma ātrāk, tad lēni, pēc tam bionoārdāmais cements organismā sadalās), tādēļ pārbaudot mehāniskās īpašības jāņem vērā paraugu pagatavošanas laiks. Svarīga ir pareiza parauga formas konstrukcija - tai jābūt tādai, lai paraugu izņemot no formas tas netiktu sabojāts. Cements ir mehāniski izturīgāks, ja formēšanas procesā nav radušās poras. Šādu iemeslu dēļ mehāniskās stiprības pārbaūžu rezultāti var atšķirties pat desmit reizi [112].

Lai kalcija fosfātu kaulu cementu mehāniskās īpašības noteiktu precīzi, paraugi ir rūpīgi jāpagatavo – tā lai tiem nebūtu struktūras defektu (poras un plaisas) [112]. Cementa parauga gali mehāniskās pārbaudes laikā jānostiprina tā, lai spiediena pārnesei vietas labi piegulētu viena otrai. Praktiski to var nodrošināt spraugas starp spiediena pārnesei vietām aizpildot ar ļoti zemās temperatūrās kūstošu metālisku sakausējumu [112].

Mehāniskās īpašības parasti nosaka paraugiem, kas līdz pārbaudei uzglabāti šķidrumā (autoru izvēlētajā simulētajā ķermeņa vidē) un pārbaudes brīdī nav izžāvēti [41], [61], [79], [112–114].

Cements ir mehāniski izturīgāks, ja uz to cietēšanas laikā iedarbojas ar spiedienu [5], [79], [112], [115]. Ja cements sacietējot tiek saspiegts, samazinās plaisu, poru un gaisa ieslēgumu daudzums cementā un tas kļūst mehāniski izturīgāks.

Kalcija fosfāta kaulu cementus var raksturot, izmantojot dažādu veidu mehānisko slodžu – spiedes izturību [27], [61], [79], [112], [113], [115] diametrālo stiepes izturību [41], [64], [113], retāk lieces izturību [114], bīdes izturību [112] un stiepes izturību [112]. Visbiežāk pārbaudītais mehāniskās izturības veids ir izturība spiedē [79].

Diametrālo stiepes izturību (*diametral tensile strength*) nosaka cilindrveida paraugu novietojot gareniski un saspiežot starp divām virsmām [116].

Diametrālā stiepes izturība daļēji raksturo stiepes izturību [116], un parauga sagatavošana ir vienkāršāka nekā parastajai stiepes izturības pārbaudei. Diametrālā stiepes izturība precīzi raksturo arī parasto stiepes izturību tad, kad spiedes izturība ir vismaz septiņas līdz astoņas reizes lielāka par stiepes izturību [79]. Kalcija fosfātu kaulu cementiem stiepes izturība svārstās no 1 līdz 10 MPa, bet izturība spiedē no 10 līdz 100 MPa [5]. Spiedes izturība var būt 10 – 20 reizes lielāka nekā stiepes izturība [112].

Cikliski slogojot mitru kalcija fosfātu kaulu cementu vērojama izmēru histerēze. Šo īpašību cementam nodrošina ar ūdeni pildītās poras [79].

1.8. Kalcija fosfāta cementu bioloģiskās īpašības

Vispārīgā gadījumā kalcija fosfāta kaulu cementi ir bioaktīvi un var būt bionoārdāmi. KFC implantu slogošana var traucēt kaulaudu atjaunošanos [117], tādēļ tie jāizmanto slodzi nenesošās vietās.

Stīkkristāliskuma un porainās uzbūves (porainība var būt lielāka par 50%) dēļ KFC noārdās ātrāk nekā tāda paša sastāva kalcija fosfātu keramika. KFC bionoārdīšanās ātrums palielinās, ja tajā izveidotas makroporas. Savienotās makroporās (diametrs lielāks par 50 – 100 μm) var ieaugt šūnas, kuru klātbūtne paātrina bionoārdīšanos [7].

Divfāžu kalcija fosfātu keramika, kas sastāv no HAp un β-TCP, tiek bieži lietota kā kaulu aizvietojošs un reģenerējošs materiāls. Šāda keramika organismā noārdās ātrāk par stehiometriskā HAp keramiku, bet lēnāk par β-TCP keramiku [11]. Mainot kopējo Ca/P attiecību kalcija fosfāta biokeramikā, iespējams izmainīt tās bionoārdīšanās ātrumu.

Gadījumā, ja KFC nav piejaukti citi kalcija fosfāti, hidroksilapatīta cementu Ca/P attiecība ir robežās no 1,5 līdz 1,67, bet brušīta cementu – 1,0. Šos lielumus var izmainīt, pievienojot KFC sastāvdaļas ar lielāku vai mazāku Ca/P attiecību. Līdzīgi kā kalcija fosfātu keramikas gadījumā, brušīta jeb kalcija hidroģēnfosfāta dihidrāta (DCPD) cementi noārdās ātrāk nekā hidroksilapatīta cementi, skat. 6. tabulu (6. tabulā apkopota daļa zinātniskajā literatūrā pieejamo datu par kalcija fosfāta cementu bionoārdīšanās ātrumu).

KFC (īpaši brušīta cementu) bionoārdīšanās var būt pārāk ātra, lai to paspētu aizstāt labi izveidojies kauls. Ja KFC implantu kauls aizstāj pakāpeniski, implantam saaugot ar kaulu, tā mehāniskā stiprība uzlabojas [5]. Bionoārdīšanās ātrums ir arī atkarīgs no dzīvnieka sugas un individuālajām īpašībām, defekta lieluma un novietojuma, u.c..

Dažu cementu *in vivo* bionoārdīšanās raksturojums

Cementa sastāvs	Bioloģisko īpašību raksturojums	Pētījums
Ar karbonāta joniem aizvietots HAp vai CDHAp	6 mēn. laikā nenotiek vērā ņemamas izmaiņas, cementa plaisās izeaug kaulaudi (dzīvnieks – aita).	[118]
DCPD ar β -TCP granulām	Noārdījušies 60% 2 mēn. laikā un 80% 6 mēn. laikā (dzīvnieks – aita).	[118]
CDHAp ar Ca/P = 1,5	Noārdījušies 25% 1 mēn. laikā un 25-50% 3 mēn. laikā (dzīvnieks – trusis).	[119]
Ar sārmu metālu joniem aizvietots CDHAp ar Ca/P = 0,86	Noārdījušies 25% 1 mēn. laikā un 30-70% 3 mēn. laikā (dzīvnieks – trusis).	[119]
Ar karbonāta joniem aizvietots HAp vai CDHAp	6 mēn. laikā nedaudz noārdīts, apkārt – jauns kauls (dzīvnieks - trusis).	[76]
DCPD ar β -TCP granulām	Cements noārdās pirms izveidojas jauns kauls, 3 – 6 mēn. vērā ņemami noārdīts (dzīvnieks - trusis).	[120]
HAp vai CDHAp	Ap cementu intensīvi veidojas jauns kauls, 6 mēn. laikā noārdīta ne vairāk kā puse cementa (dzīvnieks - trusis).	[120]
HAp vai CDHAp	1,5 mēn. laikā 30% defekta piepildīts ar jaunu kaulu, tomēr tas ir mazāk nekā defektam, kas labots ar autogēnu kaulu (dzīvnieks - trusis).	[121]
Ar karbonāta joniem aizvietots HAp vai CDHAp	Pēc 5 mēn. cements nav būtiski noārdīts, bet cieši izeaudzis kaulā. Materiāla plaisās izeauguši kaulaudi (dzīvnieks – aita).	[117]
DCPD ar β -TCP granulām	Pēc 2 mēn. ap implantu izveidojies jaunu kaulaudu slānis, starp tiem sprauga. Pēc 5 mēn. lielākā daļa DCPD noārdīta, izveidojies kaulaudu- β -TCP granulu kompozīts (dzīvnieks – aita).	[117]
DCPD ar β -TCP granulām	Pirmajos 2 mēn. noārdās 60% cementa, vēl pēc 4,5 mēn. noārdīts 80% cementa (dzīvnieks – aita).	[122]
HAp vai CDHAp	Pēc 3 mēn. un 6 mēn. jauns kauls izveidojies tieši uz implanta virsmas (dzīvnieks - trusis).	[123]
CDHAp ar nelielu daudzumu DCPD	Pēc 3 mēn. un 6 mēn. jauns kauls izveidojies tieši uz implanta virsmas (dzīvnieks - trusis). Implants bionoārdās.	[124]
Ar karbonāta joniem aizvietots CDHAp, kolagēna daļiņas, 2,5%	Pēc 6 mēn. lielākā daļa implanta noārdīta un aizstāta ar kaulaudiem (dzīvnieks - cūka).	[125]
HAp	Pēc 4 mēn. 30% bionoārdīti, pēc 10 mēn. 90% bionoārdīti un aizstāti ar jauniem kaulaudiem (dzīvnieks - cūka).	[126]

Kalcija fosfāta kaulu cementu bionoārdīšanās notiek ar šūnu (makrofāgu un osteoklastu) palīdzību [9]. Brušīta cementi (vismaz bionoārdīšanās sākumposmā) tiek noārdīti ar

makrofāgu [4], [58], [118], [125] palīdzību, bet apatīta cementi ar osteoklastu palīdzību [4], [118], [124]. Taču šāds sadalījums nav absolūts [58].

Bionoārdīšanās laikā DCPD cementi var pārkristalizēties par nestehiometrisku hidroksilapatītu ar kalcija deficītu (CDHAp); šādā reakcijā jāizdalās fosforskābei. Tas varētu radīt iekaisumu implantācijas vietā. Pētījumi šajā jautājumā nedod viennozīmīgus secinājumus.

Izdaloties fosforskābei pazeminātais vides pH palielina makrofāgu aktivitāti, kas cenšas fagocitēt DCPD kristālus. Lai novērstu iespējamo iekaisumu, bāziskais komponents brušīta cementā jāliek pārākumā [127]. Kāds *in vitro* pētījums [128] norāda, ka asins seruma klātbūtne novērš DCPD pārkristalizāciju par CDHAp. Tomēr ilgstošā *in vivo* pētījumā [122] noskaidrots, ka implanta bionoārdīšanās ātrums pēc 2 mēn. samazinās un DCPD sastāvā parādās CDHAp. DCPD pārkristalizācija par CDHAp var palēnināt bionoārdīšanās ātrumu.

Hidroksilapatīta cementi noārdās lēni, un to bionoārdīšanās ātrums lielā mērā ir atkarīgs no tā, cik nestehiometriski ir hidroksilapatīts. Stehiometriskā hidroksilapatīta cementa bionoārdīšanās ir ļoti lēna, nestehiometriskā - ātrāka.

Arī OCP (kas pie cilvēka fizioloģijai raksturīgām pH vērtībā pārkristalizējas par CDHAp) veicina kaulaudu veidošanos [45], [129].

1.9. Bioloģiski aktīvu vielu ievade kalcija fosfātu cementos

Jaunākajā zinātniskajā literatūrā kalcija fosfāta kaulu cementi un to kompozīti tiek minēti kā perspektīvas zāļu ievades sistēmas [130–133]. Kalcija fosfāta cementiem atšķirībā no PMMA cementiem ir savstarpēji savienotas mikroporas, kas var nodrošināt lielāku izvadīto zāļu daudzumu.

KFC priekšrocības bioloģiski aktīvu vielu ievadei ir: bioaktivitāte, bionoārdīšanās un lielais kopējais virsmas laukums, kas daudzos gadījumos nodrošina augstu adsorbcijas spēju. Kalcija fosfātu cementi tiek bieži piemēroti kā bioaktīvi materiāli kaula labošanai un atjaunošanai. Ir veikti pētījumi, kuros kalcija fosfātu kaulu cementus izmanto kā dažādu zāļu nesējus - antibiotiku, pretvēža preparātu, bioloģiski aktīvu olbaltumvielu u.c. [132–135]. Lielās porainības un lielās īpatnējās virsmas dēļ kalcija fosfātu kaulu cementi īpaši piemēroti dažādu vielu adsorbcijai. Ja vien ievadītajai vielai nepiemīt tieksme saistīties ar kalcija fosfāta substrātu, desorbcija ir ātra un zāļu izdalīšanās periods īss [134], [136]. Ja ievadītajai vielai piemīt tieksme saistīties ar kalcija fosfāta substrātu, tās desorbcija ir lēna un viela izdalās zemā koncentrācijā [135].

Medikamentu izdalīšanas ātrums no kalcija fosfāta cementiem atkarīgs no cementa mikrostruktūras, medikamenta šķīdības, no cementa un medikamenta molekulu mijiedarbības un matricas noārdīšanās ātruma. Cementa noārdīšanās ātrums daudzos gadījumos ir nenozīmīgs, jo vēlmais medikamentu izdalīšanās ātrums parasti ir ievērojami lielāks nekā paredzamais matricas noārdīšanās ātrums. Medikamentu izdalīšanās ātrums no kalcija fosfāta cementiem galvenokārt atkarīgs no medikamenta difūzijas ātruma matricā. Medikamentu izdalīšanai no kalcija fosfātiem iespējami 3 posmi (ja medikaments ir pietiekami šķīstošs): izdalītais medikamenta daudzums proporcionāls kvadrātsaknei no laika (1), izdalītais medikamenta daudzums proporcionāls laikam (2) un izdalītais medikamenta daudzums ir konstants (3) [132].

Ievadītais medikaments var izmainīt kalcija fosfāta cementa īpašības, piemēram, zināms, ka daži medikamenti palielina cementa sacietēšanas laiku, ietekmējot (aizkavējot) sacietēšanas reakcijas, un samazina cementa mehānisko izturību pēc sacietēšanas.

Antibiotikas kalcija fosfāta biomateriālos ievada, lai novērstu un ārstētu infekcijas. No vienas puses kalcija fosfāta cementi ir bioaktīvi, tādēļ uz to virsmas veidojas labi apasiņota zona, kurā nav labvēlīgu apstākļu mikroorganismu attīstībai, no otras puses kalcija fosfāta cementi ir ļoti poraini. Tādēļ antibiotiku ievadīšana kalcija fosfāta cementos ir aktuāla problēma [130].

Augšanas faktorus, īpaši kaulu augšanas faktorus un augšanas hormonus ievada kalcija fosfātu biomateriālos, lai uzlabotu to osteogēniskās (*osteogenic*) īpašības, tādējādi paātrinot kaula defekta dzīšanu salīdzinājumā ar medicīniski nemodificētu biomateriālu [130]. Šiem hormoniem un augšanas faktoriem raksturīga nestabilitāte (arī bioloģiskā vidē) un daudzos gadījumos spēcīga mijiedarbība ar kalcija fosfātu virsmu. Galvenās problēmas ir kontrolēta (laiks un deva) hormonu un augšanas faktoru izdalīšana no kalcija fosfātu matricas.

Kalcija fosfātu cementu un bionoārdāmu polimēru kompozītu veidošana sniedz plašas iespējas modificēt dažādu medikamentu izdalīšanos, īpaši, ja polimērā iekapsulētas [136], [137] vai polimēram ar ķīmiskām saitēm piesaistītas bioloģiski aktīvas vielas [138]. Bionoārdāmu cementu-polimēru kompozītu pielietošana rada iespējas kontrolēt arī audu izaugšanu materiāla porās.

Ja aktīvo vielu kalcija fosfātā ievada kā šķidrās fāzes sastāvdaļu, tā var mainīt sacietēšanas gaitu un vājināt cementa mehānisko izturību [139]. Šīs parādības var novērst veidojot kalcija fosfāta kaulu cementus un bionoārdāmus polimērmateriālu kompozītus. Piemērota veida bionoārdāmi polimēri var samazināt un izlīdzināt zāļu izdalīšanās ātrumu, dažos gadījumos izdalīt lielāku zāļu daudzumu. Ja zāles iekapsulētas polimērā, tās neietekmēs cementa

sacietēšanas reakcijas. Polimēra kapsulām noārdoties, no tām izdalās medikaments, kā arī cementā rodas makroporas, kas veicina kaulaudu ieaugšanu cementa masā [140] un līdz ar to ātrāku cementa bionoārdīšanos.

1.10. Komerčiālie kalcija fosfāta cementi

Komerčiāli ir pieejami vairāki kalcija fosfāta kaulu cementi; pārsvarā to sacietēšanas beigu produkts ir hidroksilapatīts (stehiometrisks vai nestehiometrisks). Dažādos avotos pieejamo informāciju par kalcija fosfāta cementiem nav iespējams tieši salīdzināt, jo nav izstrādāti vienoti standarti to īpašību noteikšanai (sacietēšanas laiks, mehāniskā izturība, bionoārdīšanās ātrums, kohēzija).

Redzams, ka komerciālo KFC īpašības ir ļoti dažādas. Bionoārdīšanās ātrums dots dažāds arī viena tipa cementiem (brušīta vai hidroksilapatīta), tomēr vērojama tendence, ka brušīta cementi bionoārdās ātrāk nekā hidroksilapatīta.

Tikai daži no pieejamajiem komerciālajiem cementiem ir saņēmuši atļauju klīniskajam pielietojumam (ASV – atļauju no Pārtikas un zāļu administrācijas, Eiropā – *Conformite Europe* sertifikātu); 2009. gadā trīs komerciālie cementi bija saņēmuši šādu atļauju un tie visi ir KFC, kuru sacietēšanas galaprodukts ir hidroksilapatīts [4].

Pieejamā informācija par komerciālajiem kalcija fosfāta kaulu cementiem apkopota zemāk esošajā sarakstā. Dažādos avotos norādītās konkrēto komerciālo cementu īpašības var atšķirties, tas izskaidrojams ar atšķirībām metodēs to novērtēšanai. Komerčiāla interese tiek izrādīta gan par brušīta, gan par hidroksilapatīta cementiem.

- **Nosaukums un ražotājs:** BoneSource (Stryker Corporation, ASV) [141];
Sastāvs: TTCP, DCPD (cietā fāze), Na_2HPO_4 un Na_2HPO_4 ūdens šķīdumu maisījums (šķidrā fāze), pēc sacietēšanas stehiometrisks HAp [95], [97];
Īpašības: spiedes izturība – 15 MPa [142]; bionoārdās [121] aptuveni 1 gada laikā [126]; nav hidraulisks [143]; sacietēšanas laiks – 5-10 min [143];
Pielietojums: galvaskausa un sejas kauliem [141].
- **Nosaukums un ražotājs:** HydroSet (Stryker Corporation, ASV) [144];
Sastāvs: TTCP, DCPD, nātrijs citrāts (cietā fāze) [95], nātrijs fosfāta un polivinilpirolidona ūdens šķīdums (šķidrā fāze) [95], pēc sacietēšanas hidroksilapatīts [95];
Īpašības: spiedes izturība – 15 MPa [142]; bionoārdās ilgāk nekā gadu [145]; ir hidraulisks [144]; sacietēšanas laiks – 4 min [144], [145];
Pielietojums: galvaskausa un sejas kauliem, injicējams [144].
- **Nosaukums un ražotājs:** Norian Skeletal Repair Systems jeb Norian SRS (Syntes, ASV) [146];

Sastāvs: MCPM, α -TCP, CaCO_3 (cietā fāze) [95], Na_2HPO_4 šķīdums (šķidrā fāze) [95], hidroksilapatīts aizvietots ar karbonātioniem (sacietēšanas galaprodukts);

Īpašības: spiedes izturība – 20-30 MPa [142], 50 MPa [146], bionoārdās lēni (ilgāk nekā vairākus mēnešus) [147], sacietēšanas laiks – 10 min [148], pilnīgi sacietē līdz 24 h [148] vai 12 h [147];

Pielietojums: injicējams, ekstremitāšu lūzumi, īpaši osteoporotiski, cistas, [146].

- **Nosaukums un ražotājs:** chronOS Inject (Syntes, ASV) [149];
Sastāvs: β -TCP, MCPM, $\text{MgHPO}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, MgSO_4 , $\text{Na}_2\text{H}_2\text{P}_2\text{O}_7$ (cietā fāze) [95], nātrija hialuronāta ūdens šķīdums (šķidrā fāze) [95], DCPD matrica ar β -TCP granulām (sacietēšanas galaprodukts) [150];
Īpašības: 6 mēn. laikā 80% cementa aizvietots ar kaulaudiem [150], sacietēšanas laiks – 6 min [150], defekta vietai jābūt pēc iespējas sausākai [150], pilnīgi sacietējis pēc 24 h [150].
Pielietojums: injicējams, visa veida kaulu (īpaši garo kaulu) defekti, kas nav osteoporotiski, slodzi nenesošās vietās [149], [150].
- **Nosaukums un ražotājs:** Cementek (Teknimed, Francija) [151],
Sastāvs: α -TCP, TTCP, nātrija glicerofosfāts (cietā fāze) [151], NaOH , H_3PO_4 (šķidrā fāze) [151], nestehiometrisks hidroksilapatīts (sacietēšanas galaprodukts) [151],
Īpašības: bionoārdās [151], pēc 4 mēn. bionoārdīts 30%, pēc gada 91% [142];
Pielietojums: kaulu defekti [151].
- **Nosaukums un ražotājs:** Calcibon, (Biomet, ASV) [152],
Sastāvs: α -TCP, DCPA, CaCO_3 , sīkkristālisks HAp (cietā fāze) [95], Na_2HPO_4 šķīdums (šķidrā fāze) [95], hidroksilapatīts ar kalcija deficītu (sacietēšanas galaprodukts) [95],
Īpašības: spiedes izturība līdz 60 MPa [152], 25-45 MPa [142], bionoārdāms [152], hidraulisks [152].
Pielietojums: ekstremitāšu kaulu lūzumi, visa veida aseptiski kaulu defekti [152].
- **Nosaukums un ražotājs:** Mimix (Biomet, ASV) [153],
Sastāvs: TTCP, α -TCP, nātrija citrāta dihidrāts (cietā fāze) [95], citronskābes ūdens šķīdums (šķidrā fāze) [95], hidroksilapatīts (sacietēšanas galaprodukts) [153],
Īpašības: spiedes izturība 23 MPa [153], sacietēšanas laiki 3 – 6 min [153],
Pielietojums: galvaskausa un sejas kauliem [153].
- **Nosaukums un ražotājs:** VitalOs (Produits Dentaires, Šveice) [154],
Sastāvs: β -TCP, $\text{Na}_2\text{H}_2\text{P}_2\text{O}_7$, buferēts fizioloģiskais šķīdums (1. komponents), MCPM, $\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, fosforskābes šķīdums (2. komponents), DCPD (sacietēšanas galaprodukts) [95].
Īpašības: sacietē dažās minūtēs, pilnīgi bionoārdās, 45% mikroporas [154],
Pielietojums: injicējams, cistu un tukšumu pēc zoba izraušanas aizpildīšanai [154].

1.11. Literatūras apskata kopsavilkums

Kalcija fosfāti un kalcija fosfāta cementi tiek plaši pētīti kā biomateriāli kaulaudu reģenerācijai. Kalcija fosfātu cementu klīniskajam pielietojumam ļoti svarīgs ir implantēšanas 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. Pēc cementa sacietēšanas reakcijas cementa masā var turpināties – šo periodu (no cementa sacietēšanas līdz izejvielu un starpproduktu pilnīgai reakcijai) darba autore iesaka apzīmēt ar terminu ‘nobriešana’.

Kalcija fosfātu nogulsnešanos no ūdens šķīdumiem (kas ir kalcija fosfātu cementu sacietēšanas pamatā) ietekmē divi galvenie parametri – temperatūra un ūdens šķīduma, kurā notiek nogulsnešanās, 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 nogulsnešanos.

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

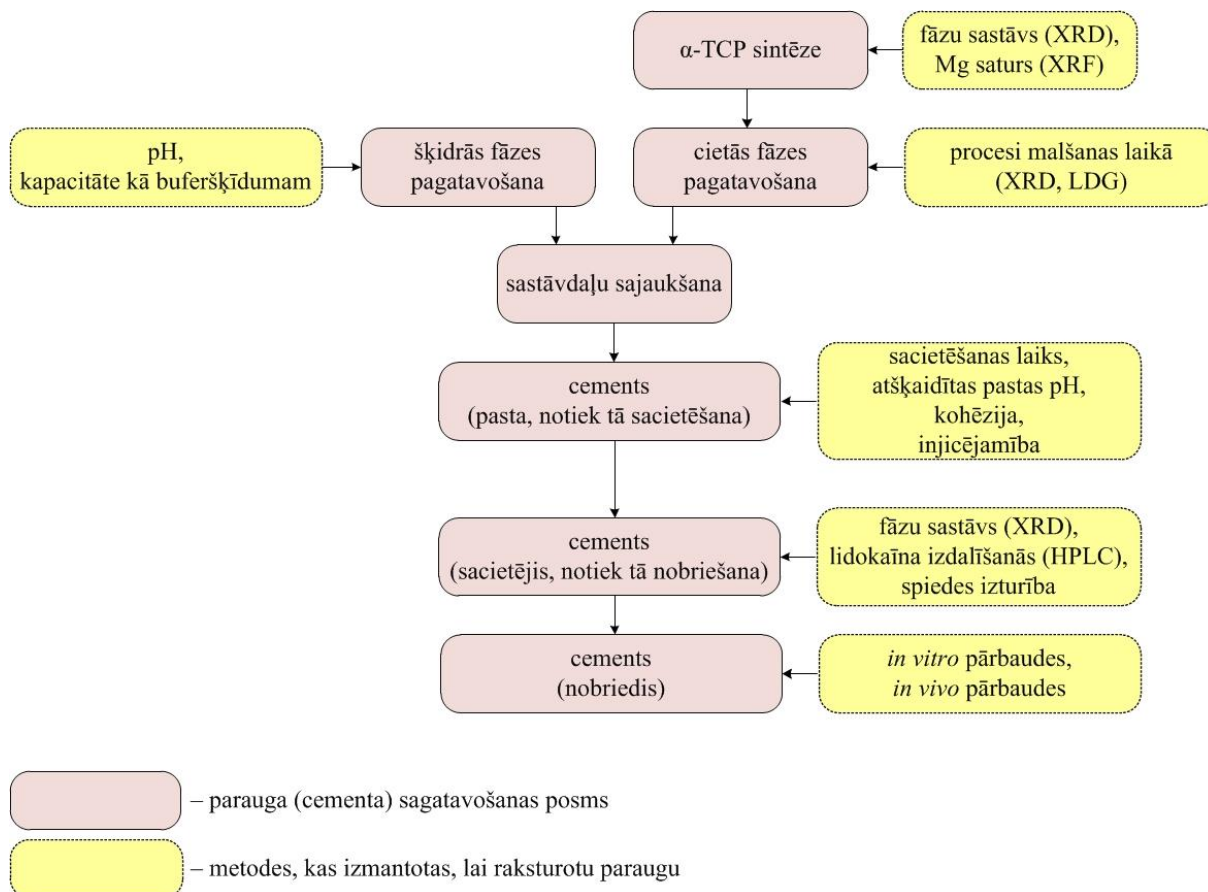
Pastāv vairāku veidu kalcija fosfāta cementi, kuru bionoārdīšanās ātrums būtiski atšķiras. Cementi, kuru sacietēšanas galaprodukts ir stehiometrisks hidroksilapatīts, noārdās ļoti lēni, savukārt cementi, kuru sacietēšanas galaprodukts ir hidroksilapatīts ar kalcija deficītu – ātrāk. Visātrāk noārdās cementi, kuru sacietēšanas galaprodukts ir kalcija hidroģēnfosfāta dihidrāts jeb brušīts.

Pieejami vairāku veidu komerciālie kalcija fosfātu cementi, taču 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. Tas ir samērā viegli iegūstams, un ir iespējams nodrošināt kaulu cementa uz α -trikalcija fosfāta bāzes sacietēšanu ar minimālu ķīmisku kairinājumu (atšķirībā no brušīta cementiem). Kalcija fosfātu cementiem uz α -trikalcija fosfāta bāzes raksturīgs vidējs bionoārdīšanās ātrums, kā arī tie ir biosaderīgi un osteokonduktīvi.

2. METODISKĀ DAĻA

2.1. Eksperimentālās daļas shēma, cementu raksturošana



2.2. Izmantotie materiāli un aprīkojums

7. tabulā apkopoti dati par α -TCP sintēzei izmantotajiem izejmateriāliem.

7. tabula

Izejmateriāli α -TCP sintēzei

Izejvielas apz.	Izejviela	Ražotājs jeb izplatītājs, kataloga numurs	Partijas numurs
CC-0	CaCO_3	Реахим	100343
CC-1	CaCO_3	Sigma-Aldrich, 31208	SZBA1160
DCPD-0	$\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	Sigma-Aldrich, 307653	1364435 23608104
DCPD-1	$\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	Sigma-Aldrich, 307653	BCBC6390

Kā izejvielas kalcija fosfātu cementu cietajai un šķidrajai fāzei izmantoti šādi reaģenti:

- nātrija citrāta dihidrāts, $\geq 99\%$ (Sigma Aldrich, kat. nr. 71405, part. nr. 14174565),
- nātrija tartrāts, $\geq 95\%$ (Enola, kat. nr. N2295, part. nr. FT1/09),

- nātrija pirofosfāta dekahidrāts, $\geq 99\%$ (Sigma Aldrich, kat. nr. 71516, part. nr. 1386214),
- nātrija hidroģēnfosfāta dihidrāts, analītiski tīrs (Enola, kat. nr. N2092, part. nr. PNT 4/10),
- nātrija dihidroģēnfosfāta dihidrāts, analītiski tīrs (Enola, kat. nr. N2102, part. nr. PNT 2/10),
- kalcija dihidroģēnfosfāta hidrāts, $\geq 85\%$ (Sigma Aldrich, kat. nr. 21053, part. nr. BCBC9399),
- α -TCP, komerciāls, $\geq 95\%$ (Plasma Biotall, kat. nr. P304S, part. nr. 7876)

Ar fosfāta joniem buferēta fizioloģiskā šķīduma (turpmāk – PBS, no *phosphate buffered saline*, angļu valodā) pagatavošanai izmantoti šādi reaģenti: nātrija hidroģēnfosfāta dihidrāts (1,806 g/l, analītiski tīrs, Enola, kat. nr. N2092, part. nr. PNT 4/10), nātrija dihidroģēnfosfāta dihidrāts (0,288 g/l, analītiski tīrs, Enola, kat. nr. N2102, part. nr. PNT 2/10), kālija hlorīds (0,338 g/l, 99,5-100,5%, Sigma Aldrich, kat. nr. 12636, part. nr. SZB92590V) un nātrija hlorīds (7,894 g/l, $\geq 99,5\%$, Sigma Aldrich, kat. nr. 71381, part. nr. SZB82660). Šķīduma pH 7,4, regulēts izmantojot 0,1 M sālsskābi (Sigma Aldrich, kat. nr. 71763, part. nr. BCBC7270) vai 0,1 M nātrija hidroksīdu (Enola, kat. nr. N2001, part. nr. Sc1/09).

Citi izejmateriāli kalcija fosfāta cementu sagatavošanai un eksperimentu veikšanai:

- izopropanols, $\geq 95,5\%$, cementa sastāvdaļu malšanai bumbu dzirnavās (Sigma Aldrich, kat. nr. 67-63-0, part. nr. SZBA3050),
- etanols, pārtikas, 96%, cementa cietēšanas reakcijas apturēšanai,

Izopropanols un etanols pirms izmantošanas papildus jāvēti izmantojot bezūdens nātrija sulfātu (Enola, kat. nr. N2090, part. nr. PNT1/09).

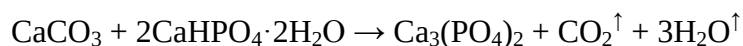
Darba veikšanai izmantots šāds aprīkojums:

- analītiskie svāri Kern 770-14 (Kern&Sohn GmbH), cementu sastāvdaļu un cementa paraugu masas noteikšanai,
- bumbu dzirnavas Analysette 5 (Fritsch GmbH) ar 0,5 l ahāta malšanas traukiem un ahāta maļķermeņiem (diametrs 10 mm), kalcija fosfātu cementa izejvielu malšanai un α -TCP izejvielu (CaCO_3 un DCPD) sajaukšanai,

- dzirnavas Pulverisette 23 (Fritsch GmbH) ar cirkonija dioksīda malšanas trauku un maļķermeni, cementa sastāvdaļu sajaukšanai,
- elektroniskais bīdmērs Digital Calliper 150 mm (Velleman), ar precizitāti ± 0.02 mm, paraugu izmēru noteikšanai,
- universālā iekārta materiālu mehānisko īpašību pārbaudei Instron 4301 (Instron), cementa paraugu spiedes izturības noteikšanai,
- krāsns stikla kausēšanai (ar iespēju atvērt krāsni augstās temperatūrās), izgatavota un konstruēta RTU Vispārējās ķīmijas tehnoloģijas institūtā, izmantota α -TCP sintēzei,
- pH-metrs InoLab 720 (WTW GmbH), izmantots šķidrās fāzes, suspensiju, u.c. šķidrumu pH noteikšana,
- rentgenstaru difraktometrs X'Pert Pro (Panalytical), izmantots paraugu kristālisko fāžu noteikšanai,
- rentgenstaru difraktometrs SmartLab (Rigaku), izmantots paraugu kristālisko fāžu noteikšanai,
- skenējošais elektronu mikroskops Mira\LMU (Tescan) ar EMITECH K550X ierīci paraugu pārklāšanai ar plānu metāla kārtiņu izmantojot aukstās plazmas tehnoloģijas, izmantots paraugu mikrostruktūras pētīšanai,
- ūdens dejonizators Crystal E (Adrona), izmantotā ūdens dejonizēšanai,
- vakuumsūknis Laboport N810 FT.18 (KNF Neuberger) ar piesūcināšanas kameru, izmantots paraugu piesūcināšanai ar ūdeni, lai noteiktu porainību,
- žāvkapis UFB 300 (Memmert GmbH&Co), cementa sastāvdaļu un cementa paraugu žāvēšanai, kā arī cementa paraugu izturēšanai noteiktā temperatūrā,
- rentgenfluorescences spektroskops S4 Pioneer (Bruker), magnija daudzuma noteikšanai izvēlētos cementa izejvielās,
- lāzerdifrakcijas granulometrs Analysette 22 NanoTec (Fritsch GmbH), α -TCP daļiņu izmēru sadalījuma noteikšanai.

2.3. α -Trikalcija fosfāta sintēze un pulvera sagatavošana

α -TCP sintēzei izmantota metode, kuras princips aprakstīts šajos literatūras avotos – [20], [72], [78], [155], [156]. α -TCP izejvielas ir CaCO_3 un DCPD. Summārā reakcija trikalcija fosfāta iegūšanai ir šāda:



CaCO_3 un DCPD (molu attiecībā 1:2) tika 30 min maisīti bumbu dzirnavās kā ūdens suspensija ar 200 apgr./min. Pēc samaisīšanas suspensiju tika izžāvē 110°C un pēc tam sasmalcina gabalos, kas mazāki par 0,5 cm. α -TCP sintēzei izmantoti alumīnija oksīda tīģeļi ar tilpumu 300 ml, kur izejvielu maisījuma masa tīģeļī – 200g.

Pēc vairāku stundu (1 – 5 h, atkarībā no konkrētās sintēzes) izkarsēšanas augstā temperatūrā (1300°C vai 1400°C), tīģeļu saturu izber uz metāla plāksnes un strauji atdziest līdz istabas temperatūrai, skat. 7. attēlu.



7. att. α -Trikalcijs fosfāta sintēze, atdziestais trikalcijs fosfāts un neatdzisuši tīģeļi

Kopumā darbā izmantotas 12 sintēzes, kas aprakstītas 8. tabulā.

Sintezējot α -TCP konstatēts, ka izmantojot dažādas izejvielas (arī izejvielas ar vienādu kataloga numuru, bet atšķirīgu partijas numuru), sintēzes produktam nav vienāds fāžu sastāvs.

Lai pagatavotu cementa cieto fāzi, nepieciešams tās sastāvdaļas sasmalcināt (aktivēt) un sajaukt. Sintezētais α -TCP malts bumbu dzirnavās sausā izopropanolā 0,5 l ahāta malšanas traukos, 80 g α -TCP kopā ar 150 ml izopropanola, 200 g (diametrs 10 mm) maļķermeņu, ar 300 apgr./min lielu ātrumu, 1 h (ja nav norādīts citādāk).

Komerčiālais α -TCP malts bumbu dzirnavās sausā izopropanolā 0,5 l ahāta malšanas traukos, 100 g α -TCP kopā ar 150 ml izopropanola, 200 g (diametrs 10 mm) maļķermeņu, ar 300 apgr./min lielu ātrumu, 4 h (ja nav norādīts citādāk).

α -TCP sintēzes

Sintēžu nosaukumi	Termiskās apstrādes režīms	Izejvielas (un piezīmes)
A, B, C	2 h uzceļ līdz 1300°C, iztur 5 h 1300°C, strauji atdziest	CC-0 un DCPD-0
D	2 h uzceļ līdz 1300°C, iztur 5 h 1300°C, strauji atdziest	CC-1 un DCPD-2
E	2 h uzceļ līdz 1300°C, iztur 4 h 1300°C, 30 min uzceļ līdz 1400°C, iztur 1 h 1400°C, strauji atdziest	CC-1 un DCPD-2
F	2 h uzceļ līdz 1300°C, iztur 5 h 1300°C, strauji atdziest	CC-1 un DCPD-1
G1, G2, H	2 h uzceļ līdz 1300°C, iztur 4 h 1300°C, 30 min uzceļ līdz 1400°C, iztur 1 h 1400°C, strauji atdziest	CC-1 un DCPD-1 (G1 un G2 sintezēti paralēli vienā krāsnī, tikai G1 atdziests pirmais, pēc tam G2)
I	3 h uzceļ līdz 1400°C, iztur 1 h 1400°C	CC-1 un DCPD-1
J	ievieto un iztur 1h 1400°C	CC-1 un DCPD-1
K	2 h uzceļ līdz 1300°C, iztur 4 h 1300°C, atdziest lēni (līdz ar krāsni)	CC-1 un DCPD-1

2.4. α -TCP daļiņu izmēra noteikšana

α -TCP daļiņu izmēru sadalījums noteikts izmantojot lāzerdifrakcijas granulometriju (LDG). Mērījums izdarīts ūdens vidē, ultraskaņas klātbūtnē, ar sūkņa jaudu 60%, lāzera stars aizsegts par 7-12%. Aprēķinu parametri: uzdotais daļiņu izmēru sadalījums – plašs (broad), gaismas laušanas koeficients – 1,60, gaismas absorbcijas koeficients – 0.

Ar LDG nosaka daļiņu izmēru sadalījumu pēc tilpuma. Daļiņu izmēru sadalījums darbā raksturots izmantojot d_{10} , d_{50} , d_{90} lielumus. Tā piemēram, ja $d_{10} = 25 \mu\text{m}$, 10% daļiņu no to kopējā tilpuma aizņem daļiņas ar ekvivalento diametru, kas mazāks par $25 \mu\text{m}$.

Paraugi LDG sagatavoti suspendējot 1 g α -TCP pulvera 20 ml 0,1 M nātrija pirofosfāta šķīdumā. Daļiņu lielumu sadalījums mērīts nekavējoties pēc parauga sagatavošanas.

2.5.Cementa šķidrās fāzes pagatavošana

Nātrija fosfāta šķīdumi ar noteiktu fosfāta jonu (šeit un turpmāk ar terminu ‘fosfāta joni’ apzīmēti hidroģēnfosfāta un dihidroģēnfosfāta joni kopā) koncentrāciju un pH pagatavoti sajaucot nātrija hidroģēnfosfāta un nātrija dihidroģēnfosfāta šķīdumus (ar vienādu koncentrāciju) noteiktās attiecībās. Ja šķidrajā fāzē nepieciešama arī noteikta citu jonu koncentrācija (piemēram, 0,1 M citrāta jonu), pagatavo nātrija hidroģēnfosfāta un nātrija dihidroģēnfosfāta šķīdumus ar attiecīgu citu jonu piemaisījumu vajadzīgajā koncentrācijā un sajauc noteiktās attiecībās tā, lai šķīdumam būtu noteikts pH. Nātrija hidroģēnfosfāta un nātrija dihidroģēnfosfāta šķīdumus (ar vai bez citu sāļu piedevām) turpmāk ērtības labad tiks saukti par bāzes šķīdumiem. Bāzes šķīdumu (kuri pēc tam tika sajaukti, lai iegūtu šķidro fāzi) pagatavošanai vajadzīgie dati apkopoti 9. tabulā.

9. tabula

Iesvari bāzes šķīdumu pagatavošanai

Pagatavotā bāzes šķīduma raksturojums	Iesvari 250 ml šķīduma pagatavošanai
0,5 M nātrija hidroģēnfosfāta šķīdums	22,249 g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$
0,5 M nātrija dihidroģēnfosfāta šķīdums	19,501 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$
0,4 M nātrija hidroģēnfosfāta šķīdums	17,799 g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$
0,4 M nātrija dihidroģēnfosfāta šķīdums	15,601 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$
0,5 M nātrija hidroģēnfosfāta un 0,1 M nātrija citrāta šķīdums	22,249 g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 7,353 g $\text{Na}_3\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$
0,5 M nātrija dihidroģēnfosfāta un 0,1 M nātrija citrāta šķīdums	19,501 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 7,353 g $\text{Na}_3\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$
0,5 M nātrija hidroģēnfosfāta un 0,05 M nātrija citrāta šķīdums	22,249 g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 3,676 g $\text{Na}_3\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$
0,5 M nātrija dihidroģēnfosfāta un 0,05 M nātrija citrāta šķīdums	19,501 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 3,676 g $\text{Na}_3\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$
0,5 M nātrija hidroģēnfosfāta un 0,15 M nātrija tartrāta šķīdums	22,249 g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 8,628 g $\text{Na}_2\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_6 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$
0,5 M nātrija dihidroģēnfosfāta un 0,15 M nātrija tartrāta šķīdums	19,501 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 8,628 g $\text{Na}_2\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_6 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$
0,5 M nātrija hidroģēnfosfāta un 0,1 M nātrija tartrāta šķīdums	22,249 g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 5,752 g $\text{Na}_2\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_6 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$
0,5 M nātrija dihidroģēnfosfāta un 0,1 M nātrija tartrāta šķīdums	19,501 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 5,752 g $\text{Na}_2\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_6 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$
0,5 M nātrija hidroģēnfosfāta un 0,01 M nātrija pirofosfāta šķīdums	22,249 g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 1,115 g $\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$
0,5 M nātrija dihidroģēnfosfāta un 0,01 M nātrija pirofosfāta šķīdums	19,501 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 1,115 g $\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$
0,5 M nātrija hidroģēnfosfāta un 0,005 M nātrija pirofosfāta šķīdums	22,249 g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 0,558 g $\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$
0,5 M nātrija dihidroģēnfosfāta un 0,005 M nātrija pirofosfāta šķīdums	19,501 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 0,558 g $\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$

10. tabulā redzamas nātrija hidroģēnfosfāta un nātrija dihidroģēnfosfāta bāzes šķīdumu tilpumu attiecības, kas vajadzīgas, lai pagatavotu šķīdumus ar noteiktu fosfāta jonu koncentrāciju, pH un citu jonu (sacietēšanas gaitas modificēšanai) koncentrāciju. Norādīta vidējā bāzes šķīduma tilpuma attiecība starp trim eksperimentiem. Pagatavoto šķīdumu tilpums ~ 50 ml.

Šķīdumi ar noteiktu pH, tika pagatavoti ar $\pm 0,02$ pH vienību precizitāti.

10. tabula

Nātrija fosfātu bāzes šķīdumu attiecības, lai pagatavotu buferšķīdumus ar noteiktu pH*

Buferšķīduma fosfāta jonu un citu anjonu koncentrācija un pH	Na ₂ HPO ₄ bāzes šķīduma tilpuma daļa, %*	NaH ₂ PO ₄ bāzes šķīduma tilpuma daļa, %*
0,5 M fosfāta jonu, pH 8	96	4
0,5 M fosfāta jonu, pH 7	73	27
0,5 M fosfāta jonu, pH 6	27	73
0,5 M fosfāta jonu, pH 7,5	89	11
0,5 M fosfāta jonu, pH 6,5	47	53
0,5 M fosfāta jonu, 0,1 M citrāta jonu, pH 8	97	3
0,5 M fosfāta jonu, 0,1 M citrāta jonu, pH 7	74	26
0,5 M fosfāta jonu, 0,1 M citrāta jonu, pH 6	25	75
0,5 M fosfāta jonu, 0,1 M citrāta jonu, pH 7,5	89	11
0,5 M fosfāta jonu, 0,1 M citrāta jonu, pH 6,5	50	50
0,5 M fosfāta jonu, 0,05 M citrāta jonu, pH 8	97	3
0,5 M fosfāta jonu, 0,05 M citrāta jonu, pH 7	75	25
0,5 M fosfāta jonu, 0,05 M citrāta jonu, pH 6	27	73
0,5 M fosfāta jonu, 0,05 M citrāta jonu, pH 7,5	89	11
0,5 M fosfāta jonu, 0,05 M citrāta jonu, pH 6,5	51	49
0,4 M fosfāta jonu, pH 8	96	4
0,4 M fosfāta jonu, pH 7	74	26
0,4 M fosfāta jonu, pH 6	26	74
0,5 M fosfāta jonu, 0,1 M tartrāta jonu, pH 8	96	4
0,5 M fosfāta jonu, 0,1 M tartrāta jonu, pH 7	77	23
0,5 M fosfāta jonu, 0,1 M tartrāta jonu, pH 6	27	73
0,5 M fosfāta jonu, 0,15 M tartrāta jonu, pH 8	96	4
0,5 M fosfāta jonu, 0,15 M tartrāta jonu, pH 7	74	26
0,5 M fosfāta jonu, 0,15 M tartrāta jonu, pH 6	25	75
0,5 M fosfāta jonu, 0,01 M pirofosfāta jonu, pH 8	96	4
0,5 M fosfāta jonu, 0,01 M pirofosfāta jonu, pH 7	73	27
0,5 M fosfāta jonu, 0,01 M pirofosfāta jonu, pH 6	27	73
0,5 M fosfāta jonu, 0,05 M pirofosfāta jonu, pH 8	94	6
0,5 M fosfāta jonu, 0,05 M pirofosfāta jonu, pH 7	73	27
0,5 M fosfāta jonu, 0,05 M pirofosfāta jonu, pH 6	26	74

* - bāzes šķīdumam papildus klāt esošie anjoni pievienoti izšķīdinot tajos attiecīgu

daudzumu šo anjonu nātrija sāļu.

Dihidrogēnfosfāta jons ir vāja skābe, bet hidrogēnfosfāta jons – tās konjugētā bāze. Tādejādi cementu šķidrā fāzes šķīdumi atbilst buferšķīduma definīcijai [157]. Lai novērtētu pagatavoto buferšķīdumu kapacitāti, 30 ml buferšķīduma tika pievienots 1 M NaOH (analītiski tīrs, Enola, kat. nr. N-2001, part. nr. Sc1/10), līdz to pH izmainījās par 1 vienību.

Buferšķīdumu kapacitāti iespējams aprēķināt. Taču aprēķini kļūst sarežģīti, ja izmanto vairākas sastāvdaļas [158].

2.6. Cementa paraugu sagatavošanai izmantotās konkrētās sintēzes

Paraugu pagatavošanai morfoloģijas izpētei un mineraloģiskā sastāva noteikšanai izmantotas šādas α -TCP sintēzes:

- sintēze A apakšnodaļās ‘3.2.1. Šķidrās fāzes sastāva ietekme uz sacietēšanas gaitu’, ‘3.2.2. Jaunu fāžu rašanās cementa masā sacietēšanas un nobriešanas gaitā’, ‘3.7. Bioloģiskās īpašības’.
- komerciālais α -TCP un sintēze D (norādīts kurš) apakšnodaļā ‘3.2.3. Malšanas ietekme uz α -trikalcija fosfāta daļiņu reaģētspēju’,
- sintēzes G1 un G2 apakšnodaļā ‘3.3. Cementa uz α -trikalcija fosfāta bāzes pastas kohēzija un injicējamība’,
- komerciālais α -TCP un sintēze C (norādīts kurš) nodaļā ‘3.4. Mehāniskā izturība’,
- sintēze H apakšnodaļās ‘3.5. Cementi uz α -trikalcija fosfāta un kalcija dihidrogēnfosfāta monohidrāta bāzes’ un ‘3.6. Medikamentozi modificēti kalcija fosfātu kaulu cementi uz α -trikalcija fosfāta bāzes’.

2.7. Cementa paraugu sagatavošana morfoloģijas izpētei, mineraloģiskā sastāva noteikšanai un sacietēšanas laika noteikšanai

Parauga sagatavošanai 0,7 g cietās fāzes tika samaisīta ar 0,4 ml šķidrās fāzes (šeit cietās un šķidrās fāzes attiecība 1,75 g/ml) vai 0,7 g cietās fāzes tika samaisīta ar 0,35 ml šķidrās fāzes (šeit cietās un šķidrās fāzes attiecība 2,00 g/ml). Ja izmantoti citi lielumi, tas norādīts. Maisīšana notika ar roku un ilga 1 min.

Ja cietās fāzes sastāvā α -TCP, MCPM un DCPA (nodaļa ‘3.5. Cementi uz α -trikalcija fosfāta un kalcija dihidrogēnfosfāta monohidrāta bāzes’), minētās vielas sajauktas sausā veidā dzirnavās (kas paredzētas mazu daudzumu malšanai), 2 min ar 40 apgriezieniem minūtē. Pulvera kopējā masa nepārsniedz 2 g. DCPA pagatavots karsējot DCPD (Sigma-Aldrich, kat. nr. 307653, part. nr. 1364435 23608104) 48 h 200°C.

Šiem cementiem raksturīga strauja reakcija, tādēļ to cietā un šķidrā fāze pirms sajaukšanas atdzesētas noslēgtos traukos ledus vannā līdz 0°C.

Lai pagatavotu lidokaīnu saturošus cementus uz α -TCP bāzes (nodaļa '3.6. Medikamentozi modificēti kalcija fosfātu kaulu cementi uz α -trikalcija fosfāta bāzes'), lidokaīns tika sajaukts ar šķidro fāzi un tad pievienota cietā fāze. Lai pagatavotu cementus uz α -TCP un MCPM bāzes, MCPM tika sajaukts ar šķidro fāzi un lidokaīnu, tad pievienots α -TCP.

Paraugi sacietēšanas laika noteikšanai pēc sagatavošanas un formēšanas (kopējais laiks 2 min) tika nekavējoties izmantoti sacietēšanas laika noteikšanai. Laika skaitīšana sāka brīdī, kad šķidrā fāze pievienota cietajai.

Paraugi morfoloģijas izpētei, mineraloģiskā sastāva noteikšanai pēc sagatavošanas un formēšanas (kopējais laiks 5 min), tie ievietoti fizioloģiskajā šķīdumā, 37°C temperatūrā uz vajadzīgo laika posmu.

Ja pētīti cementa paraugu, kas 24 h vai mazāk nekā 24 h veci, mineraloģiskais sastāvs un morfoloģija cementa sacietēšanas reakcija apturēta suspendējot cementa daļiņas sausā etanolā (a) vai sasaldējot šķidrā slāpekļī (b). Reakcijas cementa pastā apturētas suspendējot cementa daļiņas etanolā 4 reizes pa 5 min, starplaikā nosusinot, un pēc tam izžāvējot istabas temperatūrā. Reakcijas cementa pastā apturētas sasaldējot cementa pastu šķidrā slāpekļī un pēc tam izžāvējot vakuumā.

Ja pētīti cementa paraugi, kas vairāk kā 24 h veci, tie noskaloti destilētā ūdenī un izžāvēti 100°C temperatūrā.

Izņēmumi – medikamentozi modificētu cementu paraugi (3.6. apakšnodaļa) un cementi uz α -TCP un MCPM bāzes (3.5. apakšnodaļa), kuros sacietēšanas reakcijas apturētas izžāvējot 100°C temperatūrā neatkarīgi no vecuma.

2.8. Sacietēšanas laika noteikšana

Beigu sacietēšanas laika (kad ķirurgs var aizvērt apkārtējos audus) noteikšanai izstrādāta metode par pamatu ņemot divus standartus: ISO 9917-1:2007 (Dentistry - Water-based cements - Part 1: Powder/liquid acid-base cements) un ASTM C191 (Standard Test Methods for Time of Setting of Hydraulic Cement by Vicat Needle).

Lai noteiktu beigu sacietēšanas laiku (turpmāk – sacietēšanas laiks), izmantota perpendikulāri cementa virsmai novietota adata (diametrs – 1 ± 0.1 mm, svars – 270 g). Cements tika uzskatīts par sacietējušu, ja adata uz tā virsmas neatstāja pilnīgu nospiedumu. Adata spiediens uz cementa virsmas ir 0,84 MPa.

Pārbaudes tika veiktas pietuvinot adatas galu pie cementa virsmas un tad palaižot to vaļā, pārbaudītu biežums – ik pa vienai minūtei (laiks mērīts izmantojot hronometru). Ja sacietēšanas laiks pārsniedza 30 min pārbaudes tika veiktas ik pa 2 min. Sacietēšanas laiks tika noteikts vispirms pārbaudot vismaz vienu reizi, lai noteiktu aptuveno sacietēšanas laiku. Pēc tam pārbaudes tika veiktas sākot no 5 minūtēm pirms noteiktā aptuvenā sacietēšanas laika; sacietēšanas laiks tika noteikts vismaz 3 reizes.

Cementa šķidrā un cietā fāze pirms sajaukšanas glabāta $21^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}$ temperatūrā, šajā apkārtējās vides temperatūrā arī notika eksperimenti. Cementa cietā un šķidrā fāze tika sajauktas un ievietotas alumīnija formā (horizontālās virsmas izmēri $10\text{ mm} \times 8\text{ mm}$, augstums 5 mm), kas novietota uz alumīnija folijas, kas savukārt novietota uz alumīnija bloka. Cementa virsma pēc formēšanas tika nolīdzināta gluda. Cementa sajaukšanai un formēšanai atvēlētais laiks – 2 min.

Cementa sacietēšanas laiku pārbaude notika 2 temperatūrās: $21^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}$ un $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}$.

Ja cementa sacietēšanas laiks tika noteikts 37°C temperatūrā, cementa sastāvdaļas tika uzglabātas un sajauktas 21°C un tad ievietotas alumīnija formā, kas atrodas uz alumīnija folijas un alumīnija bloka, kas tiek uzturēts $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}$ (lai nodrošinātu labu siltuma pārvadi starp alumīnija foliju, cementa formu un metāla bloku, saskarsmes virsmas tika noziestas ar silikona ziedi).

Lai samazinātu cementa parauga izžūšanu, ja sacietēšanas laiks ilgāks par 10 min, cementa paraugs pārbaudītu starplaikā tika ievietots slēgtā kamerā, kurā ievietota mitra salvete.

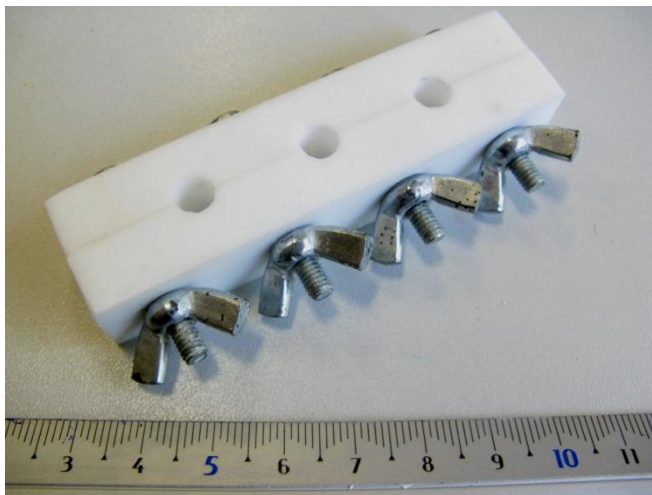
2.9. Spiedes izturības noteikšana

Spiedes izturības noteikšanai pagatavoti cilindriskas formas cementu paraugi (augstums $1,5\text{ cm}$, diametrs $0,6\text{ cm}$) teflona formā, skat. 8. attēlu. Paraugu augstums vismaz vairāk nekā 2 reizes augstāks par to diametru, lai samazinātu parauga augstuma iespaidu uz rezultātiem. Teflons izvēlēts par formas materiālu, jo tam ir zema spēja saistīties ar citiem materiāliem un tas ir hidrofobisks. Forma sastiprināta ar skrūvēm sānos; par pamatnēm izmantotas stikla plāksnītes.

Paraugi mehāniskajām pārbaudēm pagatavoti 21°C . Cementa pasta pagatavota katram paraugam no jauna. Katram cementa veidam pagatavoti vismaz 6 atsevišķi paraugi. Cementa pastas sajaukšanai un formēšanai atvēlētas 3 minūtes laika. 5 minūtes pēc pēdējā parauga ievietošanas formā, tie ievietoti fizioloģiskajā šķīdumā ar 37°C temperatūru. Šādos apstākļos cementa paraugi uzglabāti līdz spiedes izturības noteikšanai. Spiedes izturība noteikta mitriem

paraugiem, kas izturēti 37°C temperatūrā noteiktu laika posmu (1 - 7 diennaktis). Vajadzības gadījumā izgatavotā cilindra formas parauga plakanās virsmas nolīdzinātas ar smilšpapīru.

Spiedes izturības pārbaudes tika veiktas ar paraugu slogošanas ātrumu 1 kN/min.



8. att. Teflona forma paraugu spiedes izturības pārbaudēm pagatavošanai

2.10. Rentgenstaru pulverdifrakcija

Kristālisko fāžu sastāvu iegūtajiem paraugiem nosaka ar rentgenstaru pulverdifrakcijas metodi (XRD). Pirms analīzes paraugus sasmalcina ahāta piestā.

Rentgenstaru difraktogrammas uzņemtas ar:

- rentgenstaru difraktometru SmartLab (Rigaku); CuK α starojums ar Ni filtru, iegūtu pie 40 kV sprieguma un 200 mA strāvas stipruma. Soļa garums 0.05° (2 θ) un soļa laiks 0.3 s, intervāls 3 – 70,0° (2 θ);
- rentgenstaru difraktometru X'Pert Pro (Panalytical), CuK α starojums ar Ni filtru, iegūtu pie 40 kV sprieguma un 30 mA strāvas stipruma. Soļa garums 0.05° (2 θ) un izturēšanas laiks 5 s, intervāls 2,2 – 70,0° (2 θ).

Pamatā lietots rentgenstaru difraktometrs X'Pert Pro (Panalytical), ja lietots rentgenstaru difraktometrs SmartLab (Rigaku), tas norādīts atsevišķi.

Iegūtie dati (rentgendifrakcijas maksimumu leņķis 2 θ un to relatīvā intensitāte) salīdzināti ar ICDD (*International Center of Diffraction Data*) PDF-2 datu bāzē esošajiem. Iegūtie dati apstrādāti ar datorprogrammu *X'Pert HighScore* un *X'Pert Data Viewer* palīdzību.

Darbā maksimumu identificēšanai XRD ainās attēlos virs attiecīgajiem maksimumiem novietoti šādi apzīmējumi:

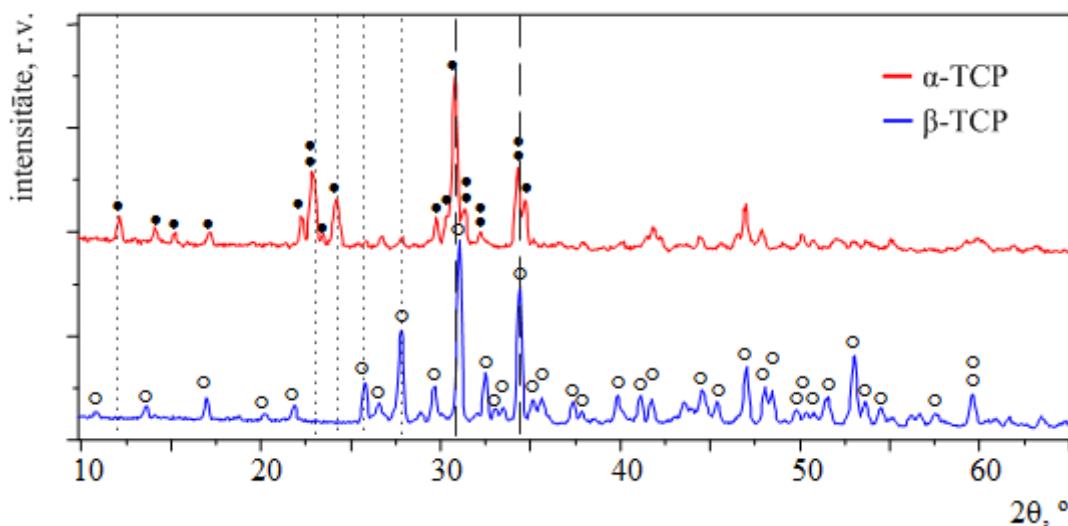
- B – kalcija hidroģēnfosfāta dihidrāts jeb brušīts jeb DCPD,
- H – nestehiometrisks hidroksilapatīts ar kalcija deficītu jeb CDHAp,
- M – kalcija hidroģēnfosfāts jeb monetīts jeb DCPA,

- O – oktakalcija fosfāts jeb OCP,
- α – α -trikalcija fosfāts jeb α -TCP,
- β – β -trikalcija fosfāts jeb β -TCP.

Dažādu kalcija fosfātu fāžu kvantitatīva noteikšana izmantojot XRD ir stipri apgrūtināta, jo intensīvākie maksimumi savā starpā bieži pārklājas (piemēram, α -TCP un β -TCP, skat. 9. att.) un ūdenī nogulsnēta sīkkristāliska hidroksilapatīta maksimumi ir ar lielu pusplatumu.

9. att. α -TCP (Plasma Biotol, kat. nr. P304S) maksimumi identificēti izmantojot ICDD datu bāzes šķirgli 00-009-0348 (dati doti par maksimumiem līdz 35°), β -TCP (Fluka, kat. nr. 49963) maksimumi - 00-055-0898. Redzams, ka β -TCP maksimums pie $31,03^\circ$ (ar relatīvo intensitāti (turpmāk RI) 100%) vismaz daļēji pārklājas ar α -TCP maksimumu (RI 100%) pie $30,72^\circ$ un β -TCP maksimums (RI 65%) pie $34,37^\circ$ pārklājas ar trim α -TCP maksimumiem pie $34,21^\circ$, $34,47^\circ$ un $34,58^\circ$ (skat. 9. att., pārtrauktās līnijas).

Intensīvākie maksimumi, kuri nepārklājas: α -TCP maksimumi pie $12,10^\circ$, $22,14^\circ$, $24,11^\circ$ un divi saplūduši maksimumi pie $22,77^\circ$ un $22,89^\circ$, kā arī β -TCP pie $25,76^\circ$, $26,53^\circ$ un $27,80^\circ$ (skat. 9. att., punktētās līnijas). β -TCP daudzuma novērtēšanai α -TCP sintēzēs izmantoti visintensīvākie maksimumi, kas nepārklājas – $24,11^\circ$ (α -TCP) un $27,80^\circ$ (β -TCP).



9. att. α -TCP un β -TCP rentgendifrakcijas ainu salīdzinājums; identificētie α -TCP maksimumi apzīmēti ar aizpildītiem apliem, bet β -TCP ar neaizpildītiem apliem

2.11. Kalcija fosfātu cementu uz α -TCP bāzes morfoloģija

Pirms skenējošās elektronu mikroskopijas (SEM) attēlu uzņemšanas paraugi pārklāti ar plānu zelta kārtiņu (ap 15 nm), lai nodrošinātu elektronu aizvadišanu no paraugu virsmas. Paraugu virsmu vai lūzumu attēli uzņemti atstaroto elektronu režīmā, kas tiek lietots

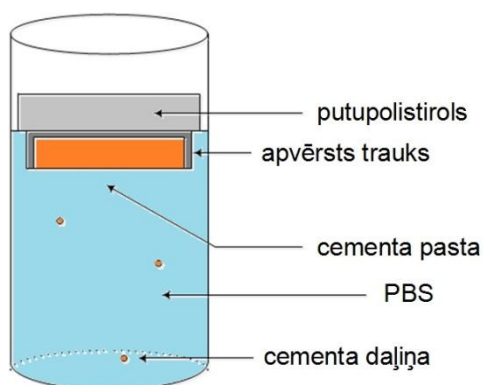
detalizētai parauga topogrāfijas izpētei. Zelta kārtiņa uznesta, izmantojot zelta izsmidzināšanu zemtemperatūras plazmā. SEM attēlu uzņemšanai izmanto paātrināšanas spriegumu diapazonā no 3 līdz 15 kV un darba distanci 5 līdz 10 mm.

2.12. Kohēzijas noteikšana

Kohēzija ir cementa pastas masas spēja neizdalīt apkārtējā vidē (šķidrumā – ja cementa pasta ir implantēta, tad asinīs un audos) sīkas daļiņas; cementa pastas kohēzija ir viens no faktoriem, kas ļauj cementam būt hidrauliskam.

Lai novērtētu cementa pastas kohēziju, pagatavota cementa pasta no 2 g cietās fāzes un šķidrās fāzes (1 ml pastā ar $P/\check{S} = 2,00$ g/1 ml vai 1,14 ml pastā ar $P/\check{S} = 1,75$ g/ml). Cementa pastas maisīšana notika ar roku un ilga 1 min.

Cementa pasta ievietota 5 mm dziļā apvērstā traukā ar 20 mm diametru. Trauks piestiprināts pie kvadrāta formas putupolistirola gabala (notur cementa trauku pie šķidruma virsmas) ar atveri uz leju un ievietots lielākā traukā ar 60 ml fizioloģiskajā šķīdumā, kas buferēts ar fosfāta joniem jeb PBS, 37°C temperatūrā (skat. 10. att.). Pasta ievietota PBS 2 min pēc maisīšanas sākuma (ja vien nav minēts citādāk). Pēc ievietošanas PBS, cementa daļiņas, kas nespēj noturēties pie cementa pamatmasas nokrīt.



10. att. Eksperimenta shēma cementa pastas kohēzijas novērtēšanai

Aizvērts lielākais trauks ar apvērsto cementa trauku izturēts 37°C temperatūrā 24 h. Pēc šī perioda cementa kohēzijas spēja novērtēta vizuāli, kā arī nosakot cementa cietās fāzes masu, kas atdalījusies no cementa pastas pamatmasas (pēc žāvēšanas 5 h 100°C temperatūrā). Katrs eksperiments atkārtots 3 reizes.

Kohēzija novērtēta arī vizuāli: (+++) - ļoti laba kohēzija, (++) - vidēja kohēzija, (+) – pasta izjūk/neturas kopā.

Kohēzija noteikta šādiem cementa veidiem (kopā 23):

- $P/\check{S} = 1,75$ g/ml, šķidrajā fāzē – 0,5 M fosfāta jonu, bez citrāta jonu piedevas, pH ir 6, 7, 8 (un attiecīgajiem bāzes šķīdumiem kā šķidrajai fāzei),
- $P/\check{S} = 1,75$ g/ml, šķidrajā fāzē – 0,5 M fosfāta jonu, 0,1 M citrāta jonu, pH ir 6, 7, 8 (un attiecīgajiem bāzes šķīdumiem kā šķidrajai fāzei),
- $P/\check{S} = 2,00$ g/ml, šķidrajā fāzē – 0,5 M fosfāta jonu, bez citrāta jonu piedevas, pH ir 6, 7, 8 (un attiecīgajiem bāzes šķīdumiem kā šķidrajai fāzei),
- $P/\check{S} = 2,00$ g/ml, šķidrajā fāzē – 0,5 M fosfāta jonu, 0,1 M citrāta jonu, pH ir 6, 7, 8 (un attiecīgajiem bāzes šķīdumiem kā šķidrajai fāzei),
- $P/\check{S} = 2,50$ g/ml, šķidrā fāze – destilēts ūdens vai 0,2 M nātrija dihidrogēnfosfāta šķīdums vai 0,5 M nātrija dihidrogēnfosfāta šķīdums.

2.13. Injicējamības noteikšana

Lai novērtētu injicējamību, cementa cieta (2 g) un šķidro fāzi (1 ml pastā ar $P/\check{S} = 2,00$ g/1 ml vai 1,14 ml pastā ar $P/\check{S} = 1,75$ g/ml) samaisa šļircē (iekšējais diametrs – 9,0 mm, garums – 45 mm) un pēc 2 min kopš maisīšanas sākuma izspiež no šļirces caur 40 mm garu kanālu ar 2,7 mm diametru. Šļirce un šļirces kanāls izgatavoti no polipropilēna. Cementa pastas sagatavošanai atvēlētais laiks – 2 min; cementa pastas izspiešanai no šļirces atvēlētais laiks – 0,5 min. Laiks, kas pagājis kopš cementa pastas sajaukšanas, mērīts ar hronometru.

Eksperiments notiek 21°C temperatūrā. Cementa pastas izspiešana no šļirces notiek ar roku. Pēc cementa pastas izspiešanas no šļirces, tiek nosvērta no šļirces izspiestās pastas masa un šļircē palikušās pastas masa (tūlīt pēc izspiešanas un pēc 24 h žāvēšanas 100°C temperatūrā). Pirms eksperimenta tiek nosvērta arī tukšā šļirce.

Injicējamības novērtēšanai izmantota tā pastas masas cietā daļa, kuru bija iespējams izspiest no šļirces, kā arī no šļirces izspiestās masas cietās vielas/ūdens attiecība salīdzinājumā ar cietās vielas/ūdens attiecību pastā pirms izspiešanas no šļirces.

Injicētās pastas cietās fāzes masas daļas (no kopējās citās fāzes masas) noteikšanai izmantota šāda formula:

$$I = \frac{m_{l.s.}}{m_{v.} - m_{k.}} \cdot 100\% \quad (8)$$

kur :

I – pastas masas cietā daļa (kopā ar šķidrajā fāzē izšķīdušajiem sāļiem), kuru iespējams injicēt, svara %;

$m_{l.s.}$ – caur šļirces kanālu izspiestā masa, izzāvēta sausa, g;

$m_{v.}$ – neinjicētas cementa pastas masa, izzāvēta sausa (pagatavota atsevišķi), g;

m_K – cementa pastas, kas pēc injicēšanas palikusi šļirces kanālā, masa, izžāvēta sausa, g.

No šļirces izspiestās masas cietās vielas/ūdens attiecība noteikta izmantojot šādu formulu:

$$A_I = \frac{m_{I.S.}}{m_{kop.} - m_{I.S.}} \quad (9)$$

kur:

A_I – no šļirces izspiestās masas cietās vielas/ūdens attiecība;

$m_{I.S.}$ – caur šļirces kanālu izspiestās pastas masa, izžāvēta sausa, g;

$m_{kop.}$ – kopējā caur šļirces kanālu izspiestās pastas masa, g.

Injicējamība noteikta šādiem cementiem (kopā 11 veidiem):

- $P/\check{S} = 1,75$ g/ml, šķidrajā fāzē – 0,5 M fosfāta jonu, bez citrāta jonu piedevas, pH ir 6, 7, 8,
- $P/\check{S} = 1,75$ g/ml, šķidrajā fāzē – 0,5 M fosfāta jonu, 0,1 M citrāta jonu, pH ir 6, 7, 8,
- $P/\check{S} = 2,00$ g/ml, šķidrajā fāzē – 0,5 M fosfāta jonu, 0,1 M citrāta jonu, pH ir 8,
- $P/\check{S} = 2,00$ g/ml, šķidrajā fāzē – 0,5 M fosfāta jonu, bez citrāta jonu piedevas, pH ir 7 un 8,
- $P/\check{S} = 2,00$ g/ml, šķidrajā fāzē – 0,5 M nātrija hidroģēnfosfāta un 0,1 M nātrija citrāta šķīdums,
- $P/\check{S} = 2,00$ g/ml, šķidrajā fāzē – 0,5 M nātrija dihidroģēnfosfāta un 0,1 M nātrija citrāta šķīdums.

2.14. Atšķaidītas kalcija fosfātu cementa pastas pH

Paredzams, ka cementa pastas pH mainās laikā. Grūti prognozēt cementa pastas pH izmaiņas pēc implantācijas, jo cementa pastā esošie joni vai molekulas var difundēt organismā un otrādi. Organismā cementa pastas pH būs atkarīgs no cementa implanta formas un no tā, cik labi apasiņota implantācijas vieta (kā arī no pašas cementa pastas īpašībām).

Lai novērtētu kā pH cementa pastās mainās neilgi pēc sacietēšanas, tika izmantotas atšķaidītas cementa pastas. 0,57 ml cementa šķidrās fāzes tika atšķaidīta ar 14 ml ūdens un tā tika ievietota ūdens vannā ar 37°C temperatūru; atšķaidītajai cementa šķidrajai fāzei tika izmērīts pH. Tad atšķaidītajai šķidrajai fāzei tika pievienota cietā fāze un pH izmērīts pēc 5 min, pēc 30 min un pēc 1, 2, 3, 4 un 24 h. Pirms pH mērīšanas atšķaidītā cementa pasta tika uzduļķota.

Sagaidāms, ka neatšķaidītu cementu pastu pH atšķirsies, no atšķaidītu cementu pastu pH, taču šis eksperiments tomēr dod ieskatu cementa reakcijas laikā notiekošajos procesos.

2.15. Medikamentozi modificētu kaulu cementu pagatavošana

11. tabulā apkopoti dati par pagatavotajiem cementa paraugiem ar pievienotu lidokaīnu (medikaments, lokāls anestezējošs līdzeklis).

11. tabula

Cementa paraugu ar pievienotu lidokaīnu sastāvdaļas

Parauga nosaukums*	Cietā fāze	Šķidrā fāze	LidHCl
HAp-B-50	α -TCP, 0,7g	0.5 M Na ₂ HPO ₄ šķīd., 0,4 ml	50 mg
HAp-A-50	α -TCP, 0,7g	0.5 M NaH ₂ PO ₄ šķīd., 0,4 ml	50 mg
DCP/HAp-50	α -TCP un MCPM, molu attiecībās 10:1, 0,7g	2.0 M nātrija citrāta šķīd., 0,4 ml	50 mg
HAp-B-30	α -TCP, 0,7g	0.5 M Na ₂ HPO ₄ šķīd., 0,4 ml	30 mg
HAp-A-30	α -TCP, 0,7g	0.5 M NaH ₂ PO ₄ šķīd., 0,4 ml	30 mg
DCP/HAp-30	α -TCP un MCPM, molu attiecībās 10:1, 0,7g	2.0 M nātrija citrāta šķīd., 0,4 ml	30 mg

* - numurs parauga nosaukumā norāda uz lidokaīna daudzumu parauga, mg

Lai salīdzinātu cementu īpašības, tika pagatavoti tādi paši paraugi, tikai bez pievienota lidokaīna; tie tika attiecīgi apzīmēti kā HAp-B-0, HAp-A-0 un DCP/HAp-0.

Lai pagatavotu HAp-B-50, HAp-B-30, HAp-A-50 un HAp-A-30 pastu, LidHCl tika sajaukts ar šķidro fāzi un tad pievienota cietā fāze.

Lai pagatavotu DCP/HAp-50 un DCP/HAp-30, MCPM tika sajukts ar šķidro fāzi un lidokaīnu, tad pievienots α -TCP. Pēc cementa pastu sajaukšanas, tās tika formētas cilindriskās teflona formās ar 10 mm diametru.

2.16. Lidokaīna izdalīšanās noteikšana

1 h pēc sajaukšanas cementa paraugi tika ievietoti 50 ml fizioloģiskā šķīduma, kura pH 7,4 tika nodrošināts buferējot ar nātrija fosfātu (turpmāk - PBS), un inkubēti 37°C. Lidokaīna izdalīšanās ātrums tika noteikts noņemot 2 ml PBS pēc 30 min, 1 h, 2 h, 4 h, 8 h, 24 h un turpmākās 6 dienas 1 reizi ik pēc 24 h vai retāk.

Lidokaīna hidrohlorīda koncentrācijas noteikšanai izmantota augsti efektīvās šķidrumu hromatogrāfijas metode (HPLC) ar fotometrisko detektēšanu. Šķidruma hromatogrāfijas parametri norādīti 12. tabulā.

12. tabula

Izmantotie HPLC parametri

Nosaukums	Raksturojums
Hromatogrāfijas kolonna	YMC-Pack Hydrosphere C18, S-5 μ m, 12nm, 150x3.0 mm
Eluents	0,1 M kālija hidroģēnfosfāta (pH=3,2) buferšķīdums:acetonitrils tilpumu attiecībās 85:15
Plūsmas ātrums	0,6 ml/min
Injekcijas tilpums	20 μ l
Detektors	UV, 210 nm
Analīzes laiks	8 min
Kolonnas temperatūra	25°C $\pm$ 5°C
Paraugu temperatūra	4°C $\pm$ 5°C

2.17. Kalcija fosfāta cementu *in vitro* un *in vivo* pārbaudes

Izvēlētiem kalcija fosfāta cementu sastāviem tika veiktas *in vitro* (skat. 13. tabulu) un *in vivo* (skat. 14. tabulu) pārbaudes. *In vivo* pārbaudes tika veiktas sadarbībā ar Rīgas Stradiņa Universitātes Stomatoloģijas institūtu, bet *in vitro* pārbaudes sadarbībā ar Latvijas Organiskās sintēzes institūtu.

In vitro pārbaudēm tika sagatavoti tabletes veida cementu paraugi (diametrs 10 mm, augstums 5 mm, cietās un šķidrās fāzes attiecība cementa pastas pagatavošanai 1,75 g/ml). Paraugi (1.CEM – 10.CEM) pēc formēšanas 24 h tika turēti hermētiski noslēgtā formā. Visu cementu cietā fāze ir α -TCP.

Tā kā cementi pirmajās dienās pēc sacietēšanas var būtiski izmainīt apkārtējās vides pH, īpaši mazos tilpumos kādi tiek izmantoti *in vitro* pārbaudēs (~ 1 ml šūnu barotnes), cementa paraugi 14 dienas tika turēti fizioloģiskajā šķīdumā (3 ml katram tabletes formas paraugam) 37°C temperatūrā, kratot ar 50 apgriezieniem minūtē. Fizioloģiskais šķīdums tika mainīts vienreiz pirmajās 24 h, tad ik pa 48 h. Paraugu pagatavošanai tika izmantoti sterili trauki un sterilas sastāvdaļas (trauki ražoti sterilā iepakojumā vai izkarsēti 12 h 150°C (tāpat arī cietā fāze), šķidrumi sterilizēti autoklāvējot 120°C 15 min un filtrējot caur sterilu celulozes filtru ar 0,22 μ m porām).

Pirms *in vitro* pārbaudēm, paraugi tika sterilizēti izmantojot ultravioleto starojumu laminārās gaisa plūsmas skapī, 1 h no katras puses. Glabāti sterilos apstākļos istabas temperatūrā. 24 h pirms eksperimenta paraugi izturēti barotnē (1 ml) 24 lauciņu šūnu platē.

Izmantotās šūnas: MG63-GFP (izmainīti cilvēka osteoblasti), 24 lauciņu šūnu platē, 1 paraugs no katra cementa veida bez šūnām, 3 paralēlie paraugi ar šūnām. Šūnas apskatītas

mikroskopā pēc 24, 48 un 72 h. MTT šūnu proliferācijas tests tika veikts pēc ražotāja piedāvātā darba protokola (*MTT Cell Proliferation Assay Kit, Cayman No.10009365*).

13. tabula

In vitro pētījumos izmantoto paraugu raksturojums

Apzīmējums	Šķidrā fāze (ūdens šķīdums)
1.CEM	0,5 M NaH ₂ PO ₄ un 0,1 M Na ₃ C ₆ H ₅ O ₇
2.CEM	0,5 M NaH ₂ PO ₄
3.CEM	0,6 M Na ₂ HPO ₄ un 0,1 M Na ₃ C ₆ H ₅ O ₇
4.CEM	0,5M Na ₂ HPO ₄
5.CEM	0,5 M nātrija fosfāta šķīdums ar pH 7 un 0,1 M Na ₃ C ₆ H ₅ O ₇
6.CEM	0,5 M nātrija fosfāta šķīdums ar pH 7
7.CEM	0,5 M nātrija fosfāta šķīdums ar pH 6
8.CEM	0,5 M nātrija fosfāta šķīdums ar pH 8
9.CEM	0,5 M nātrija fosfāta šķīdums ar pH 6 un 0,1 M Na ₃ C ₆ H ₅ O ₇
10.CEM	0,5 M nātrija fosfāta šķīdums ar pH 8 un 0,1 M Na ₃ C ₆ H ₅ O ₇

In vivo pārbaudēs vispārējā anestēzijā 6 ‘*Californian*’ šķirnes trušiem (trīs mātītēm un trīs tēviņiem) apakšžokļa kaulos abās pusēs tika izurbts 4 mm caurums, kuros tika implantēti kalcija fosfāta cementi; 1 ‘*Californian*’ šķirnes trusim tika ar trepānurbu izurbts 4 mm caurums apakšējā mazajā liela kaulā, katrā pusē, kurā tika implantēts kalcija fosfāta kaula cements.

Visiem implantētajiem cementiem cietās (α -TCP) un šķidrās fāzes attiecība bija 1,75 g /ml. Cementu cietā fāze tika sterilizēta izkarsējot 12 h 150°C, bet šķidrā fāze sterilizēta filtrējot caur sterilu celulozes filtru (poru izmērs 0,22 μ m) un autoklāvējot 120°C temperatūrā 15 min. Dati par implantētajiem cementiem apkopoti 14. tabulā.

14. tabula

Cementu, kas izmantoti *in vivo* pārbaudēs, raksturojums

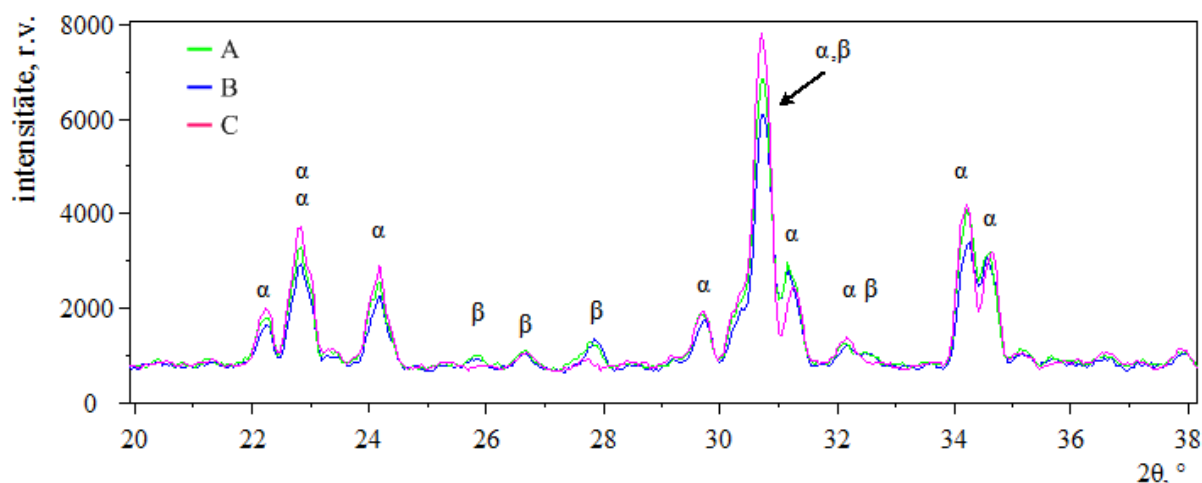
Implantācijas vieta	Šķidrā fāze
Truši Nr.1 un Nr.4, apakšžoklis, abās pusēs	0,5 M nātrija fosfāta šķīdums ar pH 8
Truši Nr.2 un Nr.5, apakšžoklis, abās pusēs	0,5 M nātrija fosfāta šķīdums ar pH 7
Truši Nr.3 un Nr.6, apakšžoklis, abās pusēs	0,5 M nātrija fosfāta šķīdums ar pH 6
Trusis Nr.7, apakšējais mazais liela kauls, labā puse	0,5 M nātrija fosfāta šķīdums ar pH 6 un 0,1 M citrāta jonu piedevu
Trusis Nr.7, apakšējais mazais liela kauls, kreisā puse	0,5 M nātrija fosfāta šķīdums ar pH 7

3. EKSPERIMENTĀLĀ DAĻA

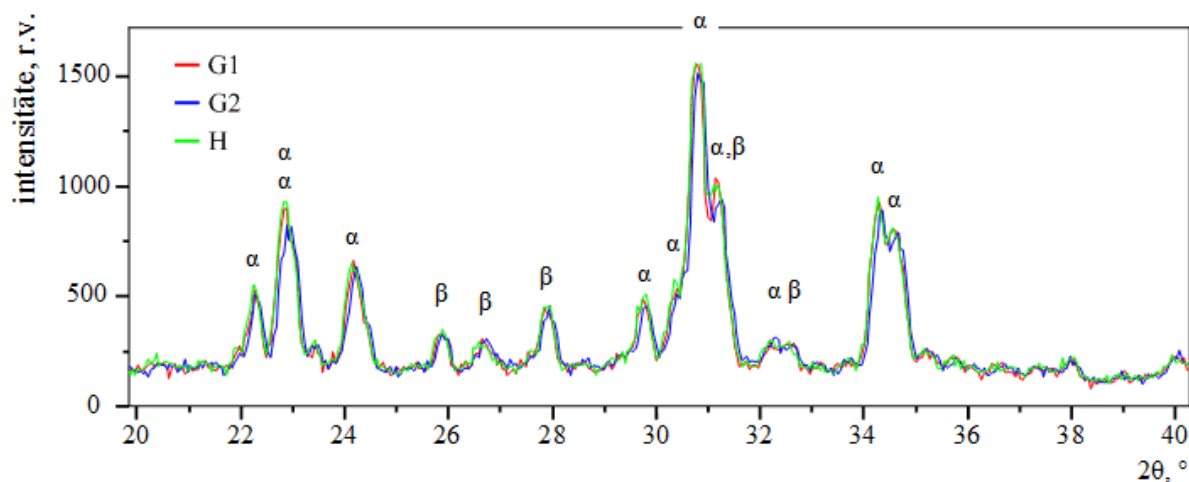
3.1. α -Trikalcija fosfāta sintēze

α -TCP ir trikalcija fosfāta augsttemperatūras forma, kas metastabila zemās (istabas) temperatūrās – α -TCP nepāriet par β -TCP tādēļ, ka atomiem kristāliskajā režģī istabas temperatūrās pārāk maz enerģijas, lai pārkārtotos. β -TCP pāriet par α -TCP 1125°C temperatūrā [12], bet α -TCP par β -TCP var sākt pāriet sākot no $\sim 600^\circ\text{C}$ [24] (sarkankvēles zemākā temperatūra). Tādēļ jānodrošina, lai no krāsns izņemtais α -TCP pēc iespējas ātrāk atdzistu no sintēzes temperatūras (1300°C vai 1400°C) līdz sarkankvēles beigu temperatūrai.

Izmantojot vienas un tās pašas izejvielas un sintēzes apstākļus, sintēzes atkārtamība laba (skat. 11. att. un 12. att.).

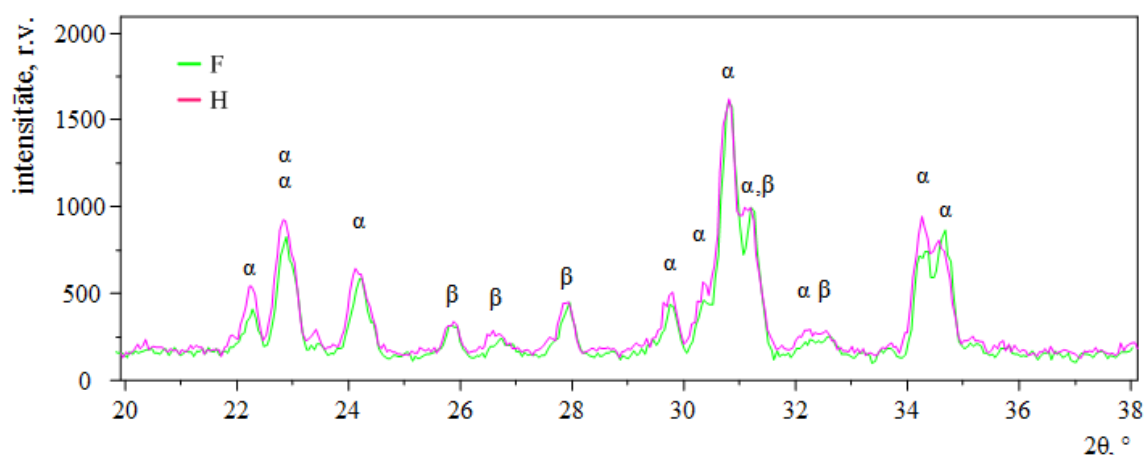


11. att. Sintēžu A, B un C rentgendifrakcijas ainas (α -TCP apzīmēts ar ' α ', β -TCP ar ' β ')



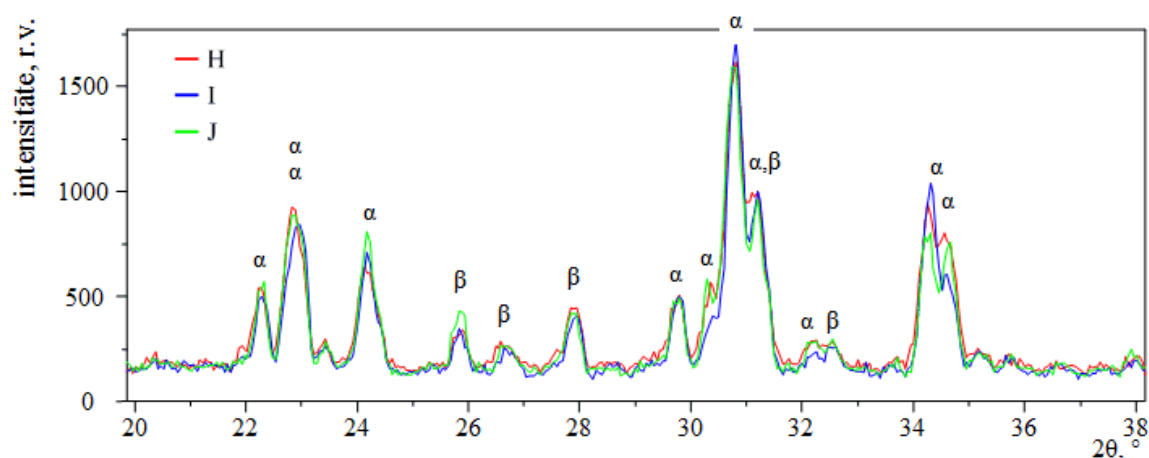
12. att. Sintēžu H, G1 un G2 rentgendifrakcijas ainas (α -TCP apzīmēts ar ' α ', β -TCP ar ' β ')

Temperatūras paaugstināšana no 1300°C līdz 1400°C vienu stundu pirms sintēzes beigām (sintēzes F un H, skat. 8. tabulu) α -TCP saturu būtiski nepaaugstina, skat. 13. attēlu.



13. att. Sintēžu F un H rentgendifrakcijas ainas (α -TCP apzīmēts ar ' α ', β -TCP ar ' β ')

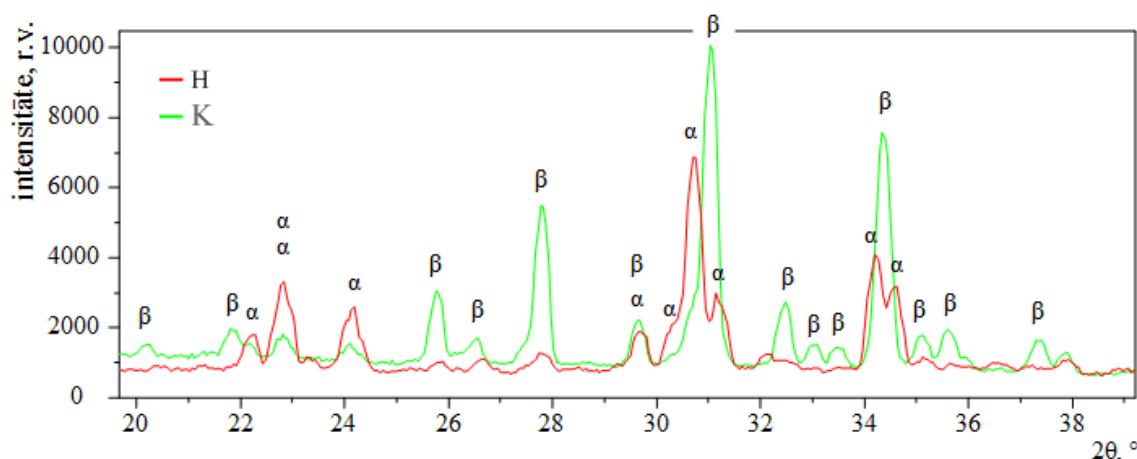
Sintēzes I un J veiktas 1400°C (izturēšanas laiks 1 h), bet neizturot pirms tam 1300°C temperatūrā, skat. 8. tabulu. Sintēžu I un J α -TCP saturs līdzīgs sintēžu no tādām pašām izejvielām (sintēze H) α -TCP saturam (skat. 8. att.). Tas nozīmē, ka ilgstoša izturēšana 1300°C nav nepieciešama un β -TCP pāreja uz α -TCP notiek samērā ātri.



14. att. Sintēžu H, I un J rentgendifrakcijas ainas (α -TCP apzīmēts ar ' α ', β -TCP ar ' β ')

Apkopojot veikto sintēžu rezultātus, iespējams konstatēt, ka dzesēšanas procedūrai un 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.

Neliels daudzums α -TCP saglabājas pat, ja sintēze tiek atdzesēta ļoti lēni, līdz ar krāsnī – sintēze K, skat. 15. attēlu. Tas apstiprina avota [24] hipotēzi par samērā lēnu pāreju no α -TCP uz β -TCP.



15. att. Sintēžu H un K XRD ainās (α -TCP apzīmēts ar ' α ', β -TCP ar ' β ')

Literatūras avotā [37] aprakstīts, ka magnija piemaisījumi paaugstina pārejas no β -TCP uz α -TCP temperatūru. Darbā veiktajos eksperimentos konstatēts, ka daļēja pāreja no β -TCP uz α -TCP notiek 1300°C temperatūrā vai zemāk, bet temperatūras paaugstināšana no 1300°C uz 1400°C nenodrošina α -TCP satura palielināšanos (salīdzinot sintēzes D un E, F un H). Tādējādi jāsecina, ka magnija piemaisījuma klātbūtnē (saturs lielāks par 0,15%) notiek daļēja pāreja no β -TCP uz α -TCP.

Nozīme ir izejvielu kvalitātei, domājams, ka galvenokārt magnija klātbūtnei izejvielās (citu piemaisījumu iespaids netika analizēts). Gan izejvielas CC-0 un CC-1, gan DCPD-0 un DCPD-1, kā arī no tām sintezētais α -TCP satur magniju (zem 1%), skat. 15. tabulu.

15. tabula

Magnija saturs dažās izejvielās un sintēzēs

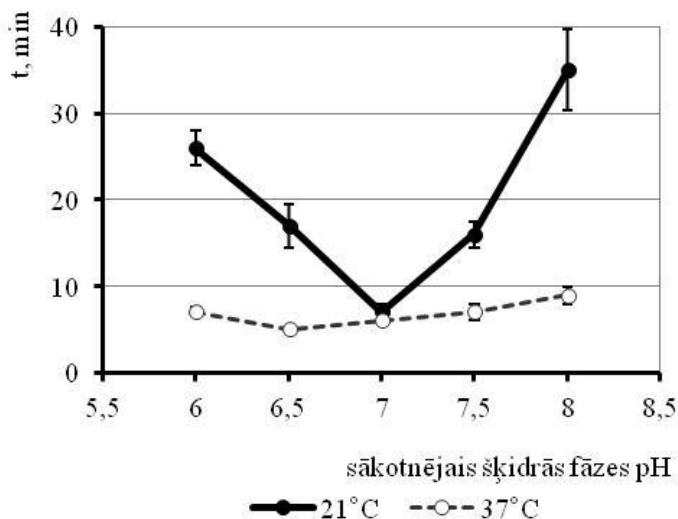
Apzīmējums	Atšifrējums	Mg, %
CC-0	CaCO ₃ , Реахим, kat. nr. 100343	0,0784
CC-1	CaCO ₃ , Sigma Aldrich, kat. nr. 31208, partijas nr. SZBA1160	0,127
DCPD-0	CaHPO ₄ ·2H ₂ O Sigma Aldrich, kat. nr. 307653, partijas nr. 1364435 23608104	0,380
DCPD-1	CaHPO ₄ ·2H ₂ O Sigma Aldrich, kat. nr. 307653, partijas nr. BCBC6390	0,565
sintēze A	no izejvielām DCPD-0 un CC-0	0,150
sintēze H	no izejvielām DCPD-1 un CC-1	0,613

Magnija vai citu piemaisījumu klātbūtne aizkavē daļas β -TCP pāreju uz α -TCP. Viens no iespējamiem izskaidrojumiem ir magnija izspiešana no α -TCP struktūras tam veidojoties, un tādējādi atlikušais β -TCP satur vairāk magnija nekā sākotnējā masa. Tādējādi atlikušā β -TCP pārejai uz α -TCP nepieciešamas vēl augstākas temperatūras.

3.2. Cementu uz α -trikalcija fosfāta bāzes sacietēšanas gaitas pētījumi

3.2.1. Šķidrās fāzes sastāva ietekme uz sacietēšanas gaitu

Nosakot dažādu sastāvu cementu sacietēšanas laikus, tika konstatēts, ka tas ir atkarīgs gan no sākotnējā šķidrās fāzes pH, gan no fosfāta jonu koncentrācijas šķidrājā fāzē, skat. 16. attēlu. Šajā attēlā un turpmāk darbā cietās un šķidrās fāzes attiecība 1,75 g/ml, ja nav minēts citādāk.

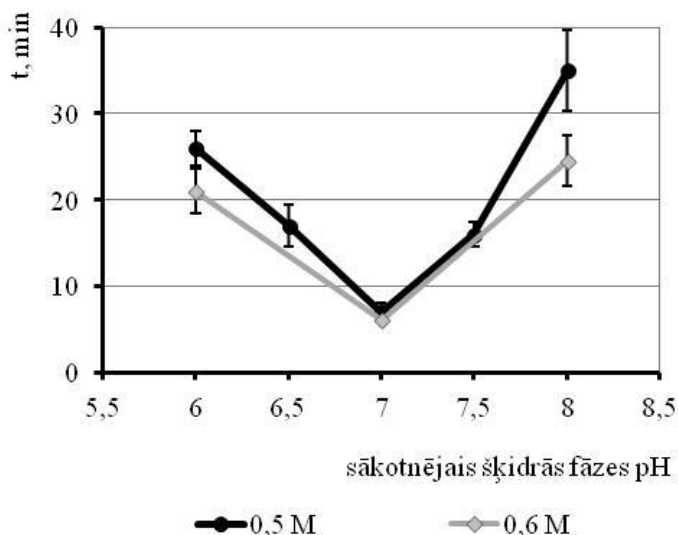


16. att. Sacietēšanas laika atkarība no sākotnējā šķidrās fāzes pH, šķidrājā fāzē 0,5 M fosfāta jonu

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

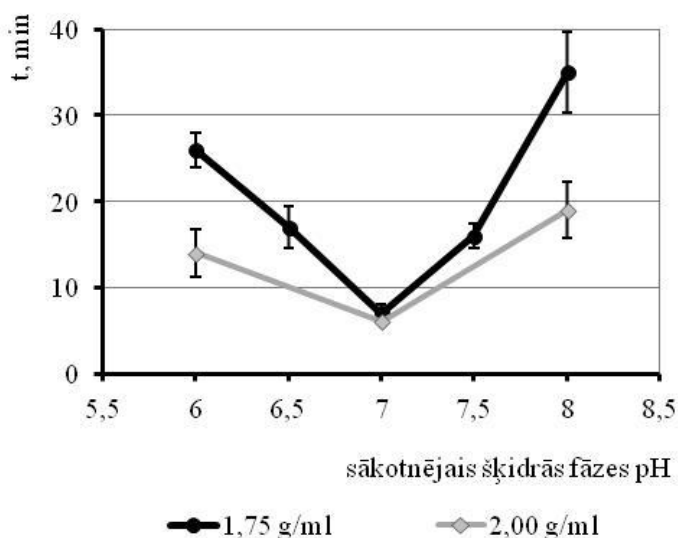
Redzams arī, ka palielinot sacietēšanas temperatūru no istabas līdz cilvēka ķermeņa temperatūrai (no 21°C uz 37°C), sacietēšanas laiks ievērojami samazinās (zem 10 min aplūkotajiem cementiem ar 0,5 M fosfāta jonu šķidrājā fāzē), skat. 16. attēlu. Tas izskaidrojams ar reakciju ātruma pieaugumu paaugstinoties temperatūrai. Tā ir pozitīva īpašība, jo pirms implantēšanas cementa masa būs šķidra/veidojama, bet pēc implantācijas īsā laikā sacietēs.

Ja izmanto atšķirīgas fosfāta jonu koncentrācijas šķidrās fāzē (0,5 M salīdzinājumā ar 0,6 M), novērojams, ka sacietēšanas laika vērtības ļoti tuvas, ja sākotnējais šķidrās fāzes pH neitrāls. Bet, ja sākotnējais šķidrās fāzes pH skābs vai bāzisks, sacietēšanas laiks īsāks, ja palielina fosfāta jonu koncentrāciju šķidrās fāzē, skat. 17. attēlu.



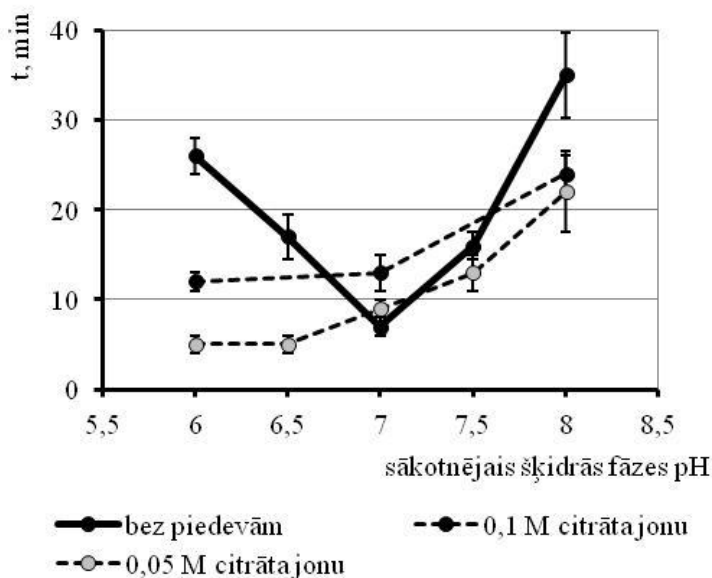
17. att. Sacietēšanas laiks atkarībā no sākotnējā šķidrās fāzes pH pie dažādām fosfāta jonu koncentrācijām, 21°C

Ja palielina cietās un šķidrās fāzes attiecību no 1,75 g/ml uz 2,00 g/ml, sacietēšanas laiks samazinās pie skābām un bāziskām sākotnējām šķidrās fāzes pH vērtībām, bet pie sākotnējā šķidrās fāzes pH 7 paliek nemainīgs, skat. 18. attēlu.

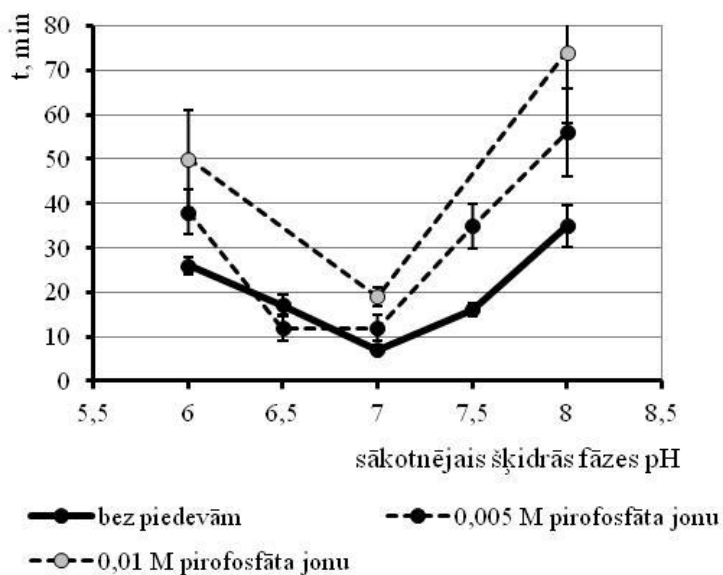


18. att. Sacietēšanas laiks atkarībā no sākotnējā šķidrās fāzes pH pie dažādām cietās un šķidrās fāzes attiecībām, 21°C

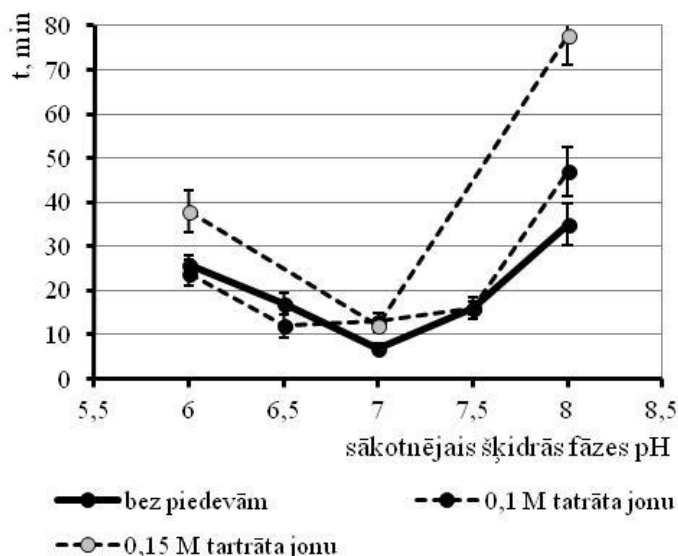
Kalcija fosfātu cementu sacietēšanu modificējošu vielu (turpmāk - piedevu) – citrāta, tartrāta un pirofosfāta jonu – klātbūtne šķidrā fāzē var gan samazināt gan palielināt sacietēšanas laiku, atkarībā no sākotnējā šķidrās fāzes pH, skat. 19., 20. un 21. attēlus.



19. att. Sacietēšanas laiks atkarībā no citrāta jonu piedevām šķidrās fāzes sastāvā, 0,5 M fosfāta jonu, 21°C



20. att. Sacietēšanas laiks atkarībā no pirofosfāta jonu piedevām šķidrās fāzes sastāvā, 0,5 M fosfāta jonu, 21°C



21. att. Sacietēšanas laiks atkarībā no tartrāta jonu piedevām šķidrās fāzes sastāvā, 0,5 M fosfāta jonu, 21°C

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

Pie skābāka pH būtu jānotiek intensīvākai izejvielu šķīšanai un līdz ar to nogulsnešanai [57], [80]. Dati, kas redzami 19. attēlā, norāda, ka reakcijas ātrums palielinās, ja tiek izmantots skābs sākotnējais šķidrās fāzes pH. Ja netiek lietotas šķidrās fāzes piedevas, pie skāba sākotnējā šķidrās fāzes pH cementa pasta sajaukšanas laikā norisinās salīdzinoši ļoti strauja reakcija (novērots, ka cementa pasta sajaukšanas laikā strauji iegūst biezu konsistenci), taču cementa sacietēšana ir lēnāka nekā pie neitrāla sākotnējā pH.

Citrāta joni novērš straujo nogulsnešanās reakciju pie skāba sākotnējā pH (cementa pasta sajaukšanas laikā novērots, ka cementa pasta saglabā šķidru konsistenci) un galarezultātā sacietēšanas laiks ir salīdzināms ar sacietēšanas laiku pie neitrālas sākotnējās pH vērtības.

Sākotnējā šķidrās fāzes pH-sacietēšanas laika līknes līdzīgas pēc rakstura salīdzinot cementus, kuru šķidrājā fāzē ir 0,1 M citrāta jonu vai 0,05 M citrāta jonu, skat. 19. attēlu. Šie fakti vedina domāt, ka citrāta jonu klātbūtne palēnina cementu sacietēšanu visās aplūkotajās sākotnējās šķidrās fāzes pH vērtībās; tomēr jāņem vērā, ka tas nav vienīgais citrāta jonu klātbūtnes efekts.

Tartrāta jonu pievienošana neizraisa lielas izmaiņas sākotnējā šķidrās fāzes pH-sacietēšanas laika līknes raksturā (salīdzinoši ar izmaiņām, kuras izraisa citrāta jonu klātbūtne, skat. 19. un 21. attēlu).

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

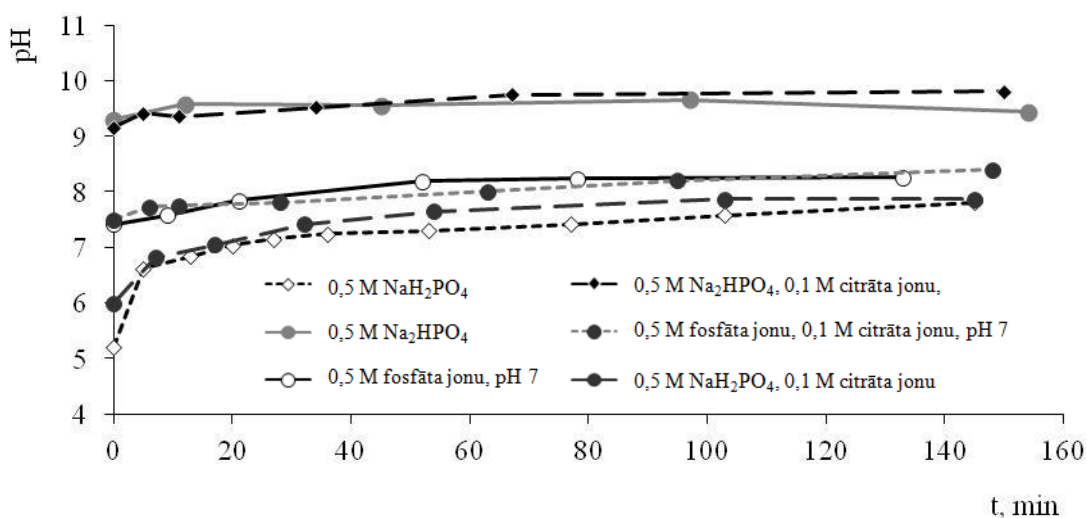
Citrāta jonu piedevas ietekme uz kalcija fosfāta cementiem tika tālāk pētīta detalizētāk, jo tā samazināja sacietēšanas laiku gan pie skābām (6), gan pie bāziskām (8) sākotnējām šķidrās fāzes pH vērtībām.

Tika izpētītas pH izmaiņas atšķaidītās cementa pastās reakcijas gaitā (22. att.). Atšķaidītu pastu pH izmaiņas reakcijas gaitā, iespējams, precīzi neatspoguļo izmaiņas, kuras notiek neatšķaidītās cementa pastās, bet tomēr var pieņemt, ka vispārējās sakarības saglabājas.

Cementa pastas ar skābu un neitrālu sākuma pH uzrādīja tendenci norisinoties reakcijām tiekties uz nedaudz bāziskām pH vērtībām (starp 7 un 8). Pastām ar bāzisku sākuma pH šādas pH vērtības saglabājās reakcijas gaitā, skat. 22. attēlu. Citrāta jonu klātbūtne atšķaidītās cementa pastās praktiski neizmainīja to pH reakcijas gaitā. Tas norāda uz to, ka citrāta joni uz α -trikalcija fosfātu bāzētu cementu sacietēšanu ietekmē izmainot kalcija fosfāta daļiņu savstarpēju mijiedarbību.

Zināms, ka DCPD nogulsņējas pie pH 2,0 – 6,0, OCP pie pH 5,5 – 7,0, CDHAp pie pH 6,5 – 9,5, bet stehiometrisks HAp pie pH 9,5 – 12 [12]. Tādejādi var secināt, ka, ja sākotnējais šķidrās fāzes pH ir skābs, notiek ļoti ātra sākotnējā reakcija – nogulsņējas DCPD vai OCP. Un samazinoties fosfāta jonu daudzumam šķīdumā, tā pH pieaug līdz 7,0 – 7,5. Kad cementa pastas pH sasniedzis 7,0 – 7,5, sākas lēnāka CDHAp nogulsņēšanas reakcija. Ja, cementa pastas pH ir bāzisks, nogulsņējas vienīgi CDHAp.

Kalcija fosfāti, ieskaitot α -TCP, lielākoties šķīst ātrāk pie skābākām pH vērtībām. Tādā gadījumā α -TCP hidrolīzei jābūt ātrākai, ja cementa šķidrās fāzes pH skābs. Cementa skābais sākotnējais šķidrās fāzes pH strauji kāpj tūlīt pēc cementa masas sajaukšanas (skat. 22. att.).



22. att. pH izmaiņas atšķaidītās cementa pastās reakcijas gaitā (37°C temperatūrā), attēla paskaidrojumos dots cementa šķidrās fāzes sastāvs pirms atšķaidīšanas

Šķīdumus, kuri izmantoti kā cementu šķidrā fāze, var uzskatīt par buferšķīdumiem. Lai noskaidrotu, vai novērojamas kādas kopsakarības starp buferšķīdumu īpašībām un sacietēšanas procesiem, tika noskaidrota cementu šķidrās fāzes (kā buferšķīduma) kapacitāte, skat. 16. tabulu.

16. tabula

Cementu šķidrās fāzes (kā buferšķīduma) kapacitāte

Sastāvs	Buferšķīduma kapacitāte bez citrāta jonu klātbūtnes, mol/l	Buferšķīduma kapacitāte ar 0,1 M citrāta joniem šķidrajā fāzē, mol/l
pH 6	0,224	0,235
pH 7	0,175	0,100
pH 8	0,024	0,024

Pēc tabulas datiem redzams, ka nepastāv lielas kapacitātes atšķirības starp šķīdumiem ar citrātu jonu piedevu un bez tās (ar vienādu pH). Tāpat nepastāv lielas atšķirības starp eksperimentāli noteikto kapacitāti (1. definīcija) un aprēķināto (2. definīcija) kapacitāti.

Pie skāba pH kapacitāte vislielākā, pie bāziska pH – vismazākā. Spriežot pēc buferu kapacitātes vērtībām pie skāba sākotnējā šķidrās fāzes pH, cementa reakcijām notiekot, pH vajadzētu izmainīties mazāk salīdzinoši ar neitrālu un bāzisku šķidrās sākotnējo fāzes pH. Tomēr atšķaidītās cementa pastās pH izmaiņa liela un strauja, ja tiek izmantots skābs

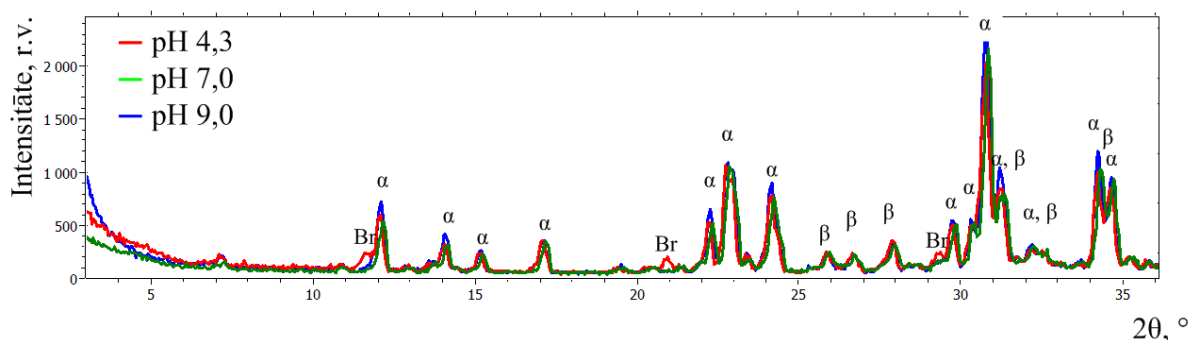
sākotnējais šķidrās fāzes pH (salīdzinot ar neitrālu un bāzisku). Tādēļ var secināt, ka šķidrās fāzes kā buferšķīduma kapacitātei cementa sacietēšanā nav izšķirošas nozīmes.

3.2.2. Jaunu fāžu rašanās cementa masā sacietēšanas un nobriešanas gaitā

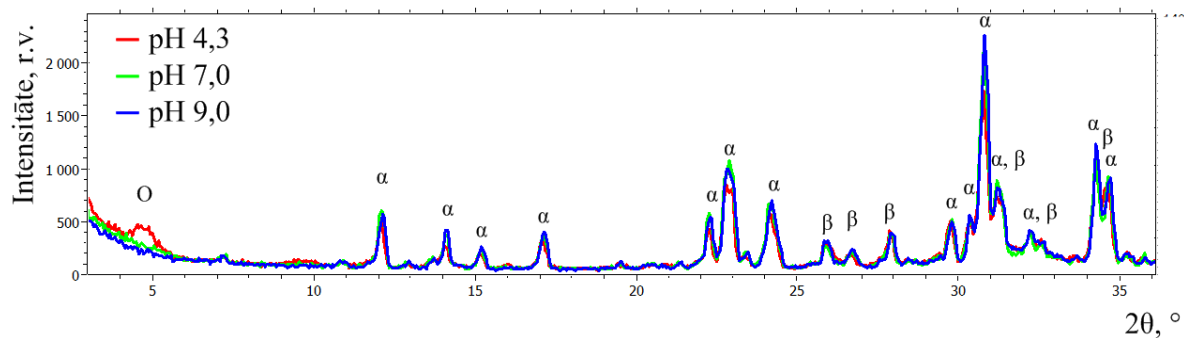
Kā noskaidrots 3.2.1. nodaļā, šķidrās fāzes sastāvs atstāj būtisku iespaidu uz cementa sacietēšanas gaitu. Lai tuvāk izpētītu kristalizācijas procesus cementa sacietēšanas gaitā, kā arī pēc sacietēšanas, tika pielietota XRD. Lai pētītu cementus pirmajās 24 h pēc sacietēšanas, reakcijas cementa masā tika apturētas ar diviem paņēmieniem – vairākkārtīgi suspendējot cementa daļiņas etilspirtā un izžāvējot, kā arī sasaldējot šķidrajā slāpekļī un pēc tam izžāvējot pazeminātā spiedienā. Paraugu, kuru reakcija apturēta suspendējot etanolā, XRD ainas uzņemtas izmantojot SmartLab (Rigaku), skat. 2.10. apakšnodaļu.

Attēlos 23. - 26. XRD ainas sakārtotas viena uz otras, lai ērtāk varētu novērot atšķirības starp cementa masā esošajām fāzēm. Attēlos redzamas XRD ainas cementa masām, kuru šķidrā fāze 0,5 M nātrija dihidrogēnfosfāta šķīdums (pH 4,3), 0,5 M nātrija fosfātu šķīdums ar pH 7 un 0,5 M nātrija hidroģēnfosfāta šķīdums (pH 9,0). Atšķirības starp cementa masām ar sākotnējo šķidrās fāzes pH 4,3 un 7,0 uzskatāmākas nekā starp pH 6,0 un 7,0 (tāpat starp pH 9,0 un 7,0, un pH 8,0 un 7,0).

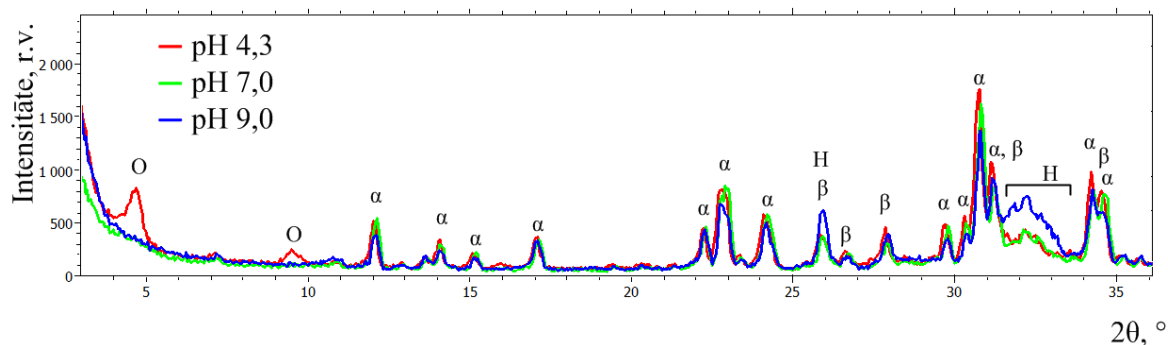
Pirmajās 0,5 h pēc sajaukšanas cementa fāžu sastāvā nav redzamas lielas izmaiņas, vienīgi cementu ar skābu sākotnējo pH ($\text{pH} \leq 6$) sastāvā kristalizējies neliels daudzums kalcija hidroģēnfosfāta dihidrāta jeb brušīta (DCPD), skat. 23. attēlu. Jāņem vērā, ka šajā laikā cementi ar sākotnējo šķidrās fāzes pH no 6 līdz 8 jau sacietējuši (pie 37°C temperatūras).



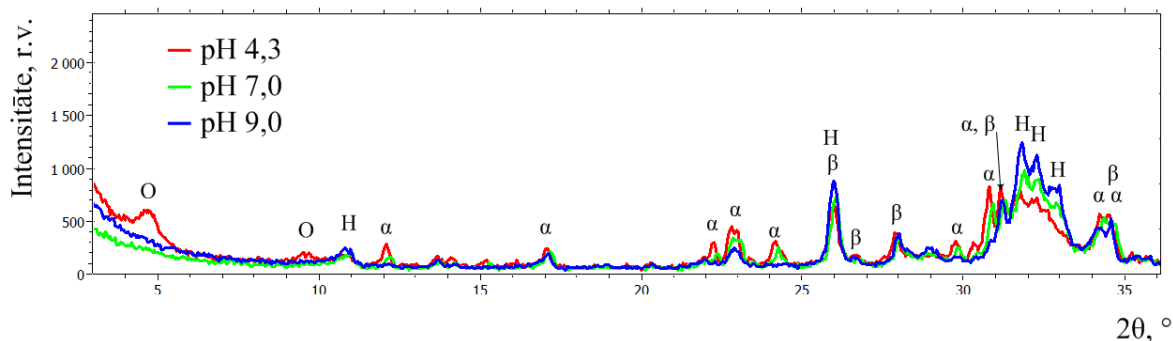
23. att. Cementa masu XRD ainas 0,5 h pēc sajaukšanas (reakcija apturēta suspendējot etilspirtā un izžāvējot)



24. att. Cementa masu XRD ainas 2 h pēc sajaukšanas (reakcija apturēta suspendējot etilspirtā un izžāvējot)



25. att. Cementa masu XRD ainas 5 h pēc sajaukšanas (reakcija apturēta suspendējot etilspirtā un izžāvējot)



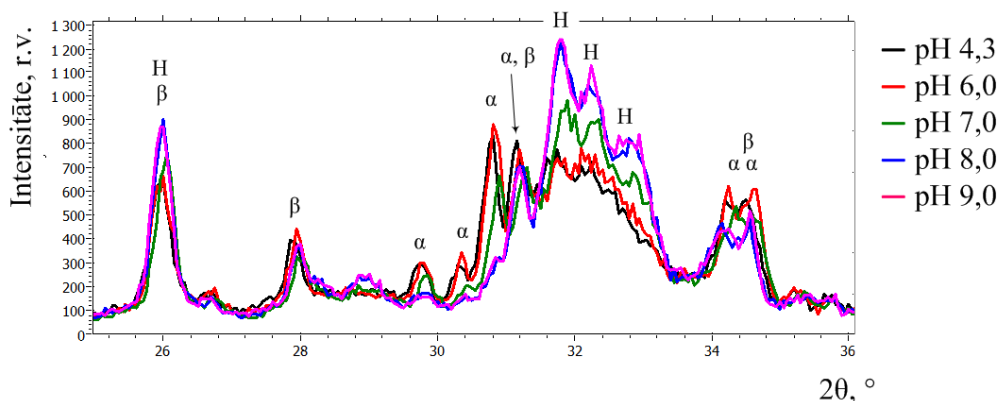
26. att. Cementa masu XRD ainas 24 h pēc sajaukšanas (reakcija apturēta suspendējot etilspirtā un izžāvējot)

Pēc 2 h cementu ar skābu sākotnējo šķidrās fāzes pH ($\text{pH} \leq 6$) sastāvā vairs nav DCPD, taču kristalizējies oktakalcija fosfāts (OCP). Cementu ar neitrālu un bāzisku sākotnējo pH kristālisko fāžu sastāvā konstatētas tikai izejvielas, skat. 24. attēlu. OCP šajā gadījumā identificēts pēc maksimuma pie $4,7^\circ$.

Pēc 5 h cementu ar skābu sākotnējo šķidrās fāzes pH ($\text{pH} \leq 6$) sastāvā OCP daudzums palielinājies. Cementu ar sākotnējo šķidrās fāzes pH 4,3 – 7,0 pie $31 - 34^\circ$ paaugstinājies fona līmenis, kas norāda uz sīkkristāliska hidroksilapatīta veidošanos. Cementu ar bāzisku sākotnējo šķidrās fāzes pH ($\text{pH} \geq 8$) sastāvā kristalizējies sīkkristālisks hidroksilapatīts, uz ko norāda sīkkristāliskam hidroksilapatītam raksturīgā maksimumu grupa pie $31 - 34^\circ$ un

maksimuma pie $25,7^\circ$ paaugstināšanās (šis hidroksilapatīta maksimums pārklājas ar β -TCP maksimumu), skat. 25. attēlu.

Pēc 24 h cementu 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 (skat. 26. att.). Cementiem ar skābāku sākotnējo šķidrās fāzes pH saglabājies vairāk izejvielas (α -TCP), skat. 27. attēlu.



27. att. Visu cementa masu XRD ainas 24 h pēc sajaukšanas (reakcija apturēta suspēdējot etilspirtā un izžāvējot)

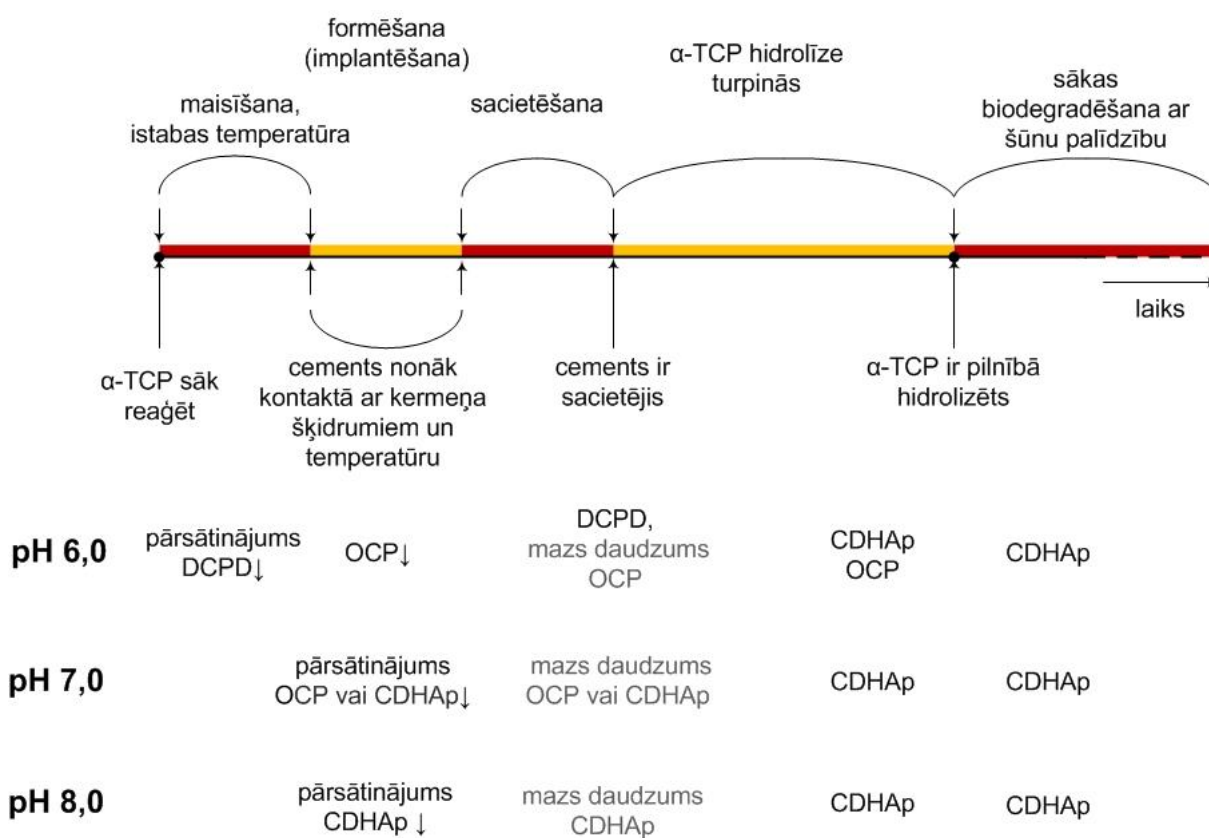
Cementa pastas bez šķidrās fāzes piedevām var iedalīt 3 grupās (skat. 27. att.): skābākās (sākotnējais šķidrās fāzes $\text{pH} \leq 6$), kurās kristalizējas gan DCPD, gan OCP, kas vēlāk pārkristalizējas par nestehiometrisku hidroksilapatītu (CDHAp), neitrālā (sākotnējais šķidrās fāzes $\text{pH} = 7$), kurā nekristalizējas ar XRD konstatējams daudzums OCP, bet kurā CDHAp kristalizācija sākas vienlaikus ar skābākajiem cementiem, un bāziskajās (sākotnējais šķidrās fāzes $\text{pH} \geq 8$), kurās hidroksilapatīta kristalizācija un izejvielas hidrolīze notiek visstraujāk. Šādu iedalījumu apstiprina arī 27. att., kur cementiem ar sākotnējo šķidrās fāzes pH 4,3 un 6,0 XRD ainas ļoti līdzīgas, tāpat arī cementiem ar sākotnējo šķidrās fāzes pH 8,0 un 9,0, bet cementiem ar sākotnējo šķidrās fāzes pH 7,0 ir vidējs daudzums CDHAp un izejvielas (α -TCP).

28. att. redzams apkopojums par cementos ar dažādu sākotnējo šķidrās fāzes pH (bez sacietēšanas laiku modificējošām piedevām) notiekošajiem procesiem (laika skala nav mērogā un visiem cementiem nav vienāda). Skābākā tipa cementiem drīz pēc šķidrās un cietās fāzes samaisīšanas tiek sasniegts pārsātinājums attiecībā pret DCPD. Tomēr iespējams, ka DCPD daudzums nav pietiekams, lai nodrošinātu cementa sacietēšanu. Tā kā pēc DCPD kristalizācijas cementa pH ir pieaudzis, tālāk nogulsņējas OCP un DCPD šķīst. Tad, kad cements ar sākotnējo šķidrās fāzes $\text{pH} = 6$ ir sacietējis (pēc 2 h), tā XRD ainā novērojams minimāls daudzums OCP (OCP maksimums pie $4,7^\circ$ gandrīz saplūst ar fonu). Iespējams, ka

sākotnēji nogulsņējas ļoti maz oktakalcija fosfāta (XRD ainā nav novērojams). Cementam ar neitrālu sākotnējo šķidrās fāzes pH ($\text{pH} = 7$) līdz pat 2 h nav novērojama kādas jaunas kristāliskas fāzes nogulsņēšanās. Tādējādi var pieņemt, ka nogulsņējas ļoti mazs daudzums kristāliska kalcija fosfāta (OCP vai CDHAp).

Arī cementiem ar bāzisku sākotnējo pH līdz pat 2 h nav novērojama CDHAp nogulsņēšanās, kaut gan cementam ar sākotnējo šķidrās fāzes $\text{pH} = 8$ šajā laikā jābūt sacietējušam.

Var būt iespējama arī amorfo kalcija fosfātu nogulsņēšanās. Amorfie kalcija fosfāti, nogulsnēti no ūdens šķīdumiem, ir aprakstīti zinātniskajā literatūrā, kā iespējamie prekursori (*precursors* – angļu valodā) kristāliskiem kalcija fosfātiem [7], [13], [52], [53]. Aprakstīti arī tā sauktie Poznera klasteri (*Posner's clusters* – angļu valodā), kas ir rentgenamorfi kalcija fosfāti ar noteiktu kalcija/fosfora attiecību ($\text{Ca/P} = 1,5$). Ca/P attiecība Poznera klasteros tāda pati kā trikalcija fosfātam, taču lielāka par kalcija fosfora attiecību šķidrajā fāzē drīz pēc samaisīšanas (šķidrajā fāzē liels fosfāta jonu pārkums).

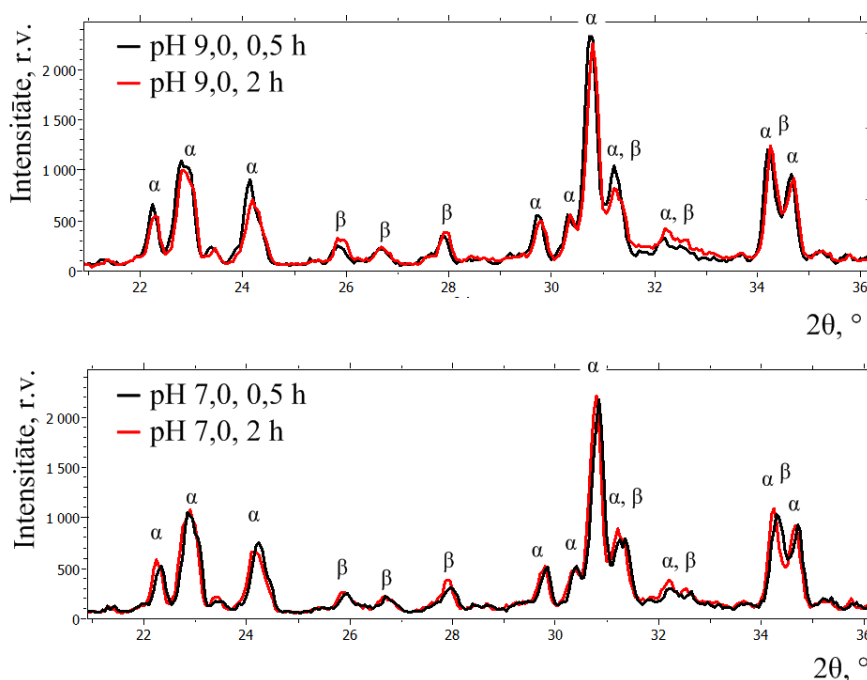


28. att. Procesi cementos ar dažādu sākotnējo šķidrās fāzes pH

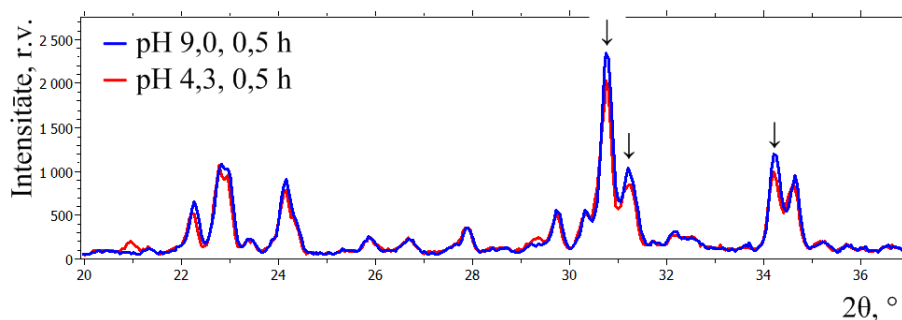
Uz ļoti maza kalcija fosfāta daudzuma nogulsņēšanos (kas tomēr ir pietiekams, lai cements sacietētu) norāda arī tas, ka laikā starp 0,5 h un 2 h kopš masas sajaukšanas izejvielas

daudzums samazinājies ļoti nedaudz cementos ar sākotnējo šķidrās fāzes pH 7,0 – 9,0, skat. 29. attēlu.

Eksperimentu rezultāti sakrīt ar literatūrā atrodamajiem datiem [57], [80], ka α -TCP hidrolīze pie skāba sākotnējā šķidrās fāzes pH norisinās ātrāk sākumposmā, bet vēlāk α -TCP hidrolīze ātrāka cementiem ar bāzisku sākotnējo šķidrās fāzes pH (skat. 27. att. un 30. att.). Tomēr α -TCP maksimumu intensitāšu atšķirības nav lielas un atšķirības redzamas tikai starp intensīvākajiem maksimumiem.



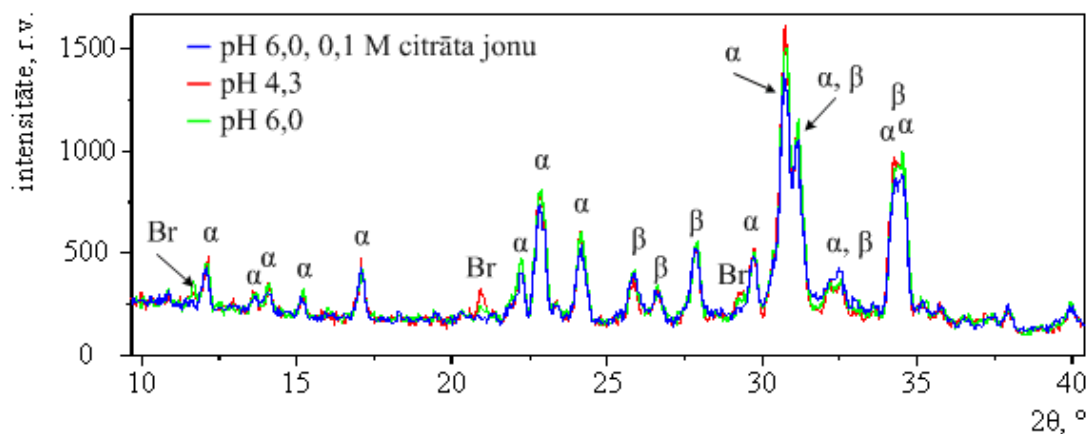
29. att. Cementu ar sākotnējo šķidrās fāzes pH 7,0 un 9,0 rentgendifrakcijas ainas 0,5 un 2 h pēc pastas sajaukšanas (reakcija apturēta suspendējot etilspirtā un izžāvējot)



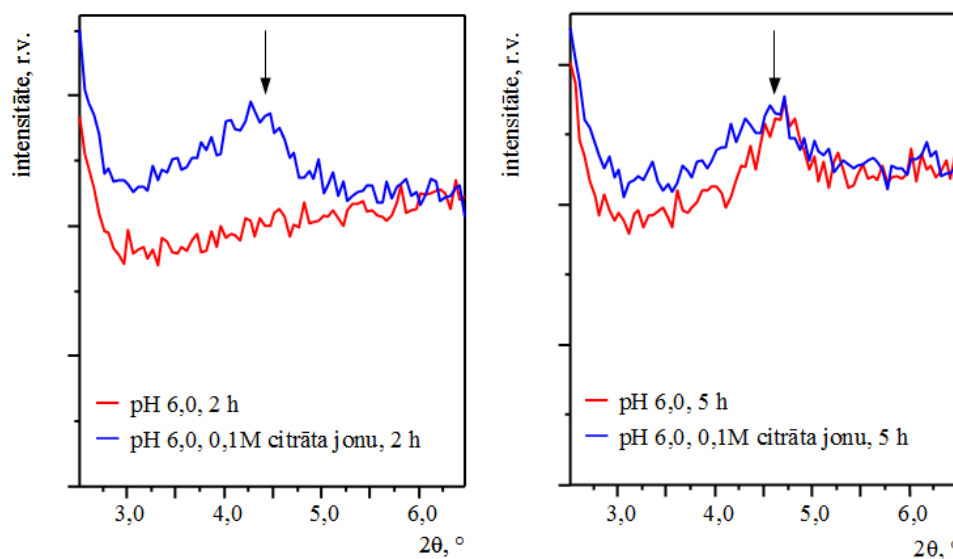
30. att. Cementu masu ar sākotnējo šķidrās fāzes pH 9,0 un 4,3 XRD ainas 0,5 h pēc pastas samaisīšanas, α -TCP maksimumi ar atšķirīgu augstumu salīdzinoši starp abiem cementiem apzīmēti ar bultiņām (reakcija apturēta suspendējot etilspirtā un izžāvējot)

Paraugu, kuri sasaldēti šķidrajā slāpekļī, XRD ainas līdzīgas to paraugu, kuru reakcija apturēta suspendējot etilspirtā un izžāvējot. Tas norāda, ka abas divas metodes var pielietot, lai apturētu reakcijas kalcija fosfāta cementos.

Aplūkota arī citrāta jonu ietekme uz cementa fāžu sastāvu tā nobriešanas gaitā. Atšķirībā no cementa bez citrāta jonu piedevas, DCPD klātbūtne nav konstatēta 0,5 h vecam cementam ar sākotnējo šķidrās fāzes pH 6,0 un 0,1 M citrāta joniem šķidrajā fāzē, skat. 31. attēlu. Literatūrā vairākkārt ziņots, ka citrāta joni aizkavē brušīta (DCPD) cementu sacietēšanu, piemēram [63]. Tādejādi jāsecina, ka arī darba ietvaros veiktajos eksperimentos citrāta jonu klātbūtne novērš DCPD nogulsņēšanos. Citrāta jonu klātbūtne paātrina OCP nogulsņēšanas sākumu (skat. 32. att.). Iespējams, ka šis faktors ļauj skābāko cementu sacietēšanas gaitai ritēt ātrāk, līdzīgi kā neitrālu cementu sacietēšanas gaitai (sacietēt mazāk kā 12 min).

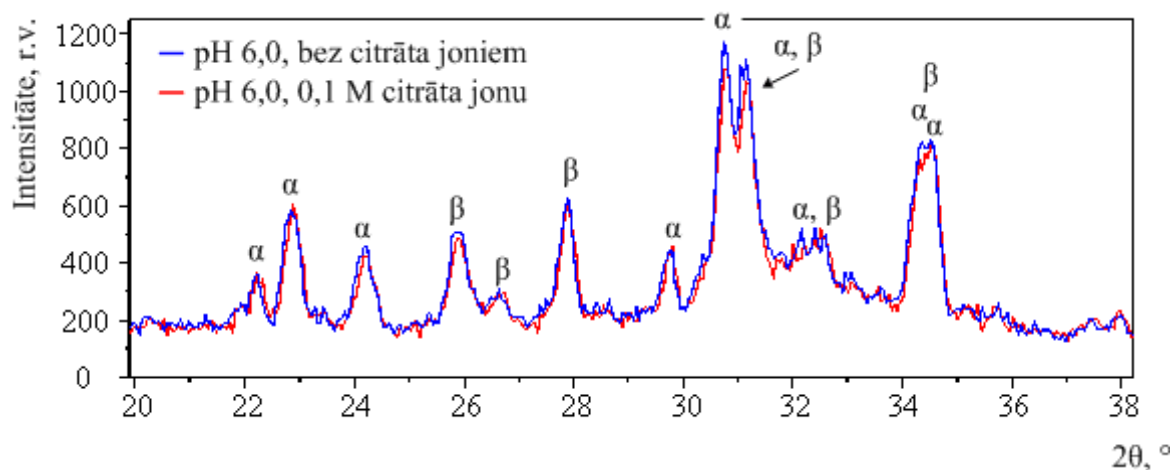


31. att. Cementa masu XRD ainas 10 min pēc sajaukšanas (reakcija apturēta sasaldējot šķidrajā slāpekļī)

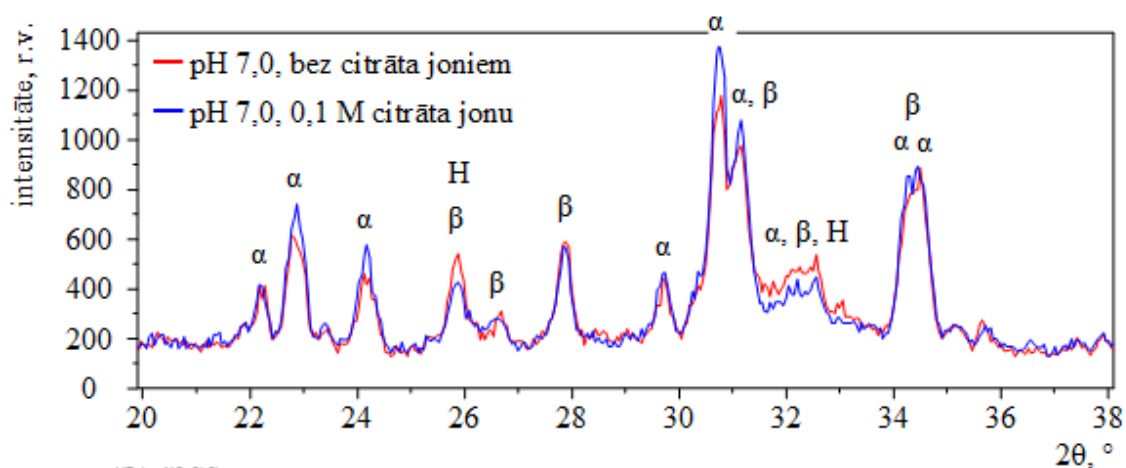


32. att. Cementa pastu ar sākotnējo šķidrās fāzes pH 6,0 XRD ainu fragmenti, reakcija apturēta sasaldējot šķidrajā slāpekļī, ar bultiņu atzīmēts OCP raksturīgais maksimums

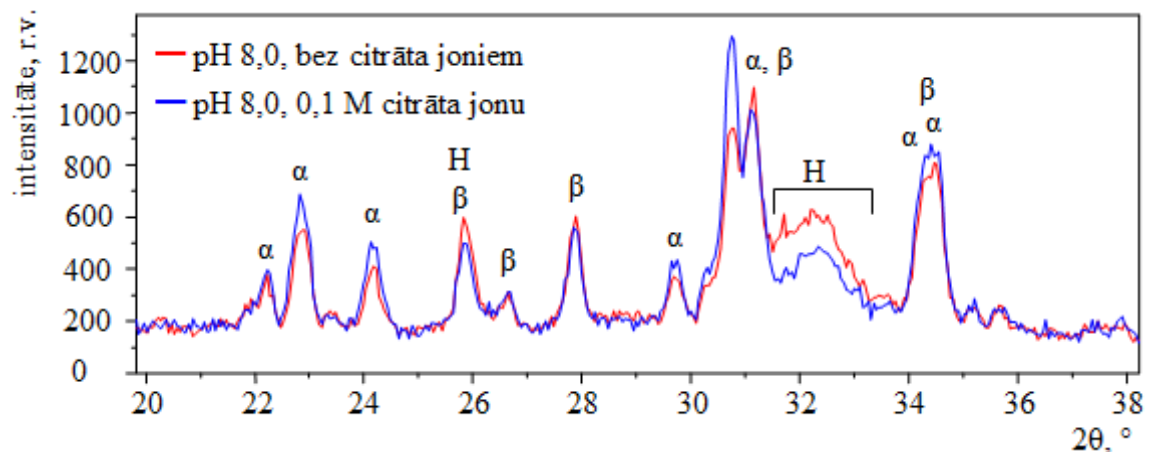
Tika konstatētas arī citas atšķirības fāžu sastāvā cementiem ar citrāta jonu piedevu salīdzinājumā ar cementiem bez tās. Ja cementa sākotnējais šķidrās fāzes pH skābs, citrāta jonu klātbūtne α -TCP hidrolīzes ātrumu praktiski neietekmē, skat. 33. attēlu. Ja cementa sākotnējais šķidrās fāzes pH bāzisks vai neitrāls, citrāta jonu klātbūtne palēnina α -TCP hidrolīzi un CDHAp kristalizāciju (skat. 34. att. un 35. att.).



33. att. Cementa paraugu ar dažādu sākotnējo šķidrās fāzes pH 6,0 XRD ainās pēc 3,5 h (reakcija apturēta sasaldējot šķidrajā slāpekļī)



34. att. Cementa paraugu ar dažādu sākotnējo šķidrās fāzes pH 7,0 XRD ainās pēc 3,5 h (reakcija apturēta sasaldējot šķidrajā slāpekļī)



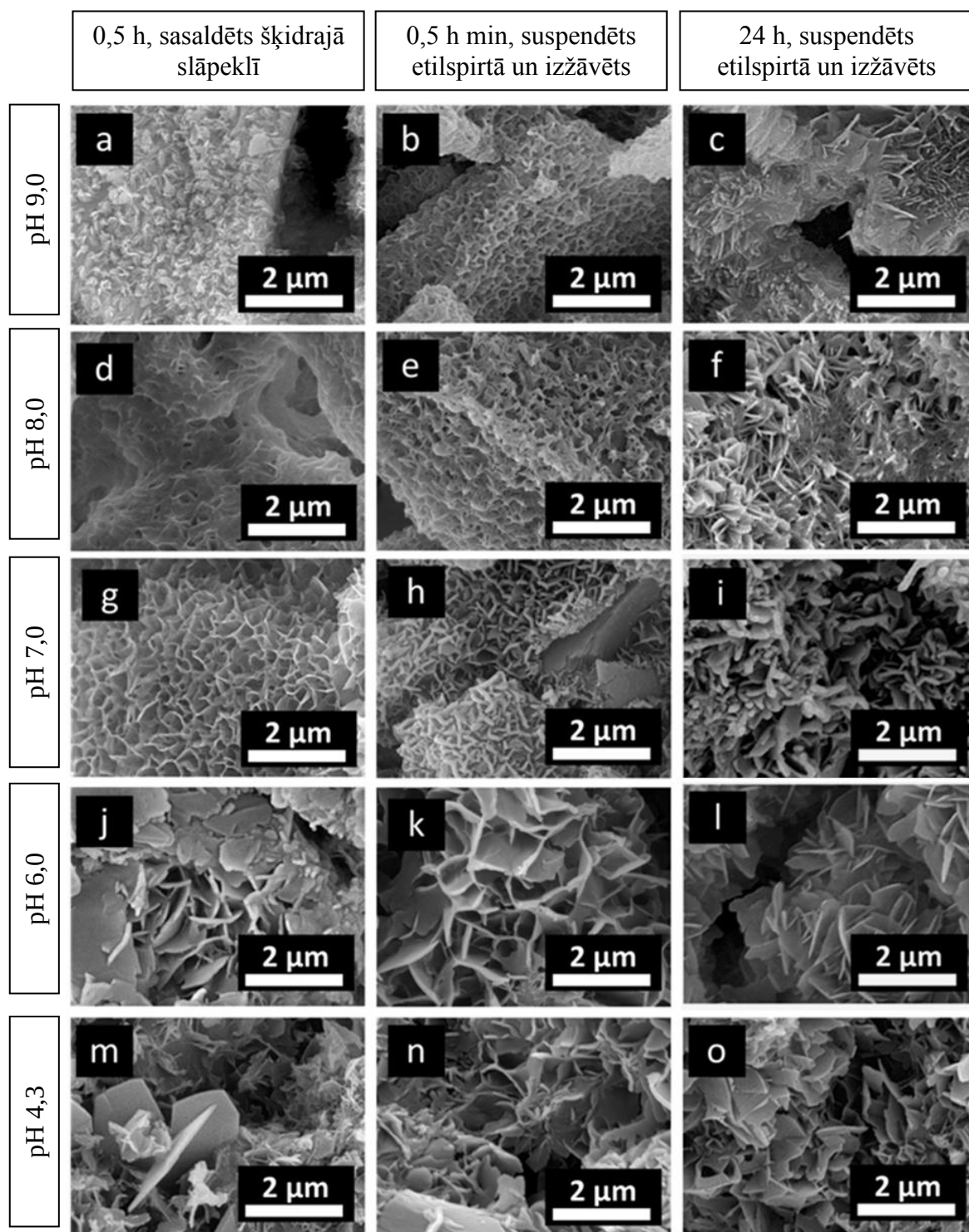
35. att. Cementa paraugu ar dažādu sākotnējo šķidrās fāzes pH 8,0 XRD ainās pēc 3,5 h (reakcija apturēta sasaldējot šķidrajā slāpekļī)

Zināms, ka kalcija fosfāta sāļu kristalizāciju var ietekmēt dažādu poliaminoskābju un olbaltumvielu klātbūtne [46], kā arī citu vielu klātbūtne [25], [44]. Šī iemesla dēļ, fāžu pārvērtības cementā pēc implantēšanas nav precīzi prognozējamas, jo cements saskaras ar ķermeņa šķidrumiem, kuru sastāvā ir olbaltumvielas, citas organiskas vielas, kā arī dažādi elektrolīti.

Sākotnējais šķidrās fāzes pH un dažādu piedevu klātbūtne, būtiski ietekmē cementa mikrostruktūru, skat. 36. attēlu un 37. attēlu. Visos gadījumos kristāli, kas nogulsņējušies cementa pastās ar bāziskāku sākotnējo šķidrās fāzes pH, ir mazāki salīdzinot ar skābākiem sākotnējiem šķidrās fāzes pH.

Kristālu morfoloģija ir diezgan līdzīga salīdzinot gan 0,5 h un 24 h vecus paraugus, kuros reakcijas apturētas suspendējot etilspirtā un žāvējot, gan 0,5 h vecus paraugus, kuros reakcijas apturētas sasaldējot šķidrajā slāpekļī. 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. Tomēr visos paraugos, kuri 0,5 h veci, SEM attēlos redzami jaunizveidojušies kristāli, kas raksturīgi hidroksilapatītam vai oktakalcija fosfātam (OCP).

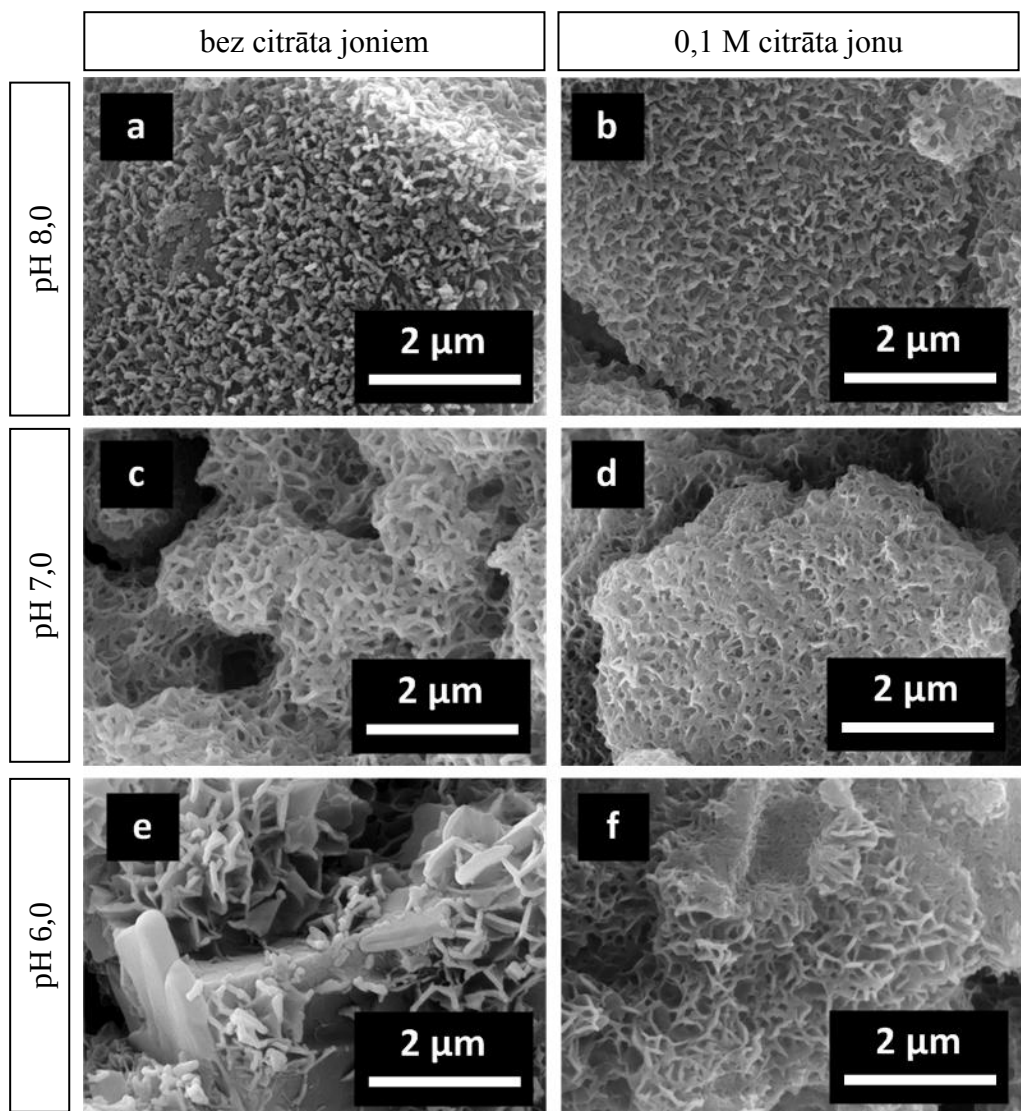
Kristālisku struktūru esamība 0,5 h nobriedinātos kalcija fosfāta cementa paraugu SEM attēlos apstiprina, ka jaunizveidojušos kristālu, kas nodrošina cementa sacietēšanu ir pārāk maz, lai varētu tos droši konstatēt izmantojot XRD analīzi.



36. att. Cementa paraugu ar dažādām sākotnējām šķidrās fāzes pH vērtībām SEM attēli

Vispārīgā gadījumā (skat. 36. att.), nogulsnēto kristālu izmērs pieaudzis vai saglabājies tāds pats cementam, kas nobriedis 24 h. Cementiem ar skābu sākotnējo šķidrās fāzes pH pirmajās 0,5 h kristalizējas lielāka izmēra (plāksņveida) kristāli nekā cementiem ar bāzisku sākotnējo šķidrās fāzes pH.

Citrāta jonu ietekme uz 0,5 h vecu cementa paraugu morfoloģiju nav izteikta, skat. 37. attēlu. Tomēr cementa, kura sākotnējais šķidrās fāzes pH 6,0, kristāli mazāki, ja šķidrās fāzes sastāvā ir citrāta joni. Tas apstiprina faktu, ka cementiem ar skābu sākotnējo šķidrās fāzes pH citrāta jonu klātbūtne izmaina sacietēšanas gaitu.

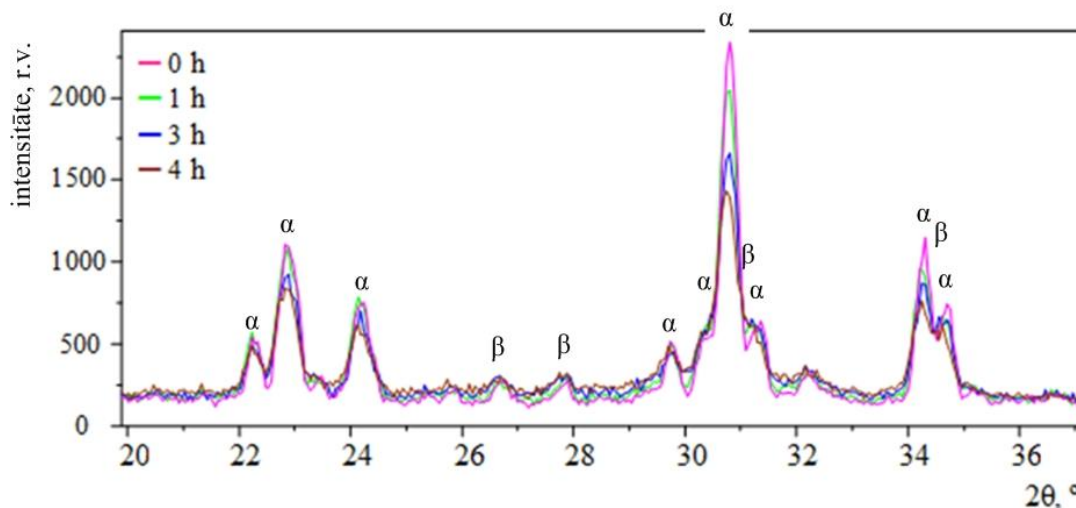


37. att. Cementa paraugu (30 min pēc pastas sajaukšanas, sasaldēts šķidrājā slāpekļī) ar dažādu sākotnējo šķidrās fāzes pH un citrāta joniem šķidrājā fāzē SEM attēli

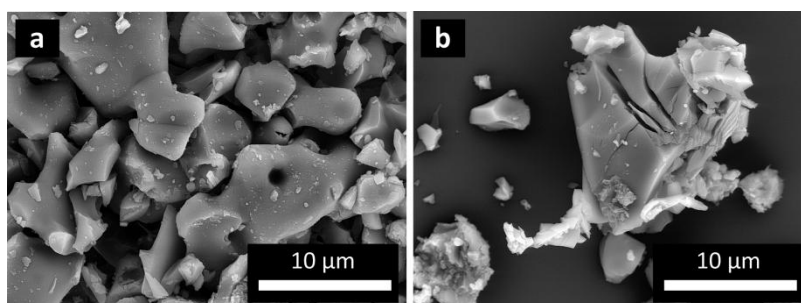
3.2.3. Malšanas ietekme uz α -trikalcijs fosfāta daļiņu reaģētspēju

Maļot α -TCP novērojama paraugu XRD maksimumu intensitātes samazināšanās (un līdz ar to maksimumu pusplatuma palielināšanās), skat. 38. attēlu. Malšana ne tikai samazina daļiņu izmēru, bet mehāniskie triecieni arī rada arī defektus kristāliskajā struktūrā. Maltu daļiņu izmēri cietajā fāzē var svārstīties samērā plašā diapazonā no vairāk nekā 10 μm lielām daļiņām, līdz 0,3 μm , skat 39. att. 'a' un 'b'.

Zinātniskajā literatūrā aprakstīts pētījums, kurā, izmantojot ilgstošu malšanu, panākts, ka β -TCP daļiņas reaģē ar ūdeni veidojot nestehiometrisku hidroksilapatītu (daļa β -TCP paliek neizreagējusi) [39]. Ilgstošas malšanas rezultātā β -TCP daļiņām samazinās daļiņu izmērs, kristālītu izmērs un amorfās fāzes daudzums [39].



38. att. Malšanas ilguma ietekme uz komerciāli pieejamā α -TCP (Biotol, Ltd) daļiņām, paraugu XRD ainās



39. att. α -TCP daļiņu (sintēze D) SEM attēli: (a) pēc sintēzes (saberzts piestā), (b) pēc 1 h malšanas

17. tabulā apkopotas ziņas par cementiem uz α -TCP bāzes (malta dažādus laika posmus). Sacietēšanas laiks noteikts pie 21°C, $P/\check{S} = 1,75$ un šķidrā fāze ir 0,5 M nātrija fosfāta šķīdums ar pH 7. Redzams, ka maļot ilgāku laiku, samazinās daļiņu izmērs un sacietēšanas laiks.

Aplūkojot atšķirības starp α -TCP (sintēze D) un α -TCP (Biotol, Ltd) cementu sacietēšanas laikiem, redzams, ka malšanas efektivitāti ietekmē sintēzes veids (apstākļi).

Komerčiālais α -TCP jāmaļ 4 h un d_{10} jābūt 1,7 μm , lai sacietēšanas laiks būtu 7 min, bet augstā temperatūrā sintezētais α -TCP jāmaļ 1 h un d_{10} jābūt 1,8 μm , lai sacietēšanas laiks būtu 7 min. Arī d_{50} un d_{90} lielumu starpība šīm cementu cietajām fāzēm nepārsniedz 1 μm .

Malšanas ietekme uz α -TCP cementu sacietēšanas laiku

α -TCP	Malšanas ilgums, h	Sacietēšanas laiks, min	Daļiņu izmērs (d_{10}), μm	Daļiņu izmērs (d_{50}), μm	Daļiņu izmērs (d_{90}), μm
Biotol, Ltd	0	> 40	10,3	21,6	42,0
	1	> 40	2,3	7,4	15,6
	2	> 40	2,2	6,3	13,2
	3	15 ± 2	2,0	5,0	11,3
	4	7 ± 2	1,7	4,5	10,9
sintēze D	0,5	16 ± 2	2,7	9,0	24,2
	1	7 ± 1	1,8	5,0	12,6
	2	7 ± 1	1,8	4,3	10,6

α -TCP malšana nepieciešama, lai augsttemperatūras sintēzē sintezēts α -TCP pietiekami ātri reaģētu ar ūdens šķīdumiem. Malšana nepieciešama arī, lai iegūtu reaģētspējīgu pulveri no komerciāli pieejamā α -TCP (Biotol, Ltd).

3.3. Cementa uz α -trikalcijs fosfāta bāzes pastas kohēzija un injicējamība

Galvenās cementa kā pastas īpašības ir tā viskozitāte, kohēzija un injicējamība. Cementa pasta sacietē dažu minūšu laikā, tādēļ jāņem vērā, ka cementa reoloģiskās īpašības strauji izmainās.

Cements ir kohezīvs, ja no cementa virsmas cietēšanas laikā neatdalās cietās fāzes daļiņas. Ir izdarīti pētījumi, kuru autori iesaka cementa kohēzijas noteikšanai izmantot ar atvērumu uz leju apvērstu ar cementu pildītu trauku. Trauks savienots ar svariem un datu apstrādes sistēmu, kas reģistrē, ja no cementa virsmas atdalās daļiņas [96]. Tomēr šāds pārbaužu veids sarežģīts, jo nav zināms kāda ir šķidruma un jonu kustība starp cementu un apkārtējo vidi, kā arī nepieciešams speciāls aprīkojums. Atdalījušos daļiņu daudzuma novērtēšana pēc tam, kad cementa pasta pilnīgi sacietējusi ūdens vidē (bez cementa svēršanas cietēšanas vidē), biežāk izmantota cementa kohēzijas novērtēšanai [51], [66], [93]. Šāds kohēzijas novērtēšanas princips kopā ar vizuāliem novērojumiem izmantots arī šajā darbā.

18. tabulā (cementiem ar $P/\check{S} = 1,75$) un 19. tabulā (cementiem ar $P/\check{S} = 2,00$), kā arī 20. tabulā (cementiem ar $P/\check{S} = 2,50$) apkopoti novērojumi par cementu kohēziju. Tabulās cementu kohēzija raksturota tiem nonākot saskarē ar šķidrumu (PBS) 2 min pēc maisīšanas sākuma (pēc 3,5 min cementiem ar $P/\check{S} = 2,50$, jo cementa pastas samaisīšana pie tik augstas

pulvera un šķidrums attiecības aizņem ilgāku laiku). Šķidrajā fāzē cementiem, kuri raksturoti 18. tabulā un 19. tabulā, ir 0,5 M fosfāta jonu. Papildus tabulās dotas kohēzijas skaitliskās vērtības – daļiņu svars, kas atdalījies no 1 cm² cementa virsmas.

Vizuāli novērots, ka ievietojot cementus šķidrumā (PBS), no visiem cementiem atdalās vismaz nedaudz sīku pulverveida daļiņu.

Vispārīgā gadījumā novērojams, ka no cementa pastām, kuru sacietēšanas laiks ir īss (sacietēšanas laiks 21°C temperatūrā mazāks par 15 min) ir labāka kohēzija nekā cementiem ar garāku sacietēšanas laiku. Arī citi faktori, kas nosaka sacietēšanas laiku (piemēram, fosfāta jonu koncentrācija, P/Š attiecība), ne tikai šķidrās fāzes sākotnējais pH, ietekmē kohēziju.

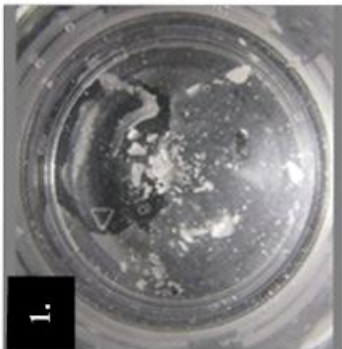
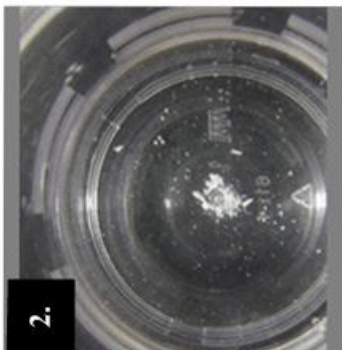
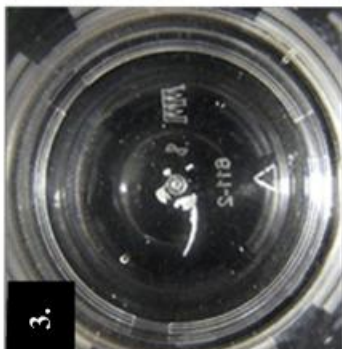
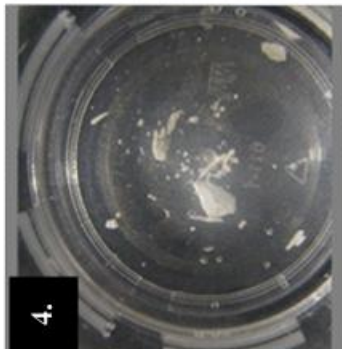
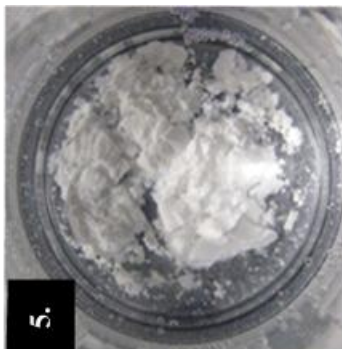
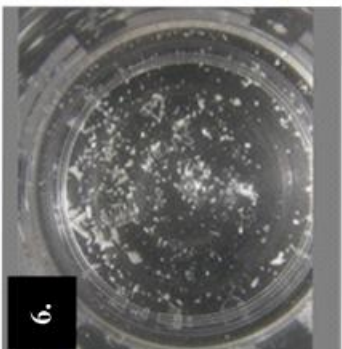
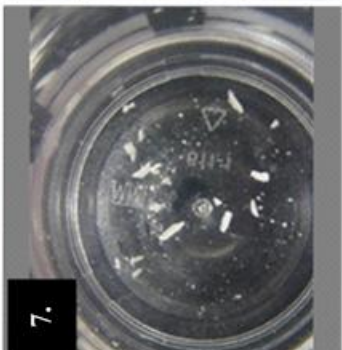
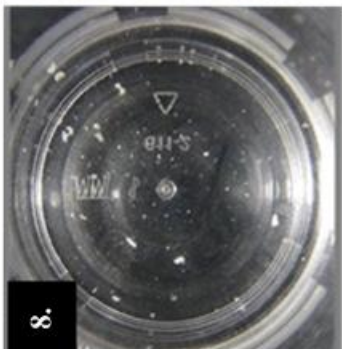
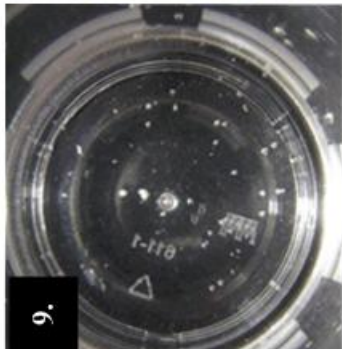
Kohēziju var ietekmēt arī pastas konsistence – ja tai ir pārāk liels P/Š, pasta kļūst drupana un to formējot pastas daļas var labi nesavienoties kopā un kohēzija tādejādi pasliktināties. Šī situācija redzama, ja salīdzina cementus, kuru šķidrā fāze ir 0,5 M Na₂HPO₄ šķīdums (paraugs Nr. 1. (18. tabula), paraugs Nr. 11. (19. tabula) un paraugs Nr. 23. (20. tabula)). P/Š palielināšana no 1,75 uz 2,00 g/ml uzlabo kohēziju, taču tālāka P/Š palielināšana no 2,00 uz 2,50 g/ml kohēziju pasliktina. Līdzīga situācija arī cementiem ar sākotnējo šķidrās fāzes pH 6 Nr.4. (18. tabula) un Nr.14. (19. tabula) – tiem ir salīdzinoši (ar cementiem ar neitrālu sākotnējo šķidrās fāzes pH) bieža konsistence un ilgāks sacietēšanas laiks. Šiem cementiem palielinot P/Š no 1,75 uz 2,00 g/ml kohēzija pasliktinās.

Ja cements sacietē ātrāk par 40 min 21°C temperatūrā, P/Š palielināšana no 1,75 uz 2,00 g/ml kohēziju lielā daļā gadījumu būtiski neizmaina vai uzlabo, skat. paraugus Nr. 1.-3. (18. tabula) un Nr. 6.-10. salīdzinoši ar paraugiem Nr. 11.-13. un Nr. 16.-20. (19. tabula).

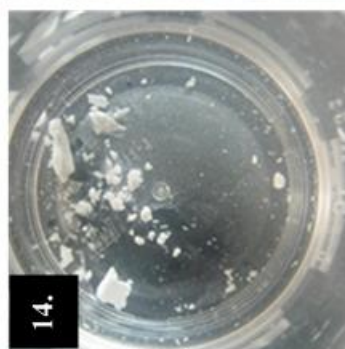
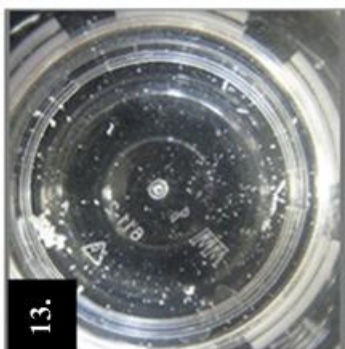
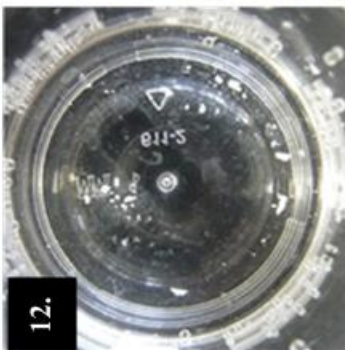
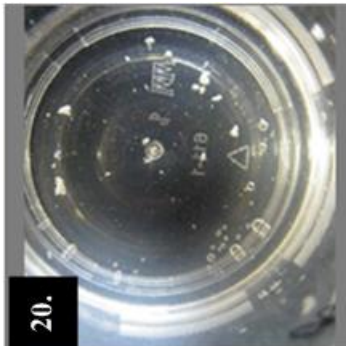
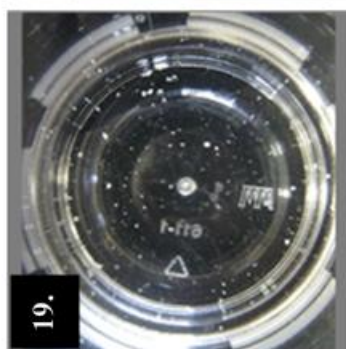
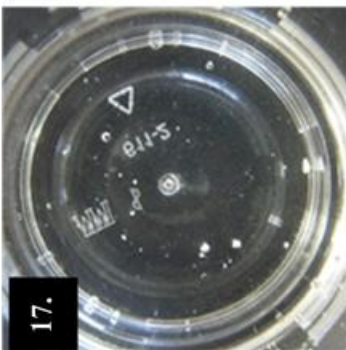
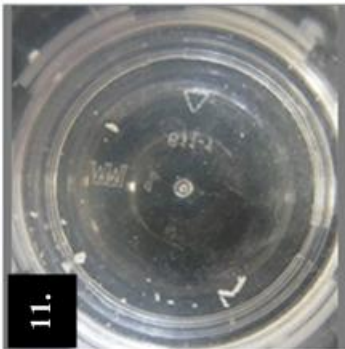
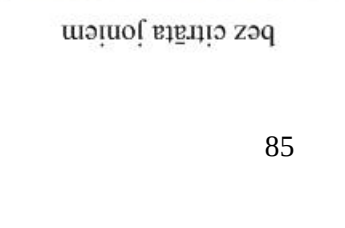
Citrāta jonu klātbūtne šķidrajā fāzē cementiem ar skābu sākotnējo šķidrās fāzes pH samazina sacietēšanas laiku un līdz ar to var uzlabot to kohēziju, skat. paraugu pārus Nr.5. un Nr. 10. (18. tabula), Nr. 14. un Nr. 19. (19. tabula), kā arī Nr. 15. un Nr. 20. (19. tabula).

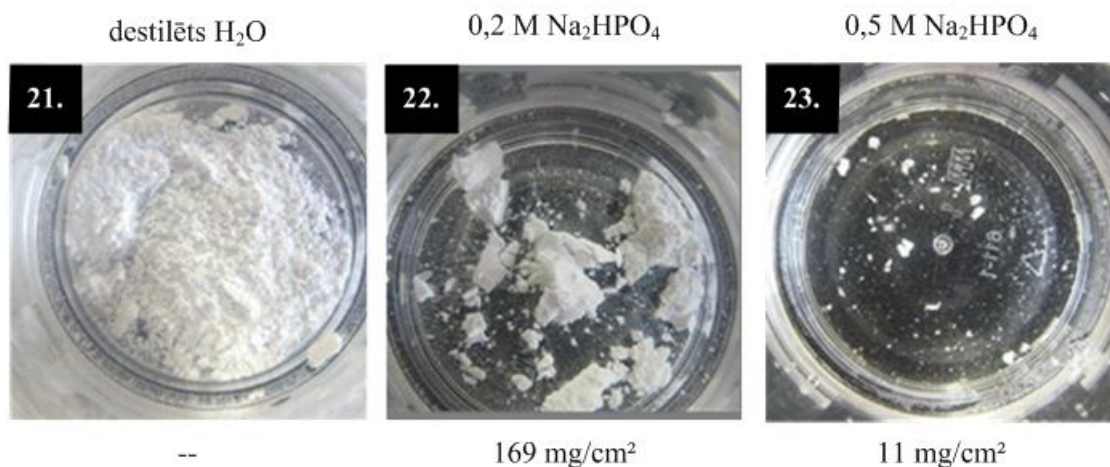
20. tabulā redzams, ka fosfāta jonu koncentrācijas palielināšana šķidrajā fāzē uzlabo kohēziju. Tomēr paredzams ka, ja sacietēšanas laiks pārāk ātrs un pasta maisīšanas laikā kļūst drupana, kohēzija pasliktināsies.

Cementu ar $P/\bar{S} = 1,75$ g/ml kohēzija

bez citrāta jonu					0,1 M citrāta jonu				
Na_2HPO_4	pH 8,0	pH 7,0	pH 6,0	NaH_2PO_4					
1.	2.	3.	4.	5.	15 mg/cm ²	6.	7.	8.	9.
					--				
					4 mg/cm ²		4 mg/cm ²	4 mg/cm ²	4 mg/cm ²
					5 mg/cm ²				

Cementu ar P/Š = 2,00 g/ml kohēzija

		NaH ₂ PO ₄		pH 6,0		pH 7,0		pH 8,0		Na ₂ HPO ₄		
bez citrāta jonu	15.		2 mg/cm ²	14.		39 mg/cm ²	13.		3 mg/cm ²	12.		2 mg/cm ²
	20.		2 mg/cm ²	19.		2 mg/cm ²	18.		2 mg/cm ²	17.		2 mg/cm ²
0,1 M citrāta jonu	16.		2 mg/cm ²	11.		3 mg/cm ²						

Cementu ar $P/\bar{S} = 2,50$ kohēzija*

Var secināt, ka 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 (salīdzinoši, piemēram, ar sacietēšanas laika samazināšanu palielinot cietās fāzes daļiņu virsmas laukumu) un ļauj izmantot praksē cementus ar zemu $P/\bar{S}$, kas pirms sacietēšanas ir šķidrās plūstošas pastas (līdz ar to ir piemērotas injicēšanai).

Vislabākā kohēzija ir cementam Nr. 3. ($P/\bar{S} = 1,75$, sākotnējais šķidrās fāzes pH 7, bez citrāta jonu piedevas), skat. 18. tabulu. No šī cementa sastāva tam nonākot saskarē ar šķidrumu atdalās maz daļiņu un praktiski neatdalās (nav redzamas) sīkas pulverveida daļiņas. Salīdzinoši laba kohēzija ir cementiem Nr. 2., Nr. 4., Nr. 8.-10. (skat. 18. tabulu) un Nr. 11.-13. un Nr. 16.-20. (skat. 19. tabulu).

Bija sagaidāms, ka cementa pastas injicējamība būs augstāka tiem cementiem, kas sacietē lēni, un, kuriem ir salīdzinoši sliktāka kohēzija. Šī hipotēze apstiprinājās tikai daļēji. Injicējamības novērtējums kopā ar kohēzijas novērtējumu apkopots 21. tabulā. Cementiem ar $P/\bar{S} 1,75\text{ g/ml}$ injicējamība noteikta sastāviem ar sākotnējo šķidrās fāzes pH 6, pH 7 un pH 8 (bez un ar citrāta joniem to sastāvā). Cementiem ar $P/\bar{S} 2,00\text{ g/ml}$ injicējamība noteikta tiem sastāviem, kas uzrādīja labus rezultātus pie $P/\bar{S} 1,75\text{ g/ml}$, kā arī dažiem citiem izvēlētiem sastāviem.

Tabulas 21. 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.

Kalcija fosfātu kaulu cementu uz α -TCP bāzes injicējamība¹

Nr. ²	Šķidrās fāzes sastāvs	Sākuma P/Š, g/ml	Injicētais P/Š, g/ml	Injicētā pasta, %	Kohēzija ³ , (mg/cm ²)
2.	pH 8	1,75	1,73 ± 0,01	98 ± 1	++ 4
3.	pH 7	1,75	1,67 ± 0,05	97 ± 2	+++ 2
4.	pH 6	1,75	1,62 ± 0,03	82 ± 5	++ 5
7.	pH 8, 0,1 M citrāta jonu	1,75	1,66 ± 0,03	98 ± 1	++ 9
8.	pH 7, 0,1 M citrāta jonu	1,75	1,40 ± 0,05	37 ± 8	++ 4
9.	pH 6, 0,1 M citrāta jonu	1,75	1,55 ± 0,06	82 ± 4	++ 4
12.	pH 8	2,00	1,95 ± 0,02	89 ± 4	++ 2
13.	pH 7	2,00	--	< 10	++ 3
16.	0,5 M Na ₂ HPO ₄ , 0,1 M nātrija citrāta	2,00	1,95 ± 0,02	91 ± 2	++ 2
17.	pH 8, 0,1 M citrāta jonu	2,00	1,86 ± 0,04	67 ± 5	++ 2
20.	0,5 M NaH ₂ PO ₄ , 0,1 M nātrija citrāta	2,00	1,87 ± 0,03	63 ± 5	++ 2

¹ – visos gadījumos šķidrā fāze satur 0,5 M fosfāta jonu² – parauga Nr. atbilst attiecīgajiem numuriem 18. un 19. tabulā³ – kohēzija novērtēta arī vizuāli (+++ - ļoti laba kohēzija, ++ - vidēja kohēzija, + - izjūk)

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 nav injicējamās pat ar P/Š 1,75 g/ml (Nr. 8. un 9., sastāvā citrāta joni). Tās praktiski nav pielietojamas implantējot ar minimāli invazīvu paņēmienu, jo injicējot notiek cietās un šķidrās fāzes separācija (no šļirces ekstrudētajā pastā palielinās šķidrās fāzes daudzums).

P/Š palielināšana no 1,75 līdz 2,00 g/ml padarīja neinjicējamus šādus sastāvus: Nr. 3. Un, attiecīgi, Nr. 13., Nr. 7. un, attiecīgi, Nr. 17.

Laba injicējamība ir cementiem ar P/Š 1,75 g/ml un ar bāzisku sākotnējo šķidrās fāzes pH (Nr. 2. un 7.). Palielinot P/Š līdz 2,00 g/ml, cements ar sākotnējo šķidrās fāzes pH 8 bez citrāta jonu piedevas (Nr. 12.) saglabā injicējamību, bet cements ar citrāta jonu piedevu ne (Nr. 17.).

Cementam ar Nr. 3. klātbūtnes salīdzinoši labas īpašības, taču pievienojot citrāta jonus cements nav injicējams. Tāpat nav iespējams injicēt lielākus (vairāk nekā 2 g cementa cietās fāzes) cement Nr. 3., jo tas injicēšanas laikā sacietē šļircē.

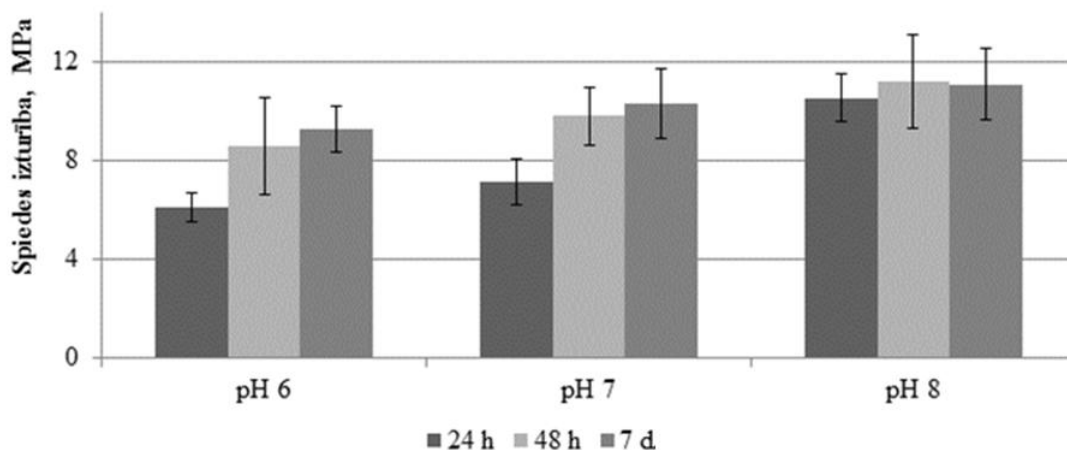
Vislabāko injicējamību uzrāda cementu sastāvi Nr. 2., Nr. 3., Nr. 7. un Nr. 16. To sākotnējais šķidrās fāzes pH bāzisks (izņemot cementu Nr. 2.).

Cementiem ar skābu sākotnējo šķidrās fāzes pH (Nr. 4., Nr. 9., Nr. 20.) injicējamība nesasniedz 90%. Tas izskaidrojams ar DCPD nogulsņēšanos cementa samaisīšanas un formēšanas laikā. 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.

3.4. Mehāniskā izturība

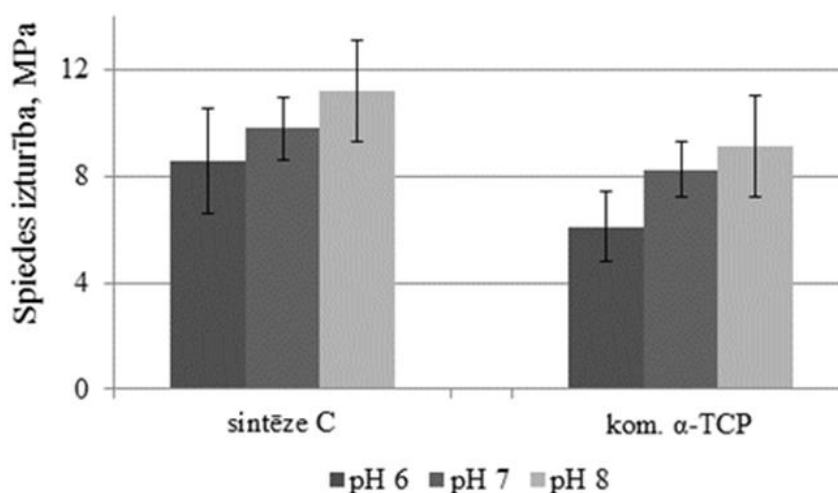
Cementa mehāniskā izturībai atkarīga no daudziem faktoriem: cietās un šķidrās fāzes attiecības (jo tā mazāka, jo lielāka porainība un līdz ar to mazāka mehāniskā izturība), defektu (poru un plaisu) daudzuma paraugā, kā arī tai vajadzētu būt atkarīgai no cementa fāžu sastāva un nogulsnēto kristālu morfoloģijas. Lai noteiktu vai nogulsnēto kristālu morfoloģijai, izejvielu kvalitātei un cementa vecumam ir ietekme uz cementa mehānisko izturību, tika veikta virkne eksperimentu. Visu pārbaudīto cementu citās un šķidrās fāzes attiecība ir 1,75 g/ml un atvērtā porainība $52 \pm 3\%$ (noteikta ar Arhimēda metodi).

Cementu sākotnējam šķidrās fāzes pH ir iespaids uz tā spiedes izturību, skat. 40. attēlu. Palielinoties cementa šķidrās fāzes pH, palielinās cementa mehāniskā izturība. 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 nedēļas (7 dienām) cementa ar sākotnējo šķidrās fāzes pH 6, mehāniskā izturība ir 9,3 MPa, bet ar pH 8 – 11,1 MPa, skat. 40. attēlu. Ja ņem vērā paraugu mehāniskās izturības izkliedi, tad atšķirības starp paraugiem ar dažādu sākotnējo pH pēc nedēļas un 48 h nobriešanas ir samērā nelielas.



40. att. Sākotnējā šķidrās fāzes pH un cementa vecuma iespaids uz cementa spiedes izturību (paraugi izgatavoti no sintēzes C)

Tāpat nozīme ir izejvielu izcelsmei, skat. 41. attēlu. Arī cementu, kuru izejviela komerciālais α -TCP, spiedes izturība lielāka, ja sākotnējās šķidrās fāzes pH vērtība bāziskāka. Kaut gan komerciālais cements satur α -TCP ar mazu daudzumu β -TCP piemaisījuma tā spiedes izturība zemāka nekā cementam no sintēzes C. Šo apstākli var izskaidrot ar citādu daļiņu morfoloģiju un sacietēšanas gaitu.



41. att. Izejvielu kvalitātes uz iespaids spiedes izturību, paraugi nogatavināti 48 h

Cementu spiedes izturība atkarīga no sākotnējā šķidrās fāzes pH, vispārīgā gadījumā spiedes izturība lielāka pie bāziska (8) sākotnējā šķidrās fāzes pH. Atšķirību lielums atkarīgs no izejvielu kvalitātes un izcelsmes. Šīm atšķirībām (starp cementiem ar dažādu sākotnējo šķidrās fāzes pH) par iemeslu var būt gan α -TCP ātrāka hidrolīze, pie bāziskākiem cementa sākotnējā šķidrās fāzes pH, gan tas, ka pie palielinot sākotnējo šķidrās fāzes pH, cementa pasta ir mazāk viskoza. Cementa mazāka viskozitāte var nodrošināt to ka cementā ir mazāk poru un citu defektu, jo cementa masa labāk plūst. Viskozitātes mērījumi netika veikti, taču cementa pastas tika salīdzinātas vizuāli, skat. 42. attēlu.



42. att. Cementa pasta 1 min pēc maisīšanas sākuma, $P/\bar{S} = 1,75$, fosfāta jonu koncentrācija 0,5 M, bez šķidrās fāzes piedevām

3.5. Cementi uz α -trikalcija fosfāta un kalcija dihidrogēnfosfāta monohidrāta bāzes

Šajā nodaļā aplūkoti cementi uz α -TCP un MCPM bāzes. Mērķis bija iegūt cementu, kura sastāvā ir CDHAp un DCPA vai DCPD, t.i. notiktu gan α -TCP hidrolīze par CDHAp, gan α -TCP reakcija ar MCPM. Cementu (uz α -TCP un MCPM bāzes) raksturs skābāks nekā cementu uz α -TCP bāzes (t.i. mazāka Ca/P attiecība), un sagaidāms, ka šo cementu bionoārdīšanās ātrums būs starp brušīta un apatīta cementu noārdīšanās ātrumu.

Brušīta cementu vispopulārākās izejvielas ir β -TCP un MCPM. Reakcija starp β -TCP un MCPM noris ļoti ātri, ja salīdzina ar α -TCP hidrolīzes reakciju (bez MCPM klātbūtnes).

Tā kā α -TCP ir daudz reaģētspējīgāks par β -TCP, plānojot eksperimentu tika sagaidīts, ka reakcija starp α -TCP un MCPM būs straujāka par reakciju starp β -TCP un MCPM. Lai palēninātu cementa sacietēšanu, cementa masas sastāvdaļas tika atdzesētas līdz 0°C ledus vannā, šķidrajai fāzei tika pievienoti citrāta joni un cietajai fāzei tika pievienota pildviela (DCPA). α -TCP un MCPM molu attiecība bija lielāka nekā 1 (t.i. α -TCP pārākumā). Tikai daļa α -TCP reaģēja ar MCPM. Atlikušais α -TCP (pēc α -TCP un MCPM reakcijas) hidrolizējās ūdens vidē.

Ja cementa masai nav pievienots sacietēšanas laiku modificējošas vielas, masa sacietē jau sajaukšanas sākumā.

22. tabulā apkopoti eksperimentu rezultāti, MCPM saturs dots % no daudzuma (molos), kas nepieciešams, lai paraugā esošais α -TCP pilnīgi reaģētu ar MCPM; savukārt DCPA daudzums dots masas % no kopējās cietās fāzes masas paraugā).

Sacietēšanas laiks 21°C cementiem uz α -TCP un MCPM bāzes, fāžu sastāvs 24 h pēc sacietēšanas

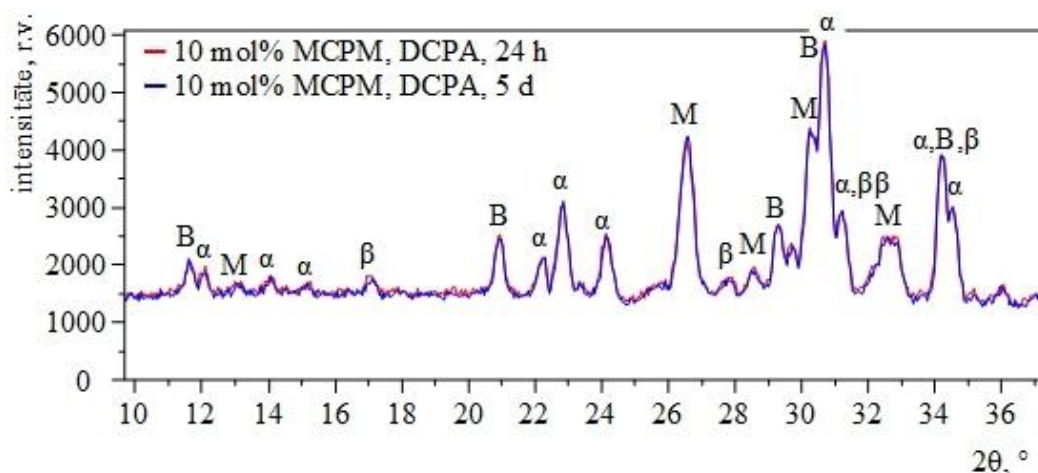
MCPM saturs, mol %	DCPA saturs*, %	Sacietēšanas laiks (šķidrā fāze 1,2 M nātrija citrāts), min	Sacietēšanas laiks (šķidrā fāze 2,0 M nātrija citrāts), min	Fāžu sastāvs sacietējušam cementam***
10	0	6 ± 2	25 ± 3	CDHAp, DCPA, α -TCP, β -TCP
25	0	4 ± 0	11 ± 2	CDHAp, DCPA, β -TCP
50	0	3 ± 0	13 ± 2	CDHAp (ļoti maz), DCPA, DCPD, β -TCP
10	50	12 ± 2	--	DCPD, DCPA, α -TCP, β -TCP
25	50	6 ± 1	--	DCPD, DCPA, α -TCP, β -TCP
50	50	10 ± 2	--	DCPD, DCPA, α -TCP, β -TCP

* - MCPM saturs dots mol% no tā daudzuma, kas nepieciešams, lai pilnīgi reaģētu ar sastāvā esošo α -TCP; ** - DCPA saturs dots masas % no kopējās cietās fāzes masas;

*** - β -TCP ietilpst fāžu sastāvā, jo ir piemaisījums α -TCP.

Iegūtie rezultāti parāda, ka sacietēšanas laiks palielinās, palienot nātrija citrāta koncentrāciju šķidrā fāzē. Tāpat sacietēšanas laiks palielinās pieliekot lielu daudzumu (50% no kopējās masas) DCPA pildvielas. Tika paredzēts, ka MCPM daudzuma palielināšana saīsinās sacietēšanas laiku, taču tas nepierādījās eksperimentos, skat. 22. tabulu. Noteicošie faktori sacietēšanas laika ilgumam ir nātrija citrāta daudzums šķidrā fāzē un pildvielas DCPA klātbūtne.

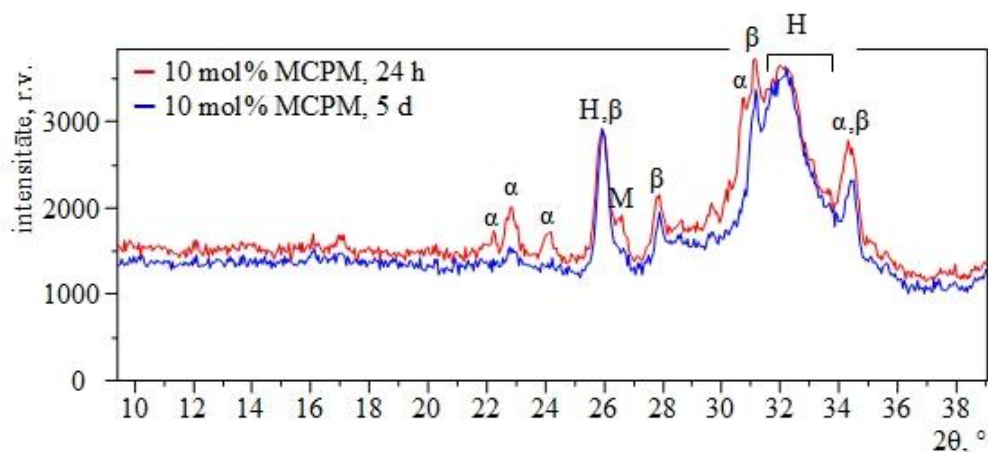
XRD ainu (skat. 43., 44. un 45. attēlus) analīze parādīja, ka fāžu sastāvs pēc sacietēšanas un nogatavināšanas atkarīgs no MCPM daudzuma cementa izejvielās un DCPA pildvielas klātbūtnes. Ja tiek pielietota DCPA pildviela, cements pēc sacietēšanas satur DCPD, DCPA un neizreaģējušu α -TCP. DCPA pildvielas klātbūtne novērš CDHAp nogulsnešanos (aizkavē par vairāk nekā 5 dienas), skat. 43. attēlu.



43. att. Cementa, kas satur 10 mol% no pilnīgai reakcijai ar α -TCP vajadzīgā MCPM daudzuma un 50 svara% DCPA pildvielas, XRD ainas (fāžu apzīmējumi: α – α -TCP, M – DCPA, no ‘monetite’, B – DCPD, no ‘brushite’)

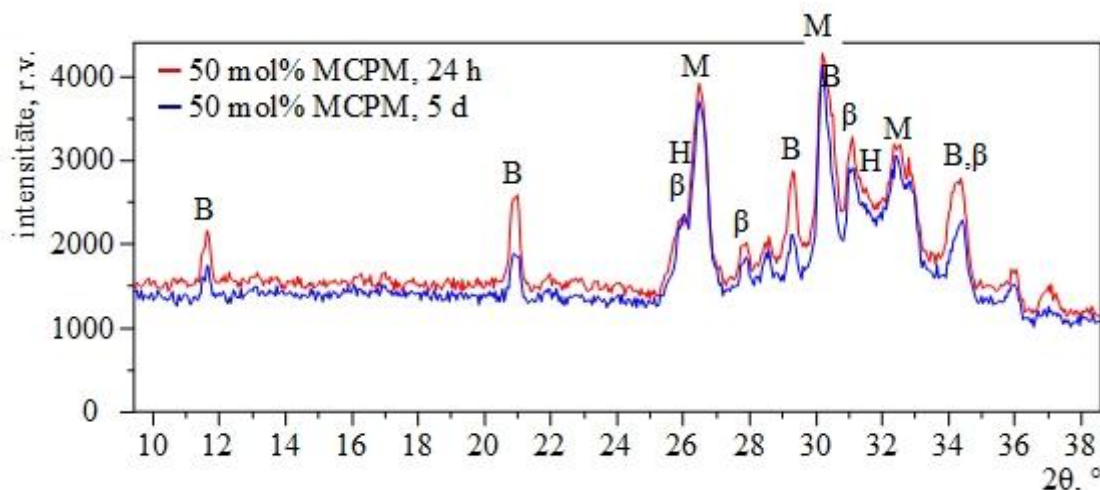
Ja netiek pielietota DCPA pildviela, pēc sacietēšanas (24 h veciem paraugiem) cementa fāžu sastāvā ir CDHAp. Nogatavinot cementus 5 diennaktis ūdens vidē fāžu sastāvā nenotiek straujas izmaiņas – pamazām samazinās atlikušais α -TCP daudzums, kā arī DCPA un DCPD daudzums, bet CDHAp maksimumu intensitāte būtiski neizmainās (skat. 44. att. un 45. att.). To varētu izskaidrot ar CDHAp pārkristalizāciju.

Ja cementa sastāvā 10 mol% MCPM vai 25 mol% MCPM un nav DCPA pildvielas, DCPD klātbūtne cementā pēc 24 h nobriešanas nav novērojama – fāžu sastāvā ir DCPA, nevis DCPD (skat. 44. att.). Iespējams, ka viss nogulsnētais DCPD 24 h laikā ir pārkristalizējies par CDHAp vai amorfu kalcija fosfātu.



44. att. Cementa, kas satur 10 mol% no pilnīgai reakcijai ar α -TCP vajadzīgā MCPM daudzuma un bez DCPA pildvielas, XRD ainas (fāžu apzīmējumi: α – α -TCP, M – DCPA, no ‘monetite’, H – hidroksilapatīts ar kalcija deficītu)

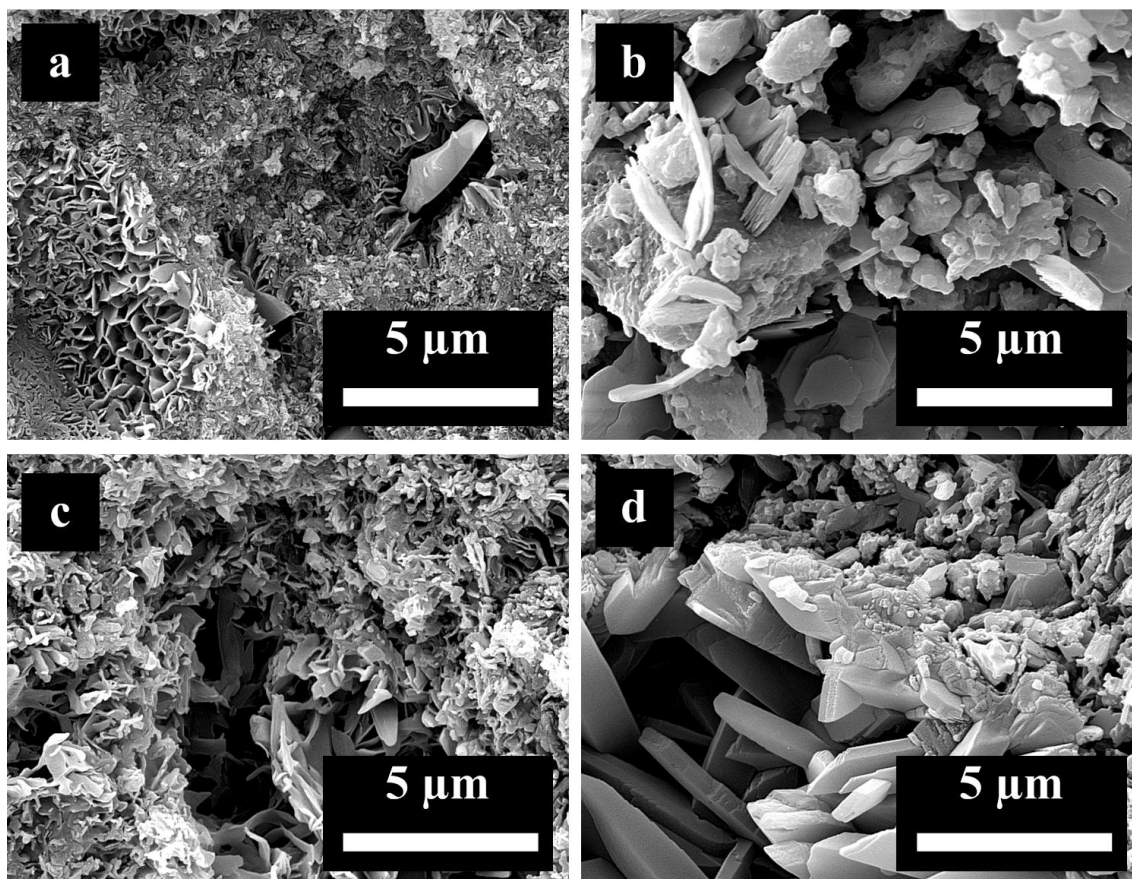
Ja cementa sastāvā ir 50 mol% MCPM un ja netiek pielietota DCPA pildviela, pēc sacietēšanas fāžu sastāvā ir gan DCPA, gan DCPD (skat. 45. att.). Cementam nobriestot 5 dienas ūdens vidē, samazinās DCPD daudzums, bet DCPA un CDHAp daudzums būtiski neizmainās. Tas liecina, ka DCPD ūdens vidē nestabilāks par DCPD. DCPD pārkristalizējas par CDHAp vai amorfu kalcija fosfātu.



45. att. Cementa, kas satur 50 mol% no pilnīgai reakcijai ar α -TCP vajadzīgā MCPM daudzuma un bez DCPA pildvielas, XRD ainas (fāžu apzīmējumi: β – β -TCP, M – DCPA, no ‘monetite’, B – DCPD, no ‘brushite’, H – hidroksilapatīts ar kalcija deficītu)

Cementu lūzumu SEM attēlos redzamais atbilst XRD analīžu datiem. Cementu, kuru sastāvā nav DCPA pildvielas (46. att. ‘a’ un ‘c’), attēlos redzamas plānas kristāla plāksnītes. Šāda morfoloģija raksturīga oktakalcija fosfātam (OCP) un hidroksilapatītam, kas pārkristalizēties no OCP. Ja pielietota DCPA pildviela, plāni plākšņveida kristāli (kas raksturīgi hidroksilapatītam vai OCP) nav redzami, toties redzami lieli adatveida kristāli, kas raksturīgi DCPD (skat. 46. att. ‘d’). Citus kristālus nav iespējams viennozīmīgi identificēt.

Cementam bez MCPA pildvielas, kas satur 50 mol% no reakcijai ar α -TCP vajadzīgā daudzuma nav redzami lielāku adatveida kristālu sakopojumi, kas raksturīgi DCPD (skat. 46. att. ‘c’). – iespējams DCPD un DCPA kristāli kristalizējušies neraksturīgā formā, vai arī tos sedz plānās hidroksilapatīta vai OCP kristālu plāksnītes.



46. att. 24 h ūdens vidē nobriedinātu cementu uz α -TCP un MCPM bāzes SEM attēli. Izejvielu sastāvā (a) 10 mol% MCPM un bez DCPA pildvielas, (b) 10 mol% MCPM un ar 50 masas% DCPA pildvielas, (c) izejvielu sastāvā 50 mol% MCPM un bez DCPA pildvielas, (d) 50 mol% MCPM un ar 50 masas% DCPA pildvielas

Pielietojumam praksē (kaulu defektu labošanai), cementi uz MCPM un α -TCP bāzes nav piemēroti, jo to pielietošana sarežģīta – tā sastāvdaļas jāatdzesē. Tomēr šis pētījums sniedz plašāku ieskatu α -TCP hidrolīzes gaitā, ja cementa vide ir skāba.

3.6. Medikamentozi modificēti cementi uz α -trikalcijs fosfāta bāzes

Lidokaīns (medicīnā tiek lietots lidokaīna hidrohlorīda monohidrāta (turpmāk – LidHCl) formā) ir farmaceitisks līdzeklis lokālai anestēzijai. Ja cementa masai būtu pievienots šāds lokāli anestezējošs līdzeklis, tas varētu mazināt sāpes cementa implantācijas vietā. Lidokaīns ir jūtīgs pret apkārtējās vides pH; palielinoties pH samazinās lidokaīna šķīdība. Pārbaudot lidokaīna izdalīšanos no kalcijs fosfāta cementiem ar dažādu pH ir iespējams novērtēt kā cementa sastāvs ietekmē pret apkārtējās vides pH jūtīgu zāļu izdalīšanos.

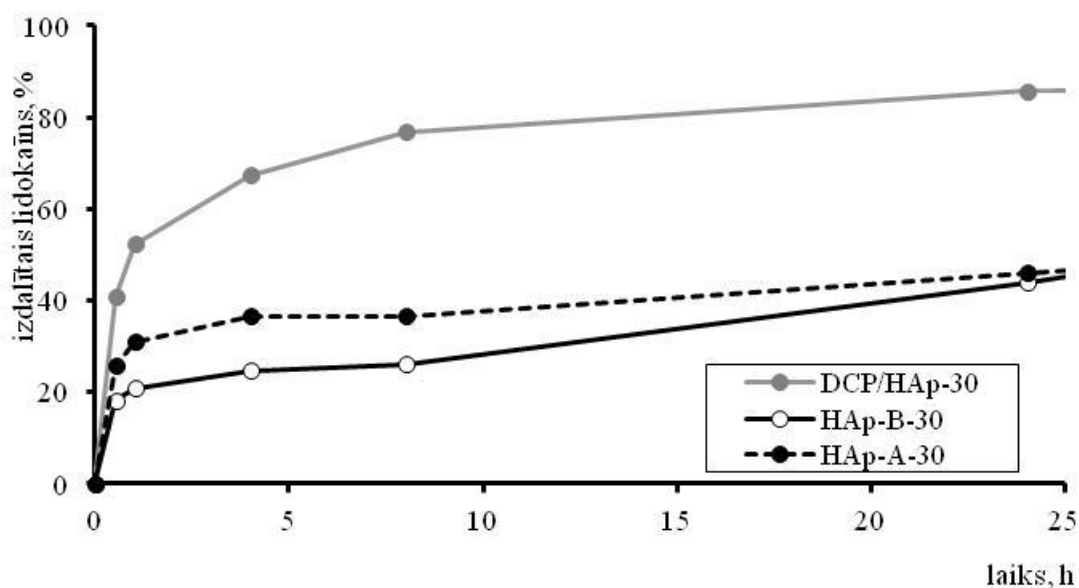
LidHCl ir plaši pielietots lokāli anestezējošs līdzeklis [160]. Tas šķīst ūdenī (vismaz 50 mg/ml) un tā šķīdumam ir skābs pH, LidHCl šķīdība samazinās palielinoties vides pH [161]. Maksimālā lidokaīna deva ir 4,4 mg/kg diennaktī. Asinsrites sistēmā lidokaīns var cirkulēt

neilgi (50% lidokaīna aizvadīts no asinsrites 1,5 – 2 h), tādēļ lēnai lidokaīna izdālei no implanta ir klīniska nozīme.

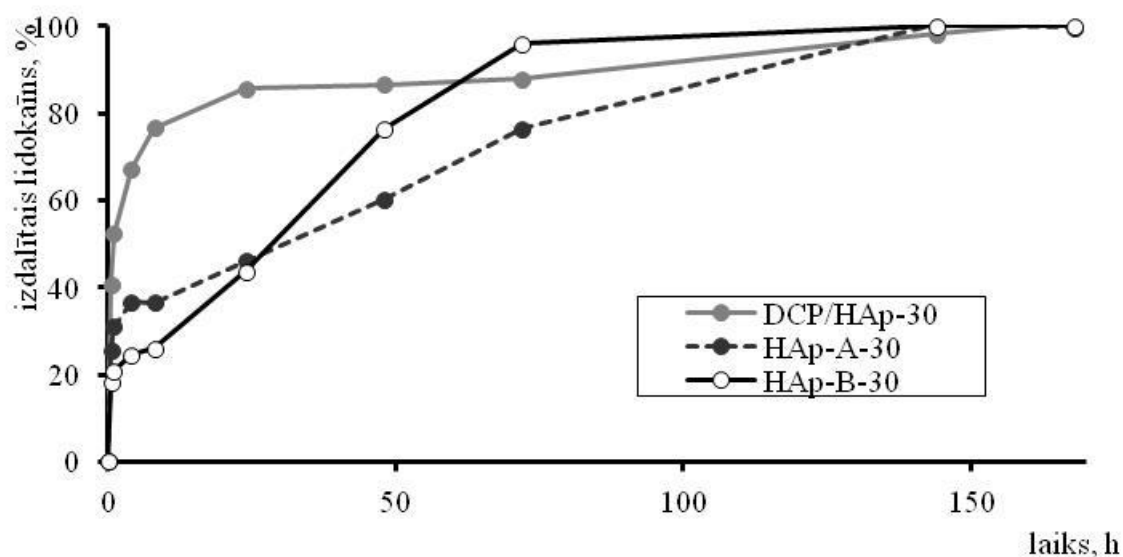
Ir veikti tikai nedaudzi pētījumi par lidokaīna lokalizētu izdāli no biomateriāliem. Ir pētīta lidokaīna lokāla izdāle no polimēru materiāliem absorbcijai caur ādu [162], [163] un lidokaīna izdāle no polipienskābes kapsulām [164], kā arī lidokaīna izdāle no kalcija fosfāta keramikas [160], [165]. Lidokaīna izdālei no kalcija fosfāta keramikas bija vērojams straujš lēciens izdāles sākumposmā un praktiski viss lidokaīns tiek izdalīts 2-3 dienu laikā.

Cementa paraugos tika ievadīti divi dažādi LidHCl daudzumi (30 mg uz 0,7 g cietās fāzes un 50 mg uz 0,7g cietās fāzes), lai novērtētu kā tas ietekmē lidokaīna izdalīšanos, skat. 2.15. apakšnodaļu; tāpat tika novērtēts cementa izejvielu sastāva iespāids.

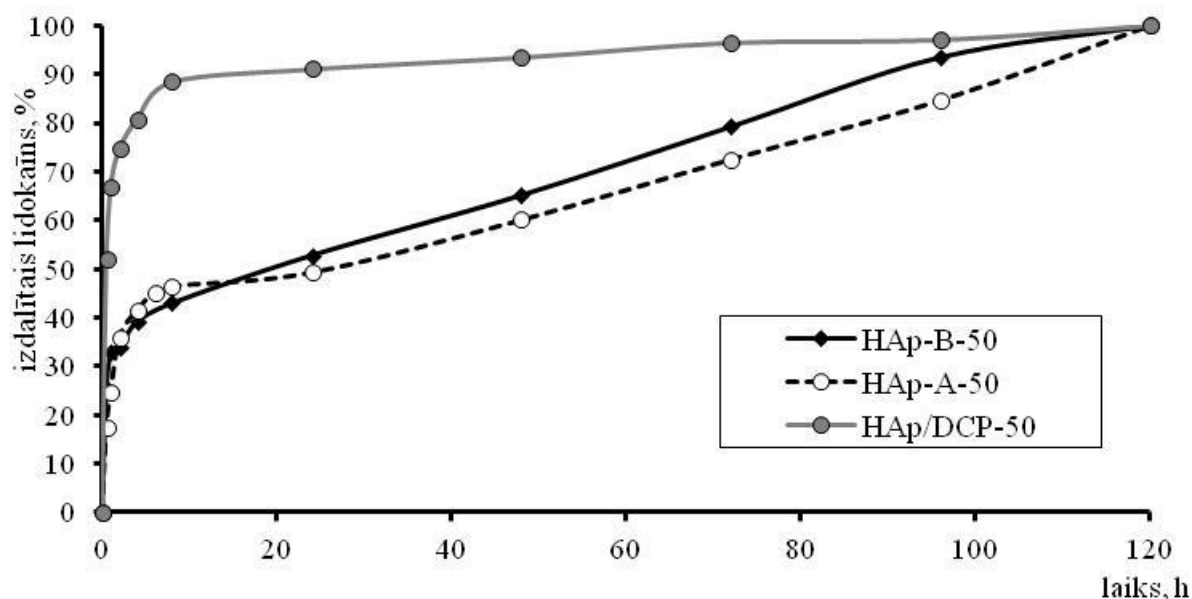
Sākumposmā (pirmajās 2 h) no visiem cementa veidiem lidokaīns izdalījās strauji, skat. 47., arī 48. un 49. attēlus.



47. att. Lidokaīna izdalīšanās kinētika pirmajās 24 h kalcija fosfāta cementa paraugiem, kas satur 30 mg LidHCl



48. att. Lidokaīna izdalīšanās kinētika no kalcija fosfāta cementa paraugiem, kas satur 30 mg LidHCl



49. att. Lidokaīna izdalīšanās kinētika no kalcija fosfāta cementa paraugiem, kas satur 50 mg LidHCl

Pēc sākotnējās straujās izdalīšanās (*burst release*, angļu valodā), lidokaīna izdalīšanās notika lēnām un pakāpeniski (tādā veidā lidokaīns izdalās visiem aplūkotajiem cementa veidiem).

Pēc sākotnējās straujās izdalīšanās perioda lidokaīns izdalījās ar aptuveno ātrumu 5 mg dienā no 1 g cementa (konkrēti no HAp-A-30, HAp-A-50, HAp-B-30 un HAp-B-50) un ar aptuveno ātrumu 2 mg dienā no 1 g DCP/HAp-30 un DCP-HAp-50 cementiem.

Sākotnējā straujā izdalīšanās bija 13 mg un 9 mg pirmajās 2 h (no 1 g cementa) no HAp-A-30 un HAp-B-30 cementa paraugiem un 23 mg no 1 g cementa DCP/HAp-30 cementa paraugam. Ar šādu izdalītā lidokaīna daudzumu cilvēkam (ar svaru 70 kg) varētu implantēt 25 g HAp-A-30, 35 g HAp-B-30 vai 15 g DCP/HAp-30 nepārsniedzot maksimālo LidHCl dienas devu.

Lidokaīna izdalīšanās ātrums no cementa paraugiem ir atkarīgs no cementa sastāva, skat. 48. attēlu. Cementa paraugiem DCP/HAp-30 un DCP/HAp-50 lidokaīna izdalīšanās bija straujāka un pēc 10 stundu inkubācijas PBS bija pārgājuši jau 80-90% no kopējā lidokaīna daudzuma paraugā. Savukārt no HAp-A-30, HAp-A-50, HAp-B-30 un HAp-B-50 cementu paraugiem pēc 24 h bija izdalījušies tikai 40-45% lidokaīna. Pilnīga lidokaīna izdalīšanās HAp-A-30 gadījumā tika novērota pēc 3 diennaktīm, savukārt HAp-B-30 gadījumā pēc 6 diennaktīm. Cementi, kuru cietā fāze ir 100% α -TCP (HAp-A-30, HAp-A-50, HAp-B-30 un HAp-B-50) ir vairāk piemēroti klīniskam pielietojumam nekā cementi, kuru cietā fāze ir α -TCP un MCPM (DCP/HAp-30 un DCP-HAp-50), jo pirmajiem tikai mazāk nekā puse lidokaīna izdalās pirmo 24 h laikā.

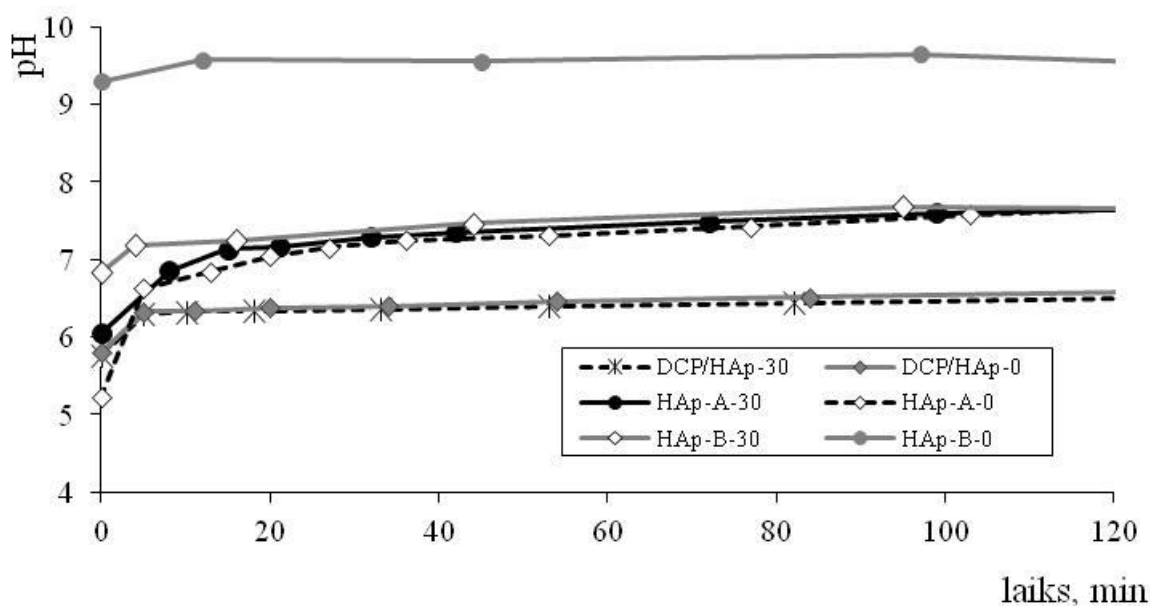
Izdalītā lidokaīna daudzums sākotnējā straujās izdalīšanās posma laikā palielinās, ja cementa sākotnējo šķidrās fāzes pH un cementa pastas pH ir skābāks. Sākotnējā straujās izdales posma laikā izdalītā lidokaīna daudzums samazinās šādā secībā: DCP/HAp-30 >> HAp-A-30 > HAp-B-30 (tas pats spēkā arī cementa paraugiem, kas satur 50 mg LidHCl).

LidHCl daudzuma palielināšana paraugā no 30 uz 50 mg, palielina sākotnēji strauji izdalīto lidokaīna daudzumu (skat. 47. un 49. att.). Lidokaīna izdalīšanās raksturs bija līdzīgs HAp-A-30, HAp-A-50, HAp-B-30 un HAp-B-50 cementu paraugiem.

LidHCl ūdens šķīdums ir skābs, tādēļ tika sagaidīts, ka tas izmainīs cementa īpašības.

Tika izmērītas pH atšķirības starp atšķaidītām cementa pastām ar un bez lidokaīna. DCP/HAp-30 paraugs ir visskābākais, jo satur MCPM kā cementa sastāvdaļu, tad seko HAp-A-30 (0,5 M nātrija dihidrogēnfosfāta šķīdums kā šķidrā fāze) un tad HAp-B-30 (0,5 M nātrija hidrogēnfosfāta šķīdums kā šķidrā fāze). LidHCl pievienošana DCP/HAp un HAp-A cementiem būtiski neizmaina to sākotnējo pH, bet HAp-B cementam šķidrās fāzes pH pazeminās no 9,5 līdz 7,3, ja tiek pievienots lidokaīns (skat. 50. att.).

Cementiem ar LidHCl sastāvā (tāpat kā cementiem bez LidHCl) vislielākās izmaiņas pH notiek pirmajās 5 - 20 min. Pēc tam atšķaidītas cementa pastas pH praktiski nemainās.



50. att. Atšķaidītu cementa pastu pH (pH vērtība pie 0 min atbilst pH vērtībai pirms α -TCP pievienošanas)

Eksperimentos tika novērots, ka LidHCl pievienošana cementam būtiski samazina HAp-A-30 un HAp-B-30 sacietēšanas laiku, bet neiespaido HAp/DCP-30 sacietēšanas laiku, skat. 23. tabulu. Šajos gadījumos sacietēšanas laika samazināšanai ir pozitīva nozīme, jo bez LidHCl pievienošanas sacietēšanas laiks šiem cementiem ir pārāk ilgs.

23. tabula

Sacietēšanas laiks 21°C *

Parauga nosaukums	Sacietēšanas laiks bez LidHCl, min	Sacietēšanas laiks ar LidHCl, min
HAp-B-30	> 60	8 ± 1
HAp-A-30	> 60	29 ± 3
HAp/DCP-30	18 ± 2	17 ± 2

* - ja sacietēšanas laiks bija ilgāks par 60 min, precīza tā vērtība netika noteikta

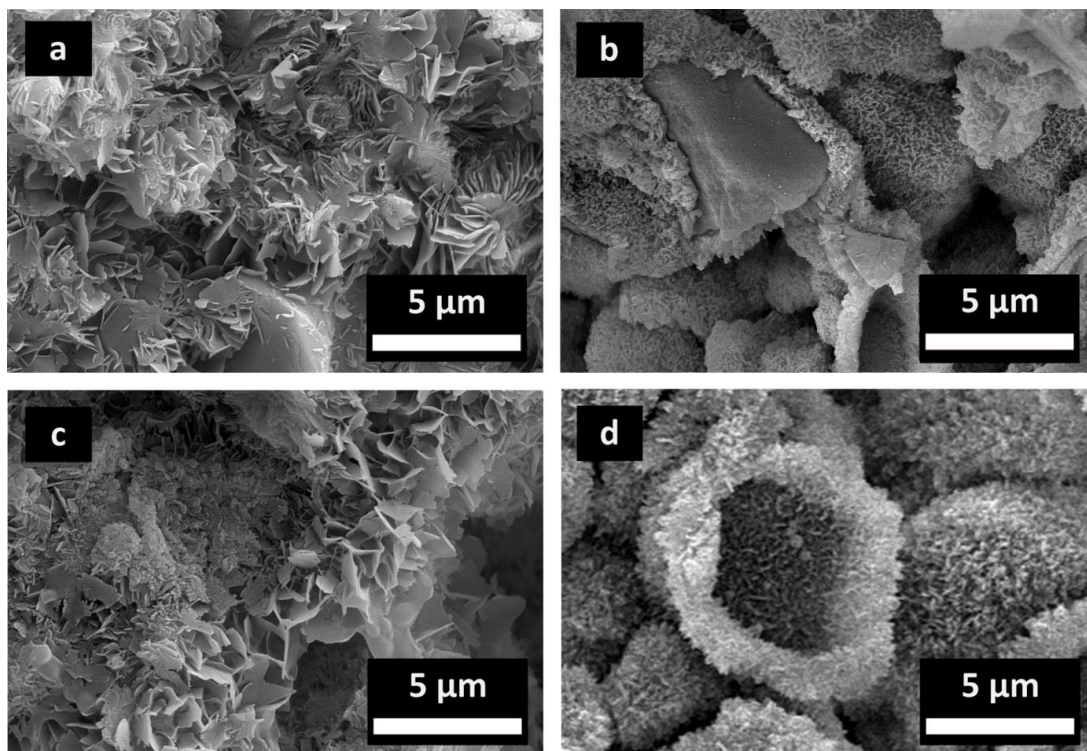
HAp-B-30 sacietēšanas laika samazināšanos pēc LidHCl pievienošanas var izskaidrot ar pH pazemināšanos līdz 7,3. Visātrākā sacietēšana cementiem uz α -TCP bāzes notiek, ja sākotnējais šķidrās fāzes pH ir 7 (bez LidHCl klātbūtnes). Savukārt HAp-A-30 sacietēšanas laika samazināšanos pēc LidHCl pievienošanas varētu izskaidrot ar šķidrās fāzes jonu spēka palielināšanos – samazinās kalcija fosfātu sāļu šķīdība un tie ātrāk izkrīt nogulsnēs.

LidHCl klātbūtne un no tās izrietošā pH paaugstināšanās ietekmē HAp-B-30 cementu morfoloģiju (salīdzinājumā ar HAp-B-0), skat. 51. attēlu. Ja pH LidHCl klātbūtnes dēļ būtiski

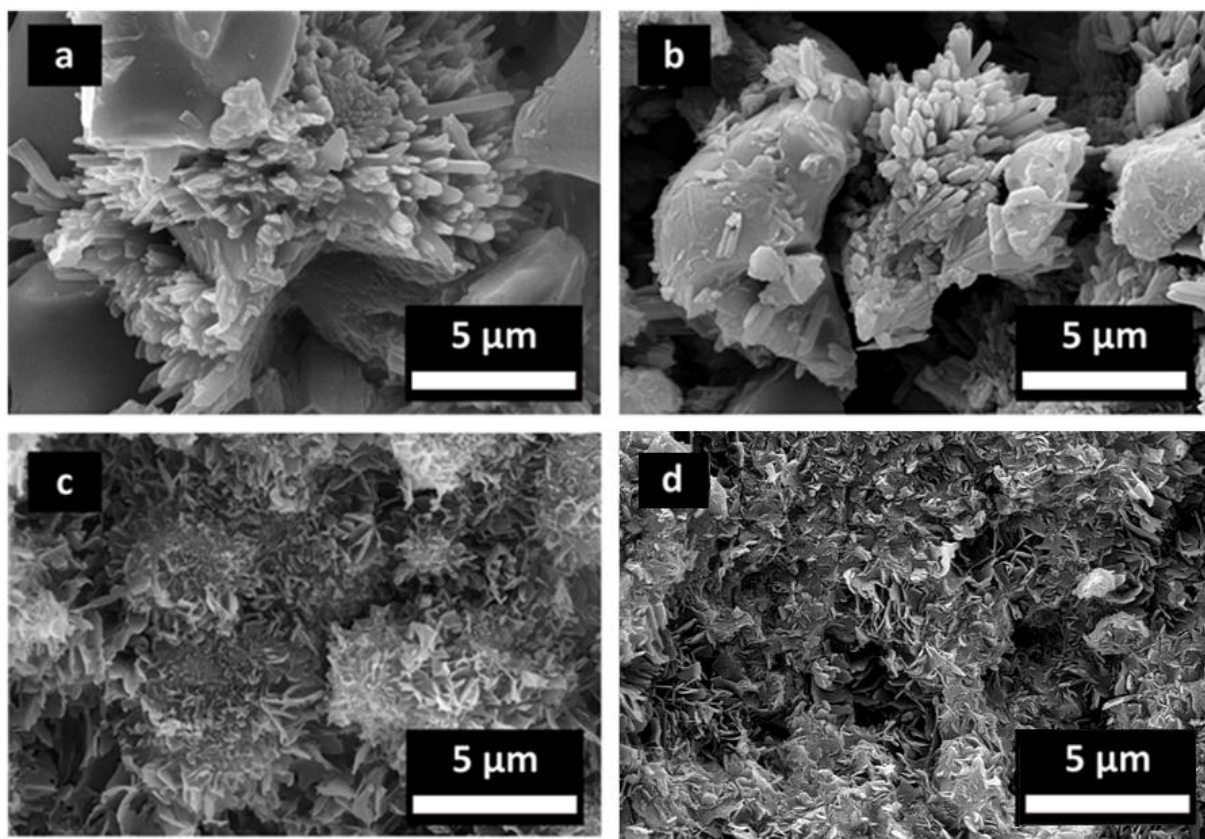
nepaaugstinās (kā DCP/HAp-30 un HAp-A-30 cementiem), morfoloģija starp cementiem ar un bez LidHCl klātbūtnes neatšķiras (skat. 52. att.).

Pēc inkubācijas PBS, cementu morfoloģija līdzīga DCP/HAp-30, DCP/HAp-0 un HAp-B-30 cementu paraugiem – plānas kristālu plātnītes, bet HAp-B-0 cementam saglabājas morfoloģija ar sīkiem adatveida kristāliem (skat. 51. att. un 52. att.).

Atšķirības cementu morfoloģijā var izskaidrot balstoties uz atšķirīgiem apstākļiem cementa reakcijas laikā. Hidroksilapatītu var nogulsnēt pie pH 6,5 – 12 un tam ir raksturīgi sīki adatveida kristāli. Oktakalcija fosfātu (OCP) var nogulsnēt pie pH 5,5 – 7 un tam raksturīgi kristāli lapiņu vai lentes formā. OCP ūdens vidē ir nestabils un pārkristalizējas par CDHAp saglabājot OCP raksturīgo formu [5], [166].



51. att. SEM attēli cementa paraugiem, kuru sacietēšanas reakcijas apturētas 5 h pēc cementa sajaukšanas: a – HAp-B-30, b – HAp-B-0, un pēc 96 h inkubācijas PBS: c – HAp-B-30, d – HAp-B-0

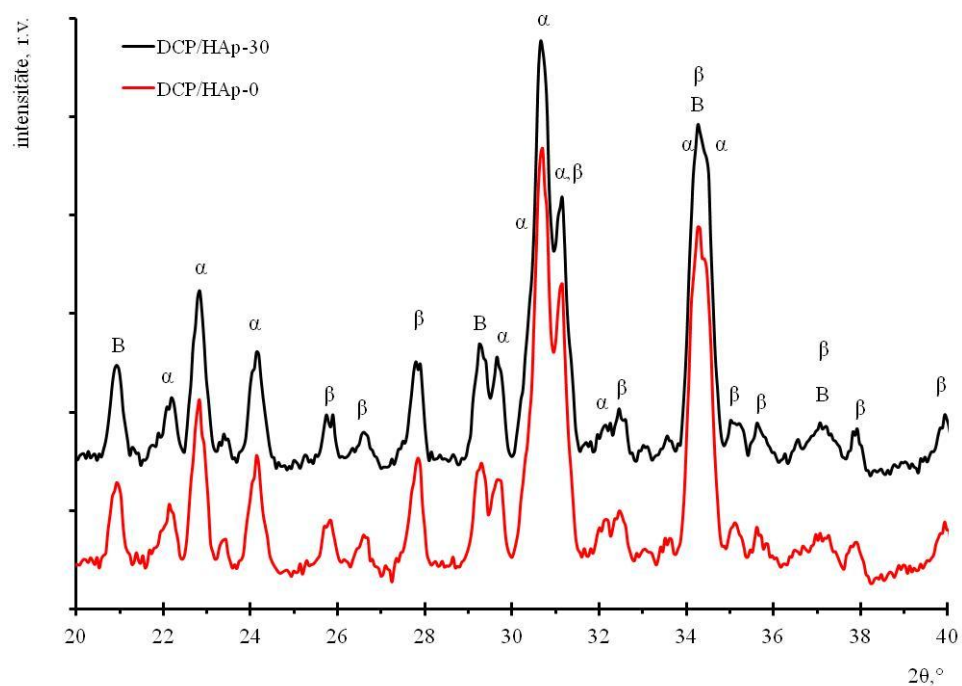


52. att. SEM attēli cementa paraugiem, kuru sacietēšanas reakcijas apturētas 5 h pēc cementa sajaukšanas: a – HAp/DCP-30, b – HAp/DCP-0, un pēc 96 h inkubācijas PBS: c – HAp/DCP-30, d – HAp/DCP-0

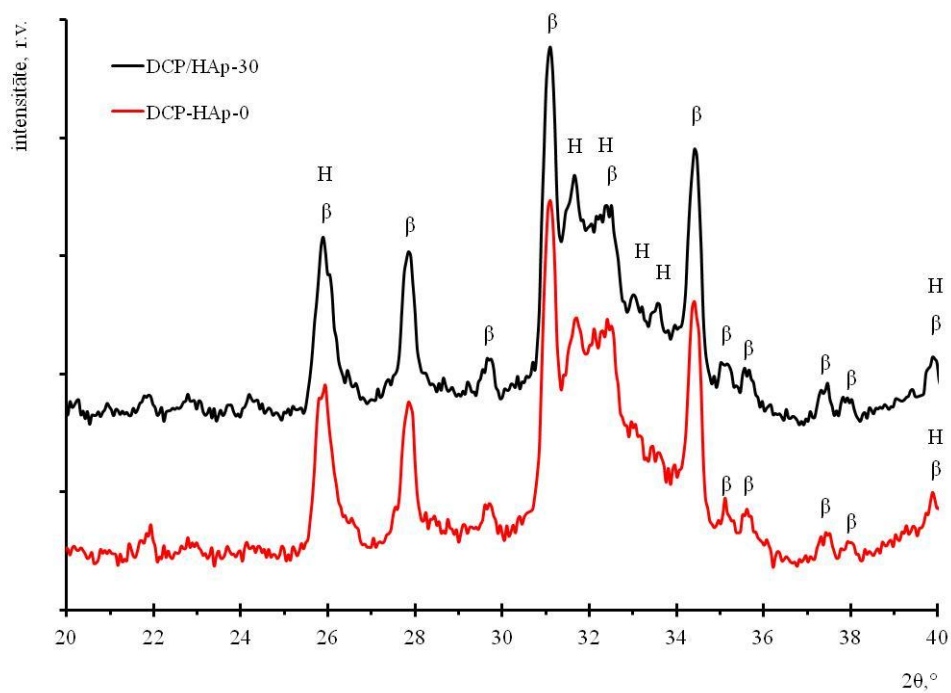
Sākotnējās straujās lidokaīna izdalīšanās beigas varētu būt saistāmas ar cementa poru aizpildīšanos ar jaunajiem kristāliem, kas kristalizējas tieši pirmo stundu laikā. Pirmo stundu laikā vairāk un smalkāki kristāli rodas HAp-B-30 un HAp-A-30 cementa paraugiem nekā HAp/DCP-30 paraugiem (skat. 51. att. un 52. att.). Tādejādi lielāka lidokaīna daļa izdalās sākotnējā straujajā izdalīšanās periodā HAp/DCP-30 un HAp/DCP-50 cementu paraugiem, jo tiem ir skābāks pH un veidojas mazāk jauno kristālu.

Pēc XRD analīžu datiem, HAp/DCP-30 un HAp/DCP-50 cementā notiekošo reakciju rezultātā rodas DCPD; pēc trīs dienu inkubēšanas PBS DCPD un atlikušais α -TCP ir pārkristalizējies par CDHAp, skat. 54. un 53. attēlu. Nav nekādu būtisku atšķirību DCP/HAp-30 un DCP/HAp-0 cementu paraugu XRD ainās (fāžu sastāvā), skat. 54. un 53. attēlu.

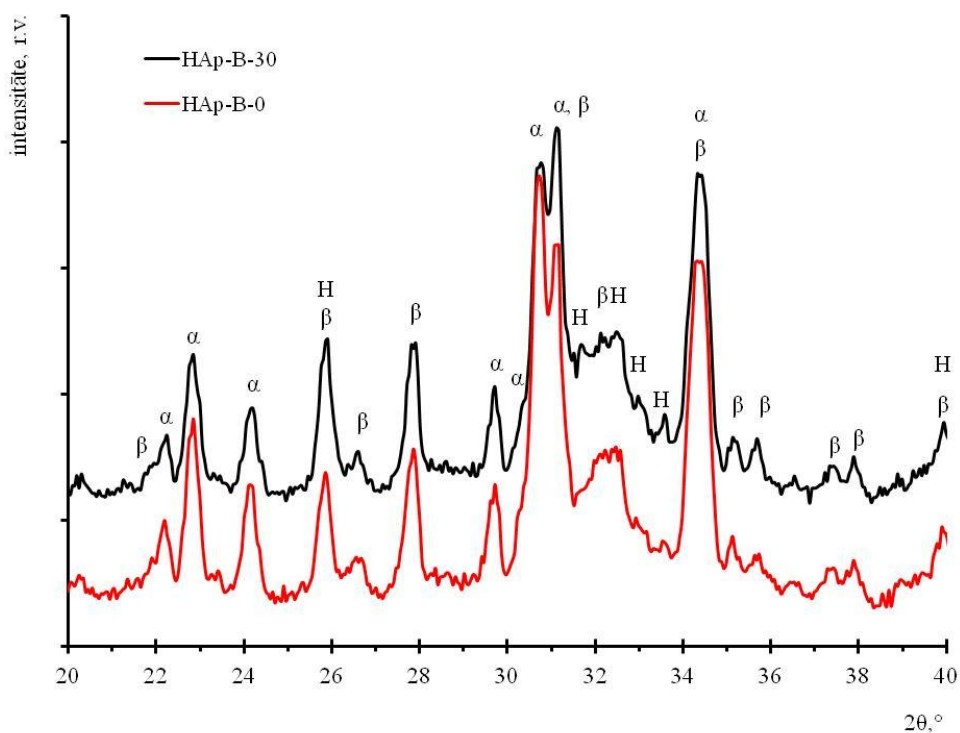
Jau pirmajās stundās pēc cementu masas sajaukšanas HAp-B-30 un HAp-B-0 cementu paraugos nogulsņējas CDHAp, skat. 55. attēlu.



53. att. DCP/HAp-30 un DCP/HAp-0 cementu paraugu XRD ainas, reakcijas paraugos apturētas 5 h pēc cementa pastas sajaukšanas, apzīmējumi: B – DCPD, α – α -TCP, β – β -TCP



54. att. DCP/HAp-30 un DCP/HAp-0 cementu paraugu XRD aina, pēc 3 diennakšu inkubācijas PBS, apzīmējumi: H – CDHAp, β – β -TCP



55. att. HAp-B-30 un HAp-B-0 cementu paraugu XRD ainas, reakcijas paraugos apturētas 5 h pēc cementa pastas sajaukšanas. H – CDHAp, α – α -TCP, β – β -TCP

Vairāk lidokaīna izdalās sākotnējā straujās izdalīšanās posmā, ja cementa pH skābāks; tas var būt saistāms ar to, ka lidokaīns labāk šķīst skābākā vidē.

LidHCl pievienošana var būtiski ietekmēt to cementu sacietēšanas laiku, kuriem sacietējot nogulsņējas hidroksilapatīts. LidHCl pievienošana neietekmē tādu cementu sacietēšanas laiku, kuriem sacietējot nogulsņējas DCPD.

Iegūtie rezultāti ļauj paredzēt arī citu medikamentu, kuru šķīdība mainās pie dažādām pH vērtībām, izdalīšanās raksturu. Ja izvēlētais medikaments netiek absorbēts uz kalcija fosfāta cementu virsmas, medikamenta izdalīšanās ir pilnīga un beidzas dažu dienu laikā. Ilgstošai zāļu izdālei no kalcija fosfāta cementiem ieteicams izmantot maza izmēra polimēra kapsulas, kā medikamenta deponēšanas sistēmas.

3.7. Bioloģiskās īpašības

Tika veiktas *in vitro* un *in vivo* pārbaudes paraugiem ar $P/\bar{S} = 1,75$ un dažādu sākotnējo šķidrās fāzes sastāvu (noteikts dažādu pH vērtību iespaids un nātrija citrāta klātbūtnes iespaids).

In vitro pārbaudēs kultivēšanas laikā šūnas piestiprinājās uz visiem paraugiem. Ar MTT testa palīdzību noteikts cik daudz dzīvu šūnu atrodas uz paraugu virsmas pēc 72 h inkubācijas. Dzīvo šūnu skaits izteikts procentos no dzīvo šūnu skaita uz kontroles parauga (speciāls materiāls (plastmasa), kas piemērots šūnu kultivēšanai). Ja uz pētītā materiāla šūnu skaits lielāks, nekā uz kontroles, dzīvo šūnu skaits uz pētītā materiāla pārsniedz 100%. Ar fluorescentās mikroskopijas palīdzību apskatīta piestiprinājušos šūnu morfoloģija.

Kaut gan šūnas vismaz nelielā daudzumā piestiprinās pie visiem izpētītajiem paraugiem, tomēr ievērojami labāk tās piestiprinās pie cementa paraugiem, kuru sākotnējais šķidrās fāzes pH 7. Salīdzinoši pie cementa paraugiem, kuru sākotnējais šķidrās fāzes pH skābs vai bāzisks piestiprinās daudz mazāk šūnu, skat. 24. tabulu.

Visvairāk šūnu ar morfoloģiski normālu vārpstveida formu ir uz 6.CEM, 7.CEM un 8.CEM (sākotnējais šķidrās fāzes pH 7, 6 un 8 bez citrāta jonu piedevas), skat. 25. tabulu (6.CEM paraugs salīdzinot ar 1. CEM – 5. CEM paraugiem). Pie 5.CEM parauga virsmas (šķidrā fāzē citrāta joni) piestiprinājušās divas reizes mazāk šūnu nekā pie 6.CEM (šķidrā fāzē bez citrāta joniem). Uz paraugiem, kuru sākotnējais šķidrās fāzes pH tuvs neitrālam (5.CEM – 10.CEM) piestiprinājies ievērojami vairāk šūnu, nekā uz paraugiem 1.CEM – 4.CEM, kuru šķidrās fāzes pH bāzisks.

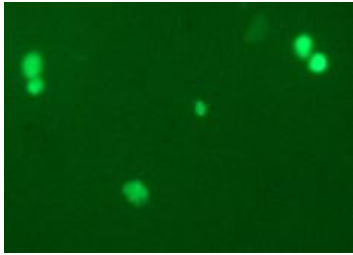
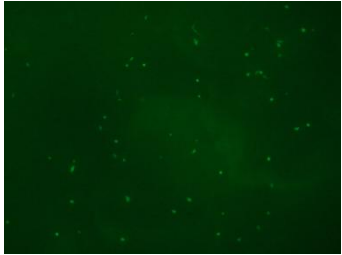
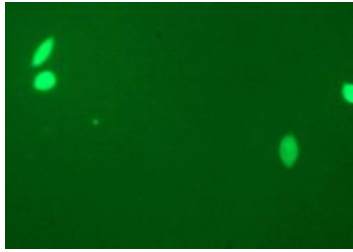
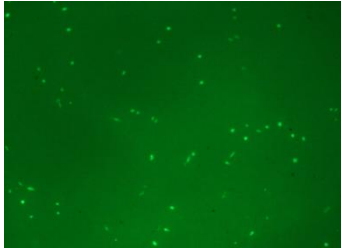
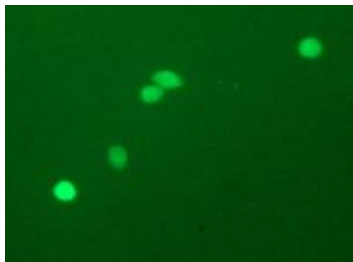
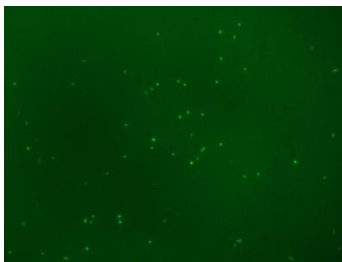
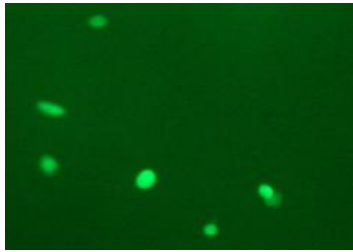
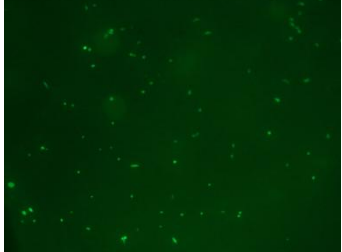
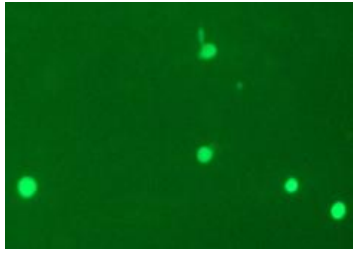
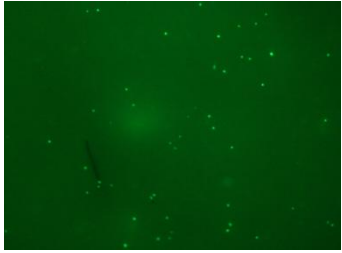
No pārbaudītajiem cementa paraugiem 6.CEM (sākotnējais šķidrās fāzes pH 7, bez citrāta jonu piedevas) ir vislabākā biosaderības spriežot pēc piestiprinājušos šūnu skaita un morfoloģijas.

Aplūkojot cementu tabletes veida paraugu virsmas, uz kuriem iepriekš veiktas šajā apakšnodaļā izklāstītās *in vitro* pārbaudes, skaidri redzamas atšķirības starp cementa masu veidojošo kristālu morfoloģiju (56. att.). Tas varētu būt viens no iemesliem *in vitro* pārbažu rezultātu atšķirībām starp cementiem ar dažādu sākotnējo šķidrās fāzes pH un sastāvu. Jāatzīmē tas, ka šūnas visvairāk piestiprinās un proliferē uz cementa, kura nestehiometriskais hidroksilapatīts veidojies pH, kas tuvākais fizioloģiskajam asins pH.

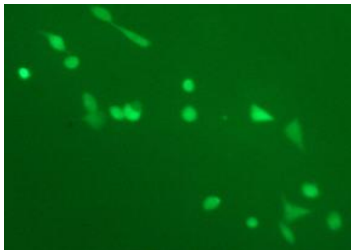
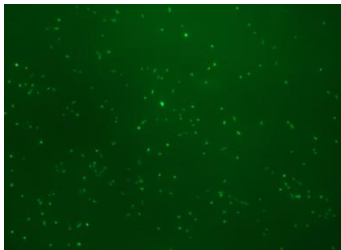
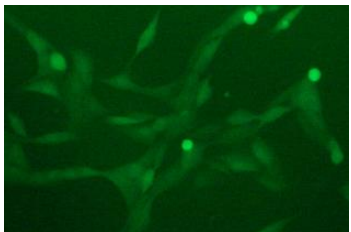
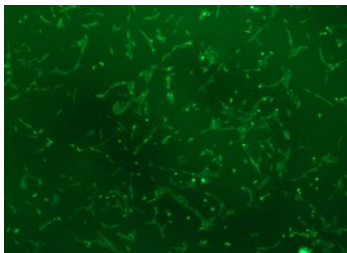
In vitro pārbaužu rezultāti

Nosaukums	Šķidrās fāzes sastāvs	MTT proliferācijas testa rezultāti
1.CEM	0,5 M NaH_2PO_4 un 0,1 M nātrija citrāta	4 %
2.CEM	0,5 M NaH_2PO_4	1 %
3.CEM	0,5 M Na_2HPO_4 un 0,1 M nātrija citrāta	2 %
4.CEM	0,5M Na_2HPO_4	1 %
5.CEM	0,5 M nātrija fosfāta šķīdums ar pH 7 un 0,1 M nātrija citrāta	54 %
6.CEM	0,5 M nātrija fosfāta šķīdums ar pH 7	112%
7.CEM	0,5 M nātrija fosfāta šķīdums ar pH 6	53%
8.CEM	0,5 M nātrija fosfāta šķīdums ar pH 8	59%
9.CEM	0,5 M nātrija fosfāta šķīdums ar pH 6 un 0,1 M nātrija citrāta	58%
10.CEM	0,5 M nātrija fosfāta šķīdums ar pH 8 un 0,1 M nātrija citrāta	50%

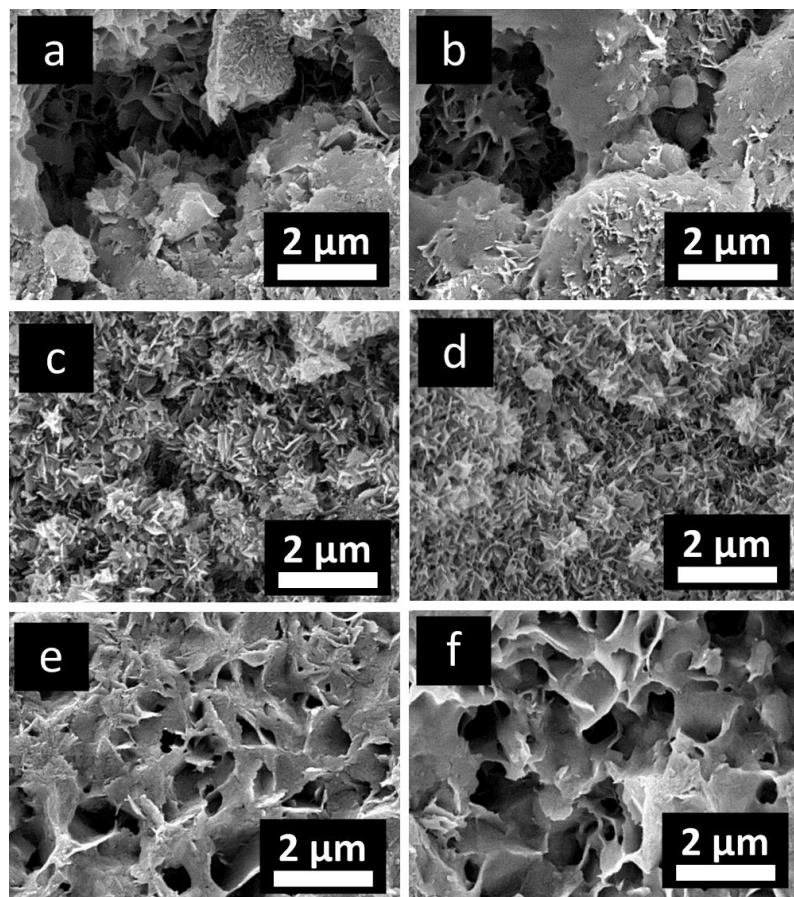
Šūnas uz paraugu virsmas *in vitro* pārbaudēs*

Nosaukums, šķidrās fāzes sastāvs un MTT proliferācijas testa rezultāti	Cementa virsma (300×)	Cementa virsma (150×)
1.CEM 0,5 M NaH_2PO_4 un 0,1 M $\text{Na}_3\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7$ 4 %		
2.CEM 0,5 M NaH_2PO_4 1 %		
3.CEM 0,5 M Na_2HPO_4 un 0,1 M $\text{Na}_3\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7$ 2 %		
4.CEM 0,5M Na_2HPO_4 1 %		
5.CEM 0,5 M nātrija fosfāta šķīdums ar pH 7 un 0,1 M $\text{Na}_3\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7$ 54 %		

25. tabula (turpinājums)

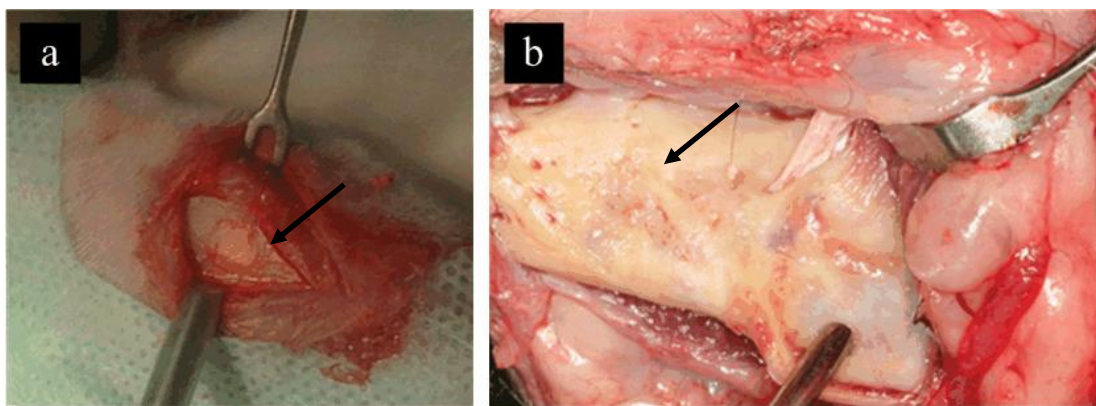
Nosaukums, šķidrās fāzes sastāvs un MTT proliferācijas testa rezultāti	Cementa virsma (300×)	Cementa virsma (150×)
6.CEM 0,5 M nātrija fosfāta šķīdums ar pH 7 112%		
KONTROLE -- 100 %		

* - mikroskopijas attēlos redzamās šūnas ģenētiski modificētas, izdala zaļo fluorescējošo proteīnu (*green fluorescent protein* – angļu valodā), tādēļ redzamas fluorescences mikroskopā. Šūnu attēli uzņemti pēc 72 h inkubācijas



56. att. Paraugu virsmas (pēc *in vitro* pārbaudēm) SEM attēli: (a) 1.CEM, (b) 2.CEM, (c) 3.CEM, (d) 4.CEM, (e) 5.CEM, (f) 6.CEM

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 paraugs ar sākotnējo šķidrās fāzes pH 7 un citrāta jonu piedevu) bija gandrīz pilnībā bionoārdīti un defekta vieta pilnībā sadzījusi un aizpildīta ar veselīgiem kaulaudiem. 57. attēlā redzama aina truša kaulaudos tūlīt pēc cementa implantācijas un pēc 3 mēnešiem.



57. att. Kalcija fosfāta cements uz α -TCP bāzes truša kaulaudos: (a) tūlīt pēc implantācijas un (b) pēc trim mēnešiem (ar bultiņu norādīta implantācijas vieta)

EKSPERIMENTĀLĀS DAĻAS KOPSAVILKUMS

Kalcija fosfāta sāļu nogulsnešanās ūdens šķīdumos liela nozīme ir šķīduma pH un dažādu izšķīdušo vielu klātbūtnei. Kalcija fosfāta cementi pēc būtības ir kalcija fosfāta sāļi, kas šķīst un nogulsnējas ūdens šķīdumos.

Kalcija fosfāta cementiem, lai tos varētu izmantot klīniskajā praksē jāsacietē dažu minūšu laikā (lai ārsts varētu aizvērt audus aptuveni 5 – 15 minūtes pēc cementa masas sajaukšanas), tomēr ne tik ātri, lai tie sacietētu jau implantācijas laikā. Cementa izmantošanas ērtums ir viena no būtiskākajām tā īpašībām. Cementa sacietēšanas laiki ļoti iespaido cementa lietošanas ērtumu. Šajā darbā eksperimentāli pierādīts, ka cementa uz α -trikalcija fosfāta bāzes sacietēšanas ātrumu var kontrolēt izmainot šķidrās fāzes sastāvu, sevišķi liela nozīme ir sākotnējam šķidrās fāzes pH. Cementa sacietēšanas ātrumu papildus var kontrolēt pievienojot vielas, kuras atstāj iespaidu uz kalcija fosfāta nogulsnešanos. No darbā aplūkotajiem sacietēšanas laika modifikatoriem visperspektīvākās īpašības uzrāda citrāta joni. Pievienojot citronskābes sāļus cementu uz α -trikalcija fosfāta bāzes šķidrajai fāzei var panākt sacietēšanas laika saīsināšanos.

Visātrāko sacietēšanas laiku cementiem uz α -trikalcija fosfāta bāzes var panākt nodrošinot, ka sākotnējais šķidrās fāzes pH ir 7 (par šķidro fāzi izmantojot nātrija fosfāta buferšķīdumus bez citrāta jonu piedevas). Šis princips ir spēkā dažādi pagatavotiem α -trikalcija fosfāta pulveriem (cietajai fāzei).

Labāku injicējamību uzrāda cementu sastāvi ar ilgāku sacietēšanas laiku un bāzisku sākotnējo šķidrās fāzes pH. Cementi uz α -trikalcija fosfāta bāzes ar sākotnējo šķidrās fāzes pH 6 vai zemāk (bez citrāta jonu klātbūtnes) – veido viskozu, slikti injicējamu masu ar salīdzinoši ilgu sacietēšanas laiku. Injicējamību cementiem uz α -trikalcija fosfāta bāzes nevar ievērojami uzlabot pievienojot šķidrajai fāzei citrāta sāļus, jo to klātbūtne paātrina sacietēšanu.

Vislabāko kohēziju uzrāda cementu sastāvi, kuriem ir ātrāki sacietēšanas laiki. Jo ātrāk cements sacietē. Kalcija fosfāta kaulu cementi ātri sacietējot īsāku laiku saglabā pastveida formu, tādēļ, īsākā laika posmā iespējama cementa daļiņu aizskalošana no virsmas.

Šķidrās fāzes sastāvs var nedaudz ietekmēt cementa spiedes izturību; spiedes izturība ir lielāka cementiem, kuru šķidrās fāzes pH bāzisks. Tas, iespējams, ir saistīts ar to, ka cements ir mazāk viskozs un tādejādi cementa masā formēšanas laikā rodas mazāk poru un defektu. Cementi ar bāzisku pH arī sasniedz maksimālo mehānisko izturību īsākā laika posmā. Šo

apstākli var izskaidrot ar to, ka α -trikalcija fosfāta hidrolīze ātrāka, ja cementa sākotnējais šķidrās fāzes pH bāzisks.

Sākotnējais šķidrās fāzes pH būtiski neizmaina lidokaīna (medikaments, lokāls anestēzijas līdzeklis) izdalīšanās ātrumu no kalcija fosfāta cementiem pH posmā, kas tuvs neitrālām vērtībām. Lidokaīna izdalīšanās kļūst strauja, ja tiek izmantots cements ar skābu raksturu (sākotnēji sacietē nogulsņējoties kalcija hidroģēnfosfāta dihidrātam). Uzskatot lidokaīnu par modeļvielu medikamentiem, kuru šķīdība atkarīga no pH, var secināt, ka no kalcija fosfāta cementiem zāļu vielām, kas neadsorbējas uz cementa sastāvā esošā kalcija fosfāta vai pārsniedz tā adsorbcijas kapacitāti var nodrošināt strauju zāļu izdalīšanos un ievērojams daudzums zāļu vielas izdalās sākotnējā straujas izdalīšanās posmā. Šāda veida cementiem pamatā nevar nodrošināt ilgstošu vienmērīgu zāļu vielu izdalīšanos. Šādam nolūkam būtu jāveido kalcija fosfāta cementa kompozīti ar polimēra kapsulām, kur kapsulas kalpo kā medikamenta deponēšanas ierīces. Tā kā kalcija fosfāta cementi ir ļoti poraini, tie zāļu vielas izdalīšanos no polimēra kapsulām būtiski neiespaidotu, ja vien izvēlēta zāļu viela neadsorbētos uz cementa virsmas.

Šķidrās fāzes sākotnējā pH maiņa un citrāta jonu pievienošana šķidrajai fāzei cementiem uz α -trikalcija fosfāta bāzes izmaina to morfoloģiju un uz α -trikalcija fosfāta šķīšanas un nestehiometriskā apatīta nogulsņēšanas gaitu, ne tikai pirmajās minūtēs, kuru laikā cementam jāsacietē, bet arī vēlāk kad cements ir pilnīgi sacietējis – cementa nobriešanas laikā (laiks no cementa sacietēšanas līdz pilnīgai izejvielas hidrolīzei).

Fāžu analīze izmantojot XRD parāda, ka drīz pēc sacietēšanas reaģējusi tikai neliela daļa no izejvielas cementiem uz α -trikalcija fosfāta bāzes. α -Trikalcija fosfāta pilnīga hidrolīze šiem cementiem notiek 1-2 dienu laikā.

Bioloģisko *in vitro* pārbaūžu rezultāti rāda, ka šķidrās fāzes sākotnējais pH (arī šķidrās fāzes sastāvs kā tāds) var iespaidot šūnu piestiprināšanos pie cementa virsmas pirmajās dienās pēc implantācijas. Tomēr pēc trīs mēnešu implantācijas truša kaulaudos, visi pārbaudītie cementa veidi bija gandrīz pilnībā bionoārdīti un defekta vieta pilnībā sadzijusi un aizpildīta ar veselīgiem kaulaudiem.

4. SECINĀJUMI

1. Mainot cementa šķidrās fāzes pH, mainās cementu uz α -trikalcijs 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 -trikalcijs 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 -trikalcijs 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 paņēmienu (injicējot) vispiemērotākais ir cements ar sākotnējo šķidrās fāzes pH 8 (ar vai bez citrāta jonu piedevas).

5. CONCLUSIONS

1. If pH of the cement liquid phase is changed, it affects cement setting time:
 - a) if no citrate ion additive is used, the fastest setting (as fast as 5 – 7 minutes) occurs in the initial pH of cement liquid phase is 7,
 - b) if no citrate ion additive is used, setting time can be increased by 5-20 min if initial pH of cement liquid phase is increased or decreased to 6 and 8, respectively,
 - c) if citrate ion additive is used, the fastest setting time is, if initial liquid phase pH of the cement is 6 and setting time can be prolonged, if initial liquid phase pH is more basic.
2. Cohesion of the cement paste is linked to setting time. The best cohesion is observed for samples with fastest setting times and without citrate ion additive.
3. Initial cement liquid phase pH has an effect on phase composition, morphology of the set cement and on processes during cement aging. Fastest (complete during 24 h) hydrolysis of α -tricalcium phosphate occurs if initial liquid phase pH is 8 – 9.
4. Burst release of lidocaine is smaller from cement that precipitates calcium deficient hydroxyapatite upon setting, than from cement that precipitates calcium hydrogen phosphate dihydrate (brushite) upon setting.
5. Cements based on α -tricalcium phosphate with initial liquid phase pH 7 and without citrate ion additive have the biocompatibility, tested using MG63-GFP cell line.
6. For implantation as a cement paste, the most suitable is cement composition with initial liquid phase pH 7 and without citrate ion additive.
7. For minimally invasive implantation (injection) of cement, the most suitable is cement with initial liquid phase pH 8 (with or without citrate ion additive).

AUTORA PUBLIKĀCIJU SARAKSTS

Galvenie pētījumu rezultāti atspoguļoti sekojošās publikācijās un konferenču tēzēs:

Pilna teksta 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

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. - α -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 α -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 Polylactic 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., Bērzina-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., Bērzina-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., Bērzina-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., Bērzina-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 paņēmiens. Autori: Z. Irbe, L. Bērzina-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 & BALTTTRIB 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.

IZMANTOTĀ LITERATŪRA

1. M. P. Ginebra, "Cements as bone repair materials," lpp. 271.-308. Planell J. A., Ed. Bone repair biomaterials. - Boca Raton: Woodhead Publishing Limited, 2009. - 478 lpp.
2. L. Qing, "Poly(methyl methacrylate)," lpp. 175-177. Donglu S., Ed. Introduction to Biomaterials. - Beijing: Tsinghua University Press, 2006. - 253 lpp.
3. Huntoon E. Complications related to vertebroplasty and kyphoplasty// Seminars in Pain Medicine. - 2004. - Nr.2. - 233.-236. lpp.
4. Dorozhkin S.V. Calcium Orthophosphate Cements and Concretes// Materials. - 2009. - Nr.2. - 221.-291. lpp.
5. Dorozhkin S.V. Calcium orthophosphate cements for biomedical application// Journal of Materials Science. - 2008. - Nr.43. - 3028.-3057. lpp.
6. Bohner M. New hydraulic cements based on alpha-tricalcium phosphate-calcium sulfate dihydrate mixtures// Biomaterials. - 2004. - Nr.25. - 741.-749. lpp.
7. Ishikawa K. "Calcium phosphate cement," in Bioceramics and their clinical applications, 1st ed., T. Kokubo, Ed. Boca Raton: CRC Press, 2008, lpp. 438-463.
8. O'Hara R. M., Dunne N. J., Orr J. F. et al. Optimisation of the mechanical and handling properties of an injectable calcium phosphate cement// Journal of materials science. Materials in medicine. - 2010. - Nr.21. - 2299.-2305. lpp.
9. Bohner M. Resorbable biomaterials as bone graft substitutes// Materials Today. - 2010. - Nr.13. - 24.-30. lpp.
10. Planell J. A., Ed. Bone repair biomaterials. - Boca Raton: Woodhead Publishing Limited, 2009. - 478 lpp.
11. Dorozhkin S. V. Bioceramics of calcium orthophosphates// Biomaterials. - 2010. - Nr.31. - 1465-1485.lpp.
12. Dorozhkin S. V. Calcium orthophosphates// Journal of Materials Science. - 2007. - Nr.42. - 1061.-1095. lpp.
13. Chow L. C., Eanes E. D., Eds. Octacalcium phosphate. - Basel: Karger Publishing, 2001. - 167 lpp.
14. Šalma-Ancāne K. Kalcija fosfātu sintēzes parametru ietekme uz biokeramikas īpašībām. - Rīga: Rīgas Tehniskā Universitāte, 2011. - 163lpp.
15. C. Moseke C., Gbureck U. Tetracalcium phosphate: Synthesis, properties and biomedical applications// Acta biomaterialia. - 2010. - Nr.6. - 3815.-3823.lpp.

16. Ван Везер Д. Фосфор и его соединения. - Москва: Наука 1962, - 624 lpp.
17. Boanini E., Gazzano M., Bigi A. Ionic substitutions in calcium phosphates synthesized at low temperature// *Acta biomaterialia*. - 2010. - Nr.6. - 1882.-1894. lpp.
18. Shepherd J. H., Shepherd D. V., Best S. M. Substituted hydroxyapatites for bone repair// *Journal of materials science. Materials in medicine*. - 2012. – pieņemts publicēšanai.
19. Driessens F. C., Boltong M. G., De Maeyer E. et al. The Ca/P range of nanoapatitic calcium phosphate cements// *Biomaterials*. - 2002. - Nr.23. - 4011.-4017. lpp. , vol. 23, no. 19, lpp. 4011-7, Oct. 2002.
20. 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. lpp.
21. Xue W., Dahlquist K., Banerjee A. et al. Synthesis and characterization of tricalcium phosphate with Zn and Mg based dopants// *Journal of materials science. Materials in medicine*. - 2008. - Nr.19. - 2669.-2677. lpp.
22. Reid J. W., Tuck L., Sayer M. et al. Synthesis and characterization of single-phase silicon-substituted alpha-tricalcium phosphate// *Biomaterials*. - 2006. - Nr.27. - 2916.-2925. lpp.
23. Bohner M., Luginbu R., Reber C. et al. A physical approach to modify the hydraulic reactivity of α-tricalcium phosphate powder// *Acta Biomaterialia*. - 2009. - Nr.5. - 3524.-3535. lpp.
24. R. G. Carrodeguas R.G., De Aza S. α-Tricalcium phosphate: synthesis, properties and biomedical applications// *Acta biomaterialia*. - 2011. - Nr.7. - 3536.-3546. lpp.
25. Bigi A., E. Boanini, R. Botter, et al. Alpha-tricalcium phosphate hydrolysis to octacalcium phosphate: effect of sodium polyacrylate// *Biomaterials*. - 2002. - Nr.23. - 1849.-1854. lpp.
26. Yang Q., Troczynski T., Liu D.-M. Influence of apatite seeds on the synthesis of calcium phosphate cement// *Biomaterials*. - 2002. - Nr.23. - 2751.-2760. lpp.
27. dos Santos L., De Oliveria L. C., Rigo E. C. et al. Influence of polymeric additives on the mechanical properties of alpha-tricalcium phosphate cement// *Bone*. - 1999. - Nr.25. - 99S.-102S. lpp.
28. dos Santos L., Carrodéguas R. G., Rogero S. O. et al. Alpha-tricalcium phosphate cement: 'in vitro' cytotoxicity// *Biomaterials*. - 2002. - Nr.23. - 2035.-2042. lpp.

29. Ginebra M. P., Driessens F. C. M. et al. Effect of the particle size on the micro and nanostructural features of a calcium phosphate cement: a kinetic analysis// *Biomaterials*. -2004. - Nr.25. - 3453.-3462.lpp.
30. Lee H. S., Kwon S. Y., Seo E. M. et al. Preparation and characterization of alpha-tricalcium phosphate cements incorporated with polyamino acids// *Macromolecular Research*. - 2011. - Nr.19. - 90.-96. lpp.
31. Brunner T. J., Grass R. N., Böhner M. et al. Effect of particle size, crystal phase and crystallinity on the reactivity of tricalcium phosphate cements for bone reconstruction// *Journal of Materials Chemistry*. - 2007. - Nr.17. - 4072.-4078. lpp.
32. Böhner M., Luginbühl R., Reber C. et al. A physical approach to modify the hydraulic reactivity of alpha-tricalcium phosphate powder// *Acta biomaterialia*. - 2009. - Nr.5. - 3524.-3535. lpp.
33. 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. lpp.
34. Maciejewski M., Brunner T. J., Loher S. F. et al. Phase transitions in amorphous calcium phosphates with different Ca/P ratios// *Thermochimica Acta*. - 2008. - Nr.468. - 75.-80. lpp.
35. Döbelin N., Brunner T.J., Stark W.J. et al. Thermal Treatment of Flame-Synthesized Amorphous Tricalcium Phosphate Nanoparticles// *Journal of the American Ceramic Society*. - 2010. - Nr.93. - 3455.-3463. lpp.
36. Carbajal L., Caballero A., Sainz M. A. Design and processing of ZnO doped tricalcium phosphate based materials- Influence of β - α polymorph phase assemblage on microstructural evolution// *Journal of the European Ceramic Society*. - 2012. - Nr.32. - 569.-577. lpp.
37. Enderle R., Götz-Neunhoeffler F., Göbbels M. et al. Influence of magnesium doping on the phase transformation temperature of beta-TCP ceramics examined by Rietveld refinement// *Biomaterials*. - 2005. - Nr.26. - 3379.-3384. lpp.
38. Reid J. W., Fargo K., Hendry J. et al. The influence of trace magnesium content on the phase composition of silicon-stabilized calcium phosphate powders// *Materials Letters*. - 2007. - Nr.61. - 3851.-3854. lpp.
39. Gbureck U., Grolms O., Barralet J. E. et al. Mechanical activation and cement formation of beta-tricalcium phosphate// *Biomaterials*. - 2003. - Nr.24. - 4123.-4131. lpp.

40. Chow L. C., Eanes E. D., Eds. Octacalcium Phosphate. - Basel: S. Karger AG., 2001. - 168 p.
41. Markovic M., Chow L. C. An Octacalcium Phosphate Forming Cement// Journal of research of the National Institute of Standards and Technology. - 2010. - Nr.115. - 257.-265. lpp.
42. Suzuki O. Octacalcium phosphate: osteoconductivity and crystal chemistry// Acta biomaterialia. - 2010. - Nr.6. - 3379.-3387. lpp.
43. Sena M., Yamashita Y., Nakano Y. et al. Octacalcium phosphate-based cement as a pulp-capping agent in rats// Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology. - 2004. - Nr.97. - 749.-755. lpp.
44. Zhang Y., Lu J., Wang J. et al. Synthesis of nanorod and needle-like hydroxyapatite crystal and role of pH adjustment// Journal of Crystal Growth. - 2009. - Nr.311. - 4740.-4746. lpp.
45. Suzuki O., Kamakura S., Katagiri T. et al. Bone formation enhanced by implanted octacalcium phosphate involving conversion into Ca-deficient hydroxyapatite// Biomaterials. - 2006. - Nr.27. - 2671.-2681. lpp.
46. Bigi A., Boanini E., Bracci B. et al. Interaction of acidic poly-amino acids with octacalcium phosphate// Journal of inorganic biochemistry. - 2003. - Nr.95. - 291.-296. lpp.
47. Arellano-Jiménez M. J., García-García R., Reyes-Gasga J. Synthesis and hydrolysis of octacalcium phosphate and its characterization by electron microscopy and X-ray diffraction// Journal of Physics and Chemistry of Solids. - 2009. - Nr.70. - 390.-395.lpp.
48. Boonchom B. Parallelogram-like microparticles of calcium dihydrogen phosphate monohydrate obtained by a rapid precipitation route in aqueous and acetone media// Journal of Alloys and Compounds. - 2009. - Nr.482. - 199.-202. lpp.
49. Liu C., Gai W., Pan S. et al. The exothermal behavior in the hydration process of calcium phosphate cement// Biomaterials. - 2003. - Nr.24. - 2995.-3003. lpp.
50. Liu C., Shen W. Effect of crystal seeding on the hydration of calcium phosphate cement// Journal of materials science. Materials in medicine. - 1997. - Nr.8. - 803.-807. lpp.
51. Chen G., Li W., Yu X. et al. Study of the cohesion of TTCP/DCPA phosphate cement through evolution of cohesion time and remaining percentage// Journal of Materials Science. - 2008. - Nr.44. - 828.-834. lpp.

52. Dorozhkin S. V. Amorphous calcium (ortho)phosphates// *Acta biomaterialia*. - 2010. - Nr.6. - 4457.-4475. lpp.
53. Combes C., Rey C. Amorphous calcium phosphates: synthesis, properties and uses in biomaterials// *Acta biomaterialia*. - 2010. - Nr.6. - 3362.-3378. lpp.
54. Kim S., Ryu H., Shin H. et al. In situ observation of hydroxyapatite nanocrystal formation from amorphous calcium phosphate in calcium-rich solutions// *Materials Chemistry and Physics*. - 2005. - Nr.91. - 500.-506. lpp.
55. Dorozhkin S. V. Biphasic, triphasic and multiphasic calcium orthophosphates// *Acta Biomaterialia*. - 2011. – Nr.8., 963.-977. lpp.
56. Li Y., Wiliana T., Tam K. C. Synthesis of amorphous calcium phosphate using various types of cyclodextrins// *Materials Research Bulletin*. - 2007. - Nr.42. - 820.-827. lpp.
57. Bohner M., Brunner T. J., Stark W. J. Controlling the reactivity of calcium phosphate cements// *Journal of Materials Chemistry*. - 2008. - Nr.18. - 5669.-5675. lpp.
58. Tamimi F., Sheikh Z., Barralet J. Dicalcium phosphate cements: brushite and monetite// *Acta biomaterialia*. - 2012. - Nr.8. - 474.-487. lpp.
59. Lilley K. J., Gbureck U., Wright A. J. et al. Cement from nanocrystalline hydroxyapatite: Effect of calcium phosphate ratio// - 2005. - Nr.6. - 1185.-1190. lpp.
60. Bohner M. Reactivity of calcium phosphate cements// *Journal of Materials Chemistry*. - 2007. - Nr.17., - 3980.-3986. lpp.
61. 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. lpp.
62. Alkhraisat M. H. Mariño F. T., Rodríguez C. R. et al. Combined effect of strontium and pyrophosphate on the properties of brushite cements// *Acta biomaterialia*. - 2008. - Nr.4. - 664.-670. lpp.
63. Bohner M., Merkle H.P., Landuyt P. V. et al. Effect of several additives and their admixtures on the physico-chemical properties of a calcium phosphate cement// *Journal of materials science. Materials in medicine*. - 2000. - Nr.11. - 111.-116. lpp.
64. Marin F. T., Lo E. Advantages of Using Glycolic Acid as a Retardant in a Brushite Forming Cement// *Journal of Biomedical Materials Research*. - 2007. - 571.-579. lpp.
65. Hofmann M. P., Nazhat S. N., Gbureck U. et al. Real-Time Monitoring of the Setting Reaction of Brushite-Forming Cement Using Isothermal Differential Scanning Calorimetry// *Biomaterials*. - 2006. - 360.-364. lpp.

66. Retama J. R., Jerez L. B., Lo E. et al. Beta-tricalcium phosphate release from brushite cement surface// *Journal of Biomedical Materials Research Part A*. - 2007. – Nr. 79. - 6.-8. lpp.
67. Grover L. M., Hofmann M. P., Gbureck U. et al. Frozen delivery of brushite calcium phosphate cements// *Acta biomaterialia*. - 2008. - Nr.4. - 1916.-1923. lpp.
68. Malsy A., Bohner M. Brushite conversion into apatite// *European Cells and Materials*. - 2005. - Nr.10. - 28.-28. lpp.
69. Temizel N., Giriskan G., Tas C. Accelerated transformation of brushite to octacalcium phosphate in new biomineralization media between 36.5°C and 80°C// *Materials Science and Engineering: C*. - 2011. - Nr.31. - 1136.-1143. lpp.
70. Rau J. V., Komlev V. S., Generosi A. et al. In situ time-resolved X-ray diffraction study of octacalcium phosphate transformations under physiological conditions// *Journal of Crystal Growth*. - 2010. - Nr.312. - 2113-2116. lpp.
71. Gbureck U., Barralet J. E., Radu L. et al. Amorphous α -Tricalcium Phosphate: Preparation and Aqueous Setting Reaction// - 2004. - Nr.1132. - 1126.-1132. lpp.
72. Durucan C., Brown W. P. Reactivity of α -tricalcium phosphate// *Journal of Materials Science*. - 2002. - Nr.37. - 963.-969. lpp.
73. Driessens F. C., Boltong M. G., De Maeyer E. et al. Effect of temperature and immersion on the setting of some calcium phosphate cements// *Journal of materials science. Materials in medicine*. - 2000. - Nr.11. - 453.-457. lpp.
74. Camiré C. L., Gbureck U., Hirsiger W. et al. Correlating crystallinity and reactivity in an alpha-tricalcium phosphate// *Biomaterials*. - 2005. - Nr.26. - 2787.-2794. lpp.
75. Bohner M. Hydraulic cement based on calcium phosphate for surgical use. US7670419 - 2010.
76. Hoshikawa A., Fukui N., Fukuda A. et al. Quantitative analysis of the resorption and osteoconduction process of a calcium phosphate cement and its mechanical effect for screw fixation// *Biomaterials*. - 2003. - Nr.24. - 4967.-4975. lpp.
77. Miyamoto Y., Ishikawa K., Takechi M. et al. Histological and compositional evaluations of three types of calcium phosphate cements when implanted in subcutaneous tissue immediately after mixing// *Journal of Biomedical Materials Research*. - 1999. - Nr.48. - 36.-42. lpp.
78. Fernández E., Vlad M. D., Hamcerencu M. et al. Effect of iron on the setting properties of α -TCP bone cements// *Journal of Materials Science*. – 2005. – Nr.40. - 3677.-3682. lpp.

79. Chow L. C., Hirayama S., Takagi S. et al. Diametral tensile strength and compressive strength of a calcium phosphate cement: effect of applied pressure// Journal of biomedical materials research. - 2000. - Nr.53. - 511.-517. lpp.
80. Song Y., Feng Z., Wang T. In situ study on the curing process of calcium phosphate bone cement// Journal of materials science. Materials in medicine. - 2007. - Nr.18. - 1185.-1193. lpp.
81. Khairoun I., Driessens F. C., Boltong M. G. et al. Addition of cohesion promoters to calcium phosphate cements// Biomaterials. - 1999. - Nr.20. - 393.-398. lpp.
82. Ambrosio L., Guarino V., Sanginario V. et al. Injectable calcium-phosphate-based composites for skeletal bone treatments// Biomedical materials. - 2012. - Nr.7. – 1-10. lpp.
83. Hirano M., Takeuchi H. Cement compositions. GB2248232A - 1992.
84. Kuang G.-M., Yau W. P., Lam W. M. et al. An effective approach by a chelate reaction in optimizing the setting process of strontium-incorporated calcium phosphate bone cemen// Journal of biomedical materials research. Part B, Applied biomaterials. - 2012. - Nr.100. - 778.-787. lpp.
85. Fernández E., Sarda S., Hamcerencu M. et all. High-strength apatitic cement by modification with superplasticizers// Biomaterials. - 2005. - Nr.26. - 2289.-2296. lpp.
86. Morejón-Alonso L., Carrodegua R. G., Santos L. A. D. Effects of silica addition on the chemical, mechanical and biological properties of a new β -Tricalcium Phosphate/Tricalcium Silicate Cement// Materials Research. - 2011. - Nr.14. -475.-482. lpp.
87. Zhao J., Tang H., Gu J. et al Evaluation of a Novel Osteoporotic Drug Delivery System In Vitro: Alendronate-loaded Calcium Phosphate Cement// Orthopedics. - 2010. - Nr.33.
88. Qi X., Ye J. Mechanical and rheological properties and injectability of calcium phosphate cement containing poly (lactic-co-glycolic acid) microspheres// Materials Science and Engineering: C. - 2009. - Nr.29. - 1901.-1906. lpp.
89. Pijocha D., Łój D., Ślósarczyk A. Effect of retardants on the heat release during setting of bone cement-type composites// Journal of Achievments in Materials and Manufacturing Engineering. - 2011. - Nr.49. - 204.-209. lpp.
90. Miyamoto Y., Ishikawa K., Takechi M. et al. Non-decay type fast-setting calcium phosphate cement: setting behaviour in calf serum and its tissue response// Biomaterials. - 1996. - Nr.17. - 1429.-1435. lpp.

91. Boudeville P., Serraj S., Leloup D. M. et al. Physical properties and self-setting mechanism of calcium phosphate cements from calcium bis-dihydrogenophosphate monohydrate and calcium oxide// *Journal of materials science. Materials in medicine.* - 1999. - Nr.10. - 99.-109. lpp.
92. Chiang T.-Y., Ho C.-C., Chen D. C.-H. et al. Physicochemical properties and biocompatibility of chitosan oligosaccharide/gelatin/calcium phosphate hybrid cements// *Materials Chemistry and Physics.* - 2010. - Nr.120. - 282.-288. lpp.
93. Alkhraisat M. H., Rueda C., Mariño F. T. et al. The effect of hyaluronic acid on brushite cement cohesion// *Acta biomaterialia.* - 2009. - Nr.5. - 3150.-3156. lpp.
94. Planell J.A. An ultrasonic pulse-echo technique for monitoring the setting of CaSO₄ - based bone cement// *Journal of Dentistry.* - 2003. - Nr.24. - 71.-77. lpp.
95. Bohner M. Design of ceramic-based cements and putties for bone graft substitution// *European cells & materials.* - 2010. - Nr.20. - 1.-12. lpp.
96. Bohner M., Doeblin N., Baroud G. Theoretical and experimental approach to test the cohesion of calcium phosphate pastes// *European cells & materials.* - 2006. - Nr.12. - 26.-35. lpp.
97. Bohner M., Gbureck U., Barralet J. E. Technological issues for the development of more efficient calcium phosphate bone cements: a critical assessment// *Biomaterials.* - 2005. - Nr.26. - 6423.-6429. lpp.
98. Rodenas L.G., Palacios J. M., Apella m. C. et al. Surface properties of various powdered hydroxyapatites// *Journal of Colloid and Interface Science.* - 2005. - Nr.290. - 145.-154. lpp.
99. Gbureck U., Probst J., Thull R. Surface properties of calcium phosphate particles for self setting bone cements// *Biomolecular engineering.* - 2002. - Nr.19. - 51.-55. lpp.
100. Carey L. E., Xu H. H. K., Simon C. G. et al. Premixed rapid-setting calcium phosphate composites for bone repair// *Biomaterials.* - 2005. - Nr.26. - 5002.-5014. lpp.
101. Cherng A., Takagi S., Chow L.C. Effects of hydroxypropyl methylcellulose and other gelling agents on the handling properties of calcium phosphate cement// *Journal of Biomedical Materials Research.* - 1997. - Nr.35. - 273.-277. lpp.
102. Ishikawa K., Miyamoto Y., Kon M. et al. Non-decay type fast-setting calcium phosphate cement: composite with sodium alginate// *Biomaterials.* - 1995. - Nr.16. - 527.-532. lpp.

103. Tamimi F., Kumarasami B., Doillon C. et al. Brushite-collagen composites for bone regeneration// *Acta biomaterialia*. - 2008. - Nr.4. - 1315.-1321. lpp.
104. Montufar E. B., Traykova T., Planell J. et al. Comparison of a low molecular weight and a macromolecular surfactant as foaming agents for injectable self setting hydroxyapatite foams: Polysorbate 80 versus gelatine// *Materials Science and Engineering: C*. - 2011. - Nr.31. - 1498.-1504. lpp.
105. Bigi A., Bracci B., Panzavolta S. Effect of added gelatin on the properties of calcium phosphate cement// *Biomaterials*. - 2004. - Nr.25. - 2893.-2899. lpp.
106. Uygur F., Ulkür E., Pehlivan O. et al. Soft tissue necrosis following using calcium phosphate cement in calcaneal bone cyst: case report// *Archives of orthopaedic and trauma surgery*. - 2008. - Nr.128. - 1397.-1401. lpp.
107. Fellah B. H., Delorme B., Sohier J. et al. Macrophage and osteoblast responses to biphasic calcium phosphate microparticles// *Journal of biomedical materials research. Part A*. - 2010. - Nr.93. - 1588.-1595. lpp.
108. Lange T., Schilling A. F., Peters F. et al. Size dependent induction of proinflammatory cytokines and cytotoxicity of particulate beta-tricalciumphosphate in vitro// *Biomaterials*. - 2011. - Nr.32. - 4067.-4075. lpp.
109. Lange T., Schilling A. F., Peters F. et al. Proinflammatory and osteoclastogenic effects of beta-tricalciumphosphate and hydroxyapatite particles on human mononuclear cells in vitro// *Biomaterials*. - 2009. - Nr.30. - 5312.-5318. lpp.
110. Böhner M., Baroud G. Injectability of calcium phosphate pastes// *Biomaterials*. - 2005. - Nr.26. - 1553.-1563. lpp.
111. Habib M., Baroud G., Galea L. et al Evaluation of the ultrasonication process for injectability of hydraulic calcium phosphate pastes// *Acta biomaterialia*. - 2012. - Nr.8. - 1164.-1168. lpp.
112. Charrière E., Terrazzoni S., Pittet C. et al. Mechanical characterization of brushite and hydroxyapatite cements// *Biomaterials*. - 2001. - Nr.22. - 2937.-2945. lpp.
113. Lee Y.-K., Lim B.-S., Kim C.-W. Mechanical properties of calcium phosphate based dental filling and regeneration materials// *Journal of oral rehabilitation*. - 2003. - Nr.30. - 418.-425. lpp.
114. Xu H. H., Eichmiller F. C., Giuseppetti A. Reinforcement of a self-setting calcium phosphate cement with different fibers// *Journal of biomedical materials research*. - 2000. - Nr.52. - 107.-114. lpp.

115. Barralet J. E., Gaunt T., Wright A. J. et al. Effect of Porosity Reduction by Compaction on Compressive Strength and Microstructure of Calcium Phosphate Cemen// Journal of Biomedical Materials Research. - 2001. - 1.-9. lpp.
116. Point W., Cunningham J. C. Analysis of the diametrical compression test and the applicability to plastically deforming materials// - 2003. - Nr.8. - 3629.-3639. lpp.
117. Gisep A., Wieling R., Böhner M. et al Resorption patterns of calcium-phosphate cements in bone// Journal of biomedical materials research. Part A. - 2003. - Nr.66. - 532.-540. lpp.
118. Apelt D., Theiss F., El-Warrak O. et al. In vivo behavior of three different injectable hydraulic calcium phosphate cements// Biomaterials. -2004. - Nr.25. - 1439.-1451. lpp.
119. Sanzana E. S., Navarro M., Macule F. et al. Of the in vivo behavior of calcium phosphate cements and glasses as bone substitutes// Acta biomaterialia. - 2008. - Nr.4. - 1924.-1933. lpp.
120. Schneider G., Blechschmidt K., Linde D. et al. Bone regeneration with glass ceramic implants and calcium phosphate cements in a rabbit cranial defect model// Journal of materials science. Materials in medicine. - 2010. - Nr.21. - 2853.-2859. lpp.
121. Cavalcanti S. C. S. X. B., Pereira C. L., Mazzonetto R. et al. Histological and histomorphometric analyses of calcium phosphate cement in rabbit calvaria// Journal of cranio-maxillo-facial surgery : official publication of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery. - 2008. - Nr. 36. - 354.-359. lpp.
122. Böhner M., Theiss F., Apelt D. et al. Compositional changes of a dicalcium phosphate dihydrate cement after implantation in sheep// Biomaterials. - 2003. - Nr.24. - 3463.-3474. lpp.
123. Kurashina K., Kurita H., Hirano M. et al. In vivo study of calcium phosphate cements: implantation of an alpha-tricalcium phosphate/dicalcium phosphate dibasic/tetracalcium phosphate monoxide cement paste// Biomaterials. - 1997. - Nr.18. - 539.-543. lpp.
124. Yuan H., Li Y., De Bruijn J. D. et al. Tissue responses of calcium phosphate cement: a study in dogs// Biomaterials. - 2000. - Nr.21. - 1283.-1290. lpp.
125. Mai R., Reinstorf A., Pilling E. et al. Histologic study of incorporation and resorption of a bone cement-collagen composite: an in vivo study in the minipig// Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics. - 2008. - Nr.105. - 9.-14. lpp.

126. Rupprecht S., Merten H.-A., Kessler P. et al. Hydroxyapatite cement (BoneSource™) for repair of critical sized calvarian defects—an experimental study// *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*. - 2003. - Nr.31. - 149.-153. lpp.
127. Grover L. In vitro ageing of brushite calcium phosphate cement// *Biomaterials*. - 2003. - Nr.24. - 4133.-4141. lpp.
128. Grover L. M., Gbureck U., Wright A. J. et al. Biologically mediated resorption of brushite cement in vitro// *Biomaterials*. - 2006. - Nr .27. - 2178.-2185. lpp.
129. Miyatake N., Kishimoto K. N., Anada T. et al. Effect of partial hydrolysis of octacalcium phosphate on its osteoconductive characteristics// *Biomaterials*. - 2009. - Nr.30. - 1005.-1014. lpp.
130. Verron E., Khairoun I., Guicheux J. et al. Calcium phosphate biomaterials as bone drug delivery systems: a review// *Drug discovery today*. - 2010. - Nr.15. - 547.-552. lpp.
131. Ginebra M.-P., Traykova T., Planell J. Calcium phosphate cements: competitive drug carriers for the musculoskeletal system?// *Biomaterials*. - 2006. - Nr.27. - 2171.-2177. lpp.
132. Ginebra M. P., Traykova T., Planell J. Calcium phosphate cements as bone drug delivery systems: a review// *Journal of controlled release: official journal of the Controlled Release Society*. - 2006. - Nr.113. - 102.-110. lpp.
133. Habraken W. J. E. M., Wolke J. G. C., Jansen J. Ceramic composites as matrices and scaffolds for drug delivery in tissue engineering// *Advanced drug delivery reviews*. - 2007. Nr.59. - 234.-248. lpp.
134. Hofmann M. P., Mohammed R., Perrie Y. et al. High-strength resorbable brushite bone cement with controlled drug-releasing capabilities// *Acta biomaterialia*. - 2009. - Nr.5. - 43.-9. lpp.
135. Ruhé P. Q., Boerman O. C., Russel F. G. M. et al. Controlled release of rhBMP-2 loaded poly(dl-lactic-co-glycolic acid)/calcium phosphate cement composites in vivo// *Journal of controlled release: official journal of the Controlled Release Society*. - 2005. Nr. 106. - 162.-171. lpp.
136. Girod Fullana S., Ternet H., Freche M. et al. Controlled release properties and final macroporosity of a pectin microspheres-calcium phosphate composite bone cement// *Acta biomaterialia*. - 2010. - Nr.6. - 2294.-2300. lpp.

137. Schnieders J., Gbureck U., Thull R. et al. Controlled release of gentamicin from calcium phosphate-poly(lactic acid-co-glycolic acid) composite bone cement// Biomaterials. - 2006. - Nr.27. - 4239.-4249. lpp.
138. Habraken W. J. E. M., Zhang Z., Wolke J.G.C. et al. Introduction of enzymatically degradable poly(trimethylene carbonate) microspheres into an injectable calcium phosphate cement// Biomaterials. - 2008. Nr.29. - 2464.-2476. lpp.
139. van de Belt H., Neut D., Uges D. R. et al. Surface roughness, porosity and wettability of gentamicin-loaded bone cements and their antibiotic release// Biomaterials. - 2000. - Nr.21. - 1981.-1987. lpp.
140. Link D. P., Van den Dolder J., Jurgens W. J. F. M. et al. Mechanical evaluation of implanted calcium phosphate cement incorporated with PLGA microparticles// Biomaterials. - 2006. Nr.27. - 4941.-4947. lpp.
141. Stryker: Stryker BoneSource Classic / Internets. - <http://www.stryker.com/en-us/products/Craniomaxillofacial/Biomaterials/BoneSourceClassic/index.htm>
142. Van Lieshout E. M. M., Van Kralingen G. H., El-Massoudi Y. et al. Microstructure and biomechanical characteristics of bone substitutes for trauma and orthopaedic surgery// BMC musculoskeletal disorders. - 2011. - Nr.12. – 1.-34. lpp.
143. Stryker: BoneSource BVF Osteoconductive HA Bone Paste / - Internets. http://www.stryker.com/en-us/GSDAMRetirement/index.htmstellent/groups/public/documents/web_prod/023526.pdf
144. Stryker: Stryker HydroSet / - Internets. <http://www.stryker.com/en-us/products/Craniomaxillofacial/Biomaterials/HydroSet/index.htm>
145. Stryker: HydroSet Injectable HA Bone Substitute / - Internets. http://www.osteosynthesis.stryker.com/medias/pdf/hydroset_brochure_9007900b1008.pdf
146. Synthes International: Norian SRS / - Internets. http://www.synthes.com/sites/intl/Products/Biomaterials/Trauma/Pages/Norian_SRS.aspx
147. Gómez E., Martín M., Arias J. et al. Clinical applications of Norian SRS (calcium phosphate cement) in craniofacial reconstruction in children: Our experience at Hospital La Paz since 2001// Journal of Oral and Maxillofacial Surgery. - 2005. - Nr.63. - 8.-14. lpp.

148. Synthes: Handling guide for Norian SRS / - Internets.
www.synthes.com/MediaBin/International%20DATA/036.000.600.pdf
149. Synthes: chronOS Inject / - Internets.
<http://www.synthes.com/sites/intl/Products/Biomaterials/Trauma/Pages/chronOS-Inject.aspx>
150. Synthes: chronOS Inject. Synthetic Bone Substitute - Injectable, Osteoconductive, Resorbable. Technique Guide / - Internets.
<http://www.synthes.com/MediaBin/International%20DATA/036.000.794.pdf>
151. Tenkimed: Cementek / - Internets.
<http://www.teknimed.com/en/pageLibre00010905.html>
152. Biomet: Calcibon / - Internets. <http://fr.biomet.be/befr-medical/befr-biomaterials/befr-calcibon>
153. Biomet: Mimix® and Mimix® QS / - Internets.
<http://www.biometmicrofixation.com/product.php?item=24&cat=9>
154. VitalOs: VitalOs cement / - Internets. <http://vitalos.com>
155. Martínez I.M., Velásquez P.A., De Aza P.N. Synthesis and stability of α -tricalcium phosphate doped with dicalcium silicate in the system $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2\text{-Ca}_2\text{SiO}_4$ // Materials Characterization. – 2010. - Nr.63.- 761.-767. lpp.
156. Saint-Jean S.J., Camiré C.L., Nevsten P. et al. Study of the reactivity and in vitro bioactivity of Sr-substituted alpha-TCP cements// Journal of materials science. Materials in medicine. - 2005. - Nr.16. - 993.-1001. lpp.
157. Daunert S. “Buffer solutions,” lpp. 251.-261. Skoog D.A., West, D.M., Holler F.J. Crouch S.R., Eds. Fundamentals of Analytical Chemistry, 2006, - 1176 lpp.
158. Wongpoowarak W., Faroongsarng D., Worakul N. et al. Numerical Computation of pH and Buffer Capacity in Complex Mixtures of Acids , Bases and Ampholytes// Silpakorn University Science and Technology Journal. - 2012. Nr.6. - 20.-29. lpp.
159. Gautier H., Chamblain V., Weiss P. et al. In vitro characterisation of calcium phosphate biomaterials loaded with lidocaine hydrochloride and morphine hydrochloride// Journal of materials science. Materials in medicine. - 2010. - Nr.21. - 3141.-3150. lpp.
160. Journal I. Influence of pH on lidocaine penetration through human and hairless mouse skin in vitro// Pharmaceutical Research. - 1991. - Nr.71. - 167.-173. lpp.
161. Padula C., Nicoli S., Colombo P. et al. Single-layer transdermal film containing lidocaine: modulation of drug release// European journal of pharmaceutics and

- biopharmaceutics: official journal of Arbeitsgemeinschaft für Pharmazeutische Verfahrenstechnik e.V. - 2007. - Nr.66. - 422.-428. lpp.
162. Padula C., Colombo G., Nicoli S. et al. Bioadhesive film for the transdermal delivery of lidocaine: in vitro and in vivo behavior// Journal of controlled release: official journal of the Controlled Release Society. - 2003. - Nr.88. - 277.-285. lpp.
 163. Holgado M., Arias J.L., Cózar M.J. et al. Synthesis of lidocaine-loaded PLGA microparticles by flow focusing. Effects on drug loading and release properties// International journal of pharmaceutics. - 2008. - Nr.358. - 27.-35. lpp.
 164. Loca D., Locs J., Gulbis J. et al. Lidocaine loaded Ca/P scaffolds for bone regeneration and local drug delivery// Advanced Materials Research. - 2011. - Nr.222. - 289.-292. lpp.
 165. Gonda Y., Ioku K., Shibata Y. et al. Stimulatory effect of hydrothermally synthesized biodegradable hydroxyapatite granules on osteogenesis and direct association with osteoclasts// Biomaterials. - 2009. - Nr.20. - 4390.-4400. lpp.