

BIOAKTÍV KALCIUMTARTALMÚ GÉL- ÉS KERÁMIARENDSZEREK

DOKTORI ÉRTEKEZÉS TÉZISEI

MEISZTERICS ANIKÓ

DR. SINKÓ KATALIN
ELTE KÉMIA INTÉZET; EGYETEMI DOCENS, PHD. HABIL.

DR. ROSTA LÁSZLÓ
MTA SZFKI NSO; OSZTÁLYVEZETŐ, CSC



Eötvös Loránd Tudományegyetem
Természettudományi Kar
KÉMIA DOKTORI ISKOLA

SZINTETIKUS KÉMIA, ANYAGTUDOMÁNY, BIOMOLEKULÁRIS KÉMIA PROGRAM

*"Amikor az emberek elhatározzák, hogy szembenéznek egy problémával, olyankor valójában rádöbbennek, hogy sokkal többre képesek, mint hitték."
(Paolo Coelho)*

Bevezetés

Az emberi szervezetben különböző károsodások (pl.: közlekedési balesetek, csonttráák, stb.) során bekövetkező csonthiányok orvoslásában egyre nagyobb igény mutatkozik mesterséges implantátumok (fémek, fémötvözetek, polimerek és különböző technológiával készült bioüvegek és biokerámiák) alkalmazására. A mesterségesen előállított implantátum alapanyagok kutatásai közül napjainkban egyre inkább kiemelkednek a bioüvegek és biokerámiák szintézisével és szerkezetvizsgálatával foglalkozó tanulmányok. A növekvő figyelmet a természetes csontéhoz hasonló összetételűeknek, porozitásuknak és kiemelkedő bioaktivitásuknak köszönhetik. A bioüvegek és biokerámiák előállítását a kezdetekben hagyományos olvasztásos technológiával valósították meg, de az utóbbi évtizedek során egyre nagyobb hangsúlyt fektetnek más módszerek (többnyire oldat technikán alapuló eljárások) kifejlesztésére is. Oldattechnikán alapuló technológiákkal kedvezőbb tulajdonságok (pl.: pontosan kontrollált összetétel, nagy tisztaság, homogenitás stb.) érhetők el. Az egyik legelterjedtebb oldatból kiinduló eljárás a szol-gél módszer. Széles körű alkalmazása leginkább annak köszönhető, hogy a kialakuló szerkezet már molekuláris szinten alakítható, irányítható. A biológiai alkalmazás szempontjából a módszer igen fontos előnye a kontrollált, csont szerkezetéhez hasonló porozitás kialakíthatósága, valamint a természetes csontban is előforduló ionok (OH^- , CO_3^{2-}) beépíthetősége a szerkezetbe. Mindezek növelik a bioaktivitását az implantátumoknak, vagyis az összenövését a természetes szövetekkel.

A legtöbb bioaktív üveg és kerámia alapját egy szilikáttérháló képezi, köszönhetően a szilikátok testnedvekben lejátszódó lassú és csekély oldhatóságának. A szilikátüvegek többnyire amorf anyagok csekély mennyiségű kristályos fázissal. A térhálómódosító ionok (pl.: Ca^{2+}) jelenlétének következtében egy rendezetlen szerkezet alakul ki, amely a kerámiák erős bioaktivitását eredményezi nedves biológiai környezetben. A szilikátkerámiák felületén lejátszódó ioncsere ($\text{Ca}^{2+} \leftrightarrow \text{H}^+$) következtében kialakul egy szilíciumban dús hidrogél réteg sok Si-OH csoporttal. Ez a hidrogél réteg katalizálja a hidroxapatit kiépülését a szilikátkerámia felületén, mely biztosítja a jó kapcsolatot az élő szövetekkel. A kalcium-szilikát kerámiák kedvező bioaktivitását kihasználva a szilikátkerámiák hosszú távú implantátumokként vehetők számításba.

Célkitűzés

A munkám célkitűzése kalciumtartalmú gél- és kerámiarendszerek előállítása volt. A szilikát rendszerek előállítását és szerkezetvizsgálatát orvosbiológiai jelentőségük motiválta. Olyan gél, majd kerámia anyagok kialakítása volt a feladat, amelyek összetételük, szerkezetük, valamint mechanikai tulajdonságaik révén alkalmasak implantátumként való felhasználásra. A jelenleg alkalmazott biokompatibilis anyagok hátránya legtöbbször a nem megfelelő szilárdság, és ez „vázanyagként” rosszabb kompatibilitású fémek alkalmazását teszi szükségessé (pl.: acél, titán, platina, stb.). A gél- és kerámiarendszerek szintézisére az oldattechnikán alapuló szol-gél módszer szolgált.

A kutatás során vizsgáltuk a kémiai összetétel (Ca / Si, illetve Si / P arány, katalizátor koncentráció), a katalizátorok (ecetsav; salétromsav; foszforsav és ammónia), az oldószer, a felületaktív anyagok és a szemcseméret hatását a szerkezetre és a kerámatömbök oldhatóságára, mechanikai tulajdonságaira.

Alkalmazott módszerek

A keletkezett anyagok kötésrendszerét FTIR, szilárd NMR spektroszkópiával (^{29}Si , ^{31}P MAS NMR) vizsgáltuk, szupramolekuláris szerkezetét pedig szóráson alapuló technikákkal (SAXS, SANS, USAXS, WAXS), valamint XRD-vel. A hőkezelés során lejátszódó, tömegvesztéssel járó folyamatok követését, a hőmérséklet-tartományok meghatározását termoanalitikai mérések biztosították. A kerámiaporok szemcseméretének meghatározására SEM, valamint DLS mérések szolgáltak. A kerámatömbök keménységét Vickers-adatok jellemezték. A kerámiaporok és -tömbök sűrűségét piknométerrel lehetett meghatározni, és SEM felvételekkel szemléltetni. Orvosbiológiai szempontból fontos oldhatóságot mind desztillált vízben, mind szimulált testfolyadékban (SBF-ben) ellenőriztük. A kerámatömbök áztatását követően a desztillált vízbe kioldódó elemek analízisére TXRF mérések szolgáltak.

Tézisek

1. Jelen kutatás célkitűzése kalciumtartalmú gél- és kerámiarendszerek előállítása volt. A gél- és kerámiarendszerek szintézisére egy új, oldattechnikán alapuló módszert fejlesztettünk ki a szol-gél módszer paramétereinek (Ca / Si, illetve Si / P arány; katalizátor típusa és koncentrációja; hőmérséklet) alkalmas megválasztásával. Az oldattechnikából eredően nagyon sok paramétert lehet változtatni, így nagyon sok eszköz áll rendelkezésre a

szerkezetet, és ebből fakadóan a tulajdonságok kontrollálására, irányítására. A szintézisek során felhasznált analitikai tisztaságú reagenseknek és az oldattechnikának köszönhetően sokkal nagyobb tisztaság és homogenitás érhető el, mint a hagyományos olvasztásos technikákkal. A szerkezeti kontroll mellett a szol-gél technika fontos előnye még az alacsonyabb hőmérsékletű előállítási út, a kisebb energiaigény; a kidolgozott eljárásunkban ez 700 °C az olvasztásos technikával szemben, ahol ~1400 °C. Orvosbiológiai alkalmazás szempontjából fontos előnye a szol-gél előállításoknak, hogy könnyen képezhetők ily módon porózus szerkezetek, és egyszerűen beépíthetők a természetes csontban is megtalálható karbonát- és hidroxidionok, melyek növelik a kerámiatömbök bioaktivitását. Az újonnan kialakított módszerrel lehetőség nyílt kis szemcseméretű (< 100 nm) kerámiapороk előállítására is, amelyek nagymértékben megkönnyítik a kerámiatömbök szinterelhetőségét, javítják mechanikai tulajdonságaikat.

2. Meghatároztuk az új szol-gél módszer segítségével különböző katalizátorokkal szintetizált gél- és kerámiarendszerek kötésrendszerét (FTIR, MAS NMR – Ca-O-Si kötések), kristályfázisait (WAXS, XRD – β -Ca₂SiO₄), a szinterelés optimális körülményeit (TA, IR, XRD – 700 °C, 25-40 t/cm²) és a szükséges segédanyagokat (ecetsavas közegben – TEOS; ammóniás katalízisnél – vizes nedvesítés). Vizsgáltuk az orvosbiológiai szempontból fontos tulajdonságokat (pl.: Vickers keménység – >200 HV, oldhatóság – 2-3%).
3. Az ecetsavas katalizátor egy porózusabb, kis mechanikai szilárdságú tömbkerámiát eredményezett, míg bázisos közegből szintén porózus, de jó mechanikai tulajdonságokkal és csekély oldhatósággal jellemezhető tömbkerámiák szinterelhetők. Az ammóniás katalízis eredményezte a legjobb mechanikai tulajdonsággal (230-260 HV), porozitással (SEM) és legkisebb oldhatósággal (1-3% tömegveszteség) jellemezhető kerámiatömböket. A kalcium-szilikát tömbök esetében az elhanyagolható mértékű tömegveszteség a felületen lejátszódó ioncsere (Ca²⁺ ↔ H⁺) következménye. A szimulált testfolyadékban, SBF-oldatban történő áztatás után minden kalcium-szilikát minta felületén foszfátcsoportot, valamint kismértékű karbonátosodást és hidratációt lehetett kimutatni. A tömbkerámiák és az SBF-oldat között lejátszó ioncsere (Ca²⁺ ↔ H⁺) hatására a felületen egy szilíciumban dús hidrogél réteg alakul ki sok Si-OH csoporttal. A kialakuló hidrogél réteg katalizálja a foszfátcsoportok SBF-oldatból történő adszorpcióját, és egy hidroxipatit-szerű réteg kiépülését. A hidroxipatit réteg biztosítja a jó kapcsolatot az élő szövetekkel, növelve a kerámiák bioaktivitását.

4. A szerkezeti meghatározásokon túl, sikerült azonosítani a Ca-O-Si kötések különböző rendszerek FTIR spektrumában: 890 cm^{-1} -nél a wollasztonitban; 930 cm^{-1} -nél a β -dikalcium-szilikátnál; 965 cm^{-1} dikalcium-szilikát-hidrát esetén, és $920\text{-}930\text{ cm}^{-1}$ között amorf kalcium-szilikátok IR felvételén. Az amorf kalcium-szilikát minták Si-O-Ca kötéseinek azonosítására kidolgoztam egy módszert, mely a minták részleges oldásán és újrakristályosításán alapult. Az FTIR méréseket XRD adatokkal is alátámasztottuk.

5. Az XRD és NMR adatok összevetésével igazoltuk, hogy a $-71 - -72\text{ ppm}$ -nél megjelenő és Q^0 egységek jelenlétéhez köthető Si MAS NMR jel a β -dikalcium-szilikát kristályos fázis kialakulásából ered. Szintén diffraktogramok segítségével tudtuk azonosítani a -9 ppm -es P MAS NMR csúcsot, mely $\beta\text{-Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$ -hoz rendelhető, és a -11 ppm -es csúcsot, a $\gamma\text{-Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$ módosulat jelét. Igazoltuk a $\delta\text{-Ca}(\text{PO}_3)_2$ és a metafoszfátokra jellemző széles csúcsot ($-25,5\text{ ppm} - Q^2$), valamint a -33 ppm -nél detektált diffúz csúcsot, mely a $2\text{Ca}_2\text{SiO}_4\cdot\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ fázisban megtalálható Si-O-P kötéshez kapcsolható.

Publikációs Jegyzék

Referált folyóirat cikk:

1. **A. Meiszterics**, K. Sinkó: Sol-gel derived calcium silicate ceramics; *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 2008. 319: 143-148.
2. K. Sinkó, **A. Meiszterics**, L. Rosta: Comparative study of calcium silicate bulk systems produced by different methods; *Progress in Colloid and Polymer Science*, 2008. 135: 130–138.
3. **A. Meiszterics**, L. Rosta, H. Peterlik, J. Rohonczy, S. Kubuki, P. Henits, K. Sinkó: Structural characterization of gel-derived calcium silicate systems; *The Journal of Physical Chemistry A*, 2010, 114: 10403–10411.

Könyvfejezet:

K. Sinkó, **A. Meiszterics**: Chapter “Application of the sol-gel process in the preparation of bioceramics” in „Bioceramics: Properties, Preparations and Applications” edited by W. Kossler, J. Fuchs; Nova Science Publisher, ISBN 978-1-60741-056-0, NY (2009)

Egyéb publikáció:

1. K. Sinkó, **A. Meiszterics**, U. Vainio, C. Baecht: “Nanostructure of gel-derived calcium silicate biomaterials” Annual Report, Hasylab 713-714. 2007.
2. K. Sinkó, **A. Meiszterics**, U. Vainio: „Nanostructure of Gel-Derived Calcium Silicate Phosphate and Aluminum Oxide Biomaterials” Annual Report, DESY 128-129. 2008.
3. K. Sinkó, **A. Meiszterics**, U. Vainio: „Nanostructure of Gel-Derived Calcium Silicate Calcium Silicate Phosphate Biomaterials” Annual Report, DESY 87-89. 2009.
4. K. Sinkó, **A. Meiszterics**, U. Vainio “SAXS, WAXS structure investigation of gel-derived calcium silicate and calcium silicate phosphate biomaterials” Annual Report, Hasylab 654-655. 2010.

Konferencia részvétel:

- 1. A. Meiszterics, K. Sinkó:** „Calcium silicate bioceramics” 20th Conference of the European Colloid and Interface Society, (2006) Budapest
- 2. A. Meiszterics, K. Sinkó:** „Comparative study of calcium silicate bulk systems produced by different methods” 9th Conference on Colloid Chemistry “Colloids for Nano- and Biotechnology”, (2007) Siófok
- 3. Meiszterics A.:** „Szoll-gél úton szintetizált bioaktív kalcium-szilikát kerámiák” ELTE, Kémiai Doktori Iskola (2009) Budapest
- 4. A. Meiszterics, L. Rosta, U. Vainio, K. Sinkó:** „Sintering behavior of calcium silicate ceramics” 20th General Meeting of the International Mineralogical Association, (2010) Budapest
- 5. A. Meiszterics, L. Rosta, U. Vainio, K. Sinkó:** „Sol-gel derived bioactive calcium silicate systems” 7th International Conference on Inorganic Materials, (2010) Biarritz

