

Mechanics, material science, industrial engineering and management  
Mechanika, medžiagų inžinerija, pramonės inžinerija ir vadyba

SINTETINIŲ KAULO PAKAITALŲ SAVYBIŲ TYRIMAS

Lech VOINIČ, Andžela ŠEŠOK\*, Rimantas STONKUS , Nikolaj ŠEŠOK

*Vilniaus Gedimino technikos universitetas, Vilnius, Lietuva*

Gauta 2020 m. gruodžio 17 d.; priimta 2021 m. sausio 20 d.

**Santrauka.** Straipsnyje lyginamos skirtingos kaulų pakaitalų medžiagos – biokeramika (hidroksiapatitas, HA; trikalcio fosfatas, CaP) ir polimeras (polilaktidas, PLA). Nustatoma, kuris iš pakaitalų yra mechaniškai panašus į natūralų kaulą. Tyrimams naudota universali tempimo, gniuždymo mašina „Mecmesin MultiTest 2.5-i“. Tiriamų medžiagų savybėms nustatyti atlikti gniuždymo ir kietumo bandymai. Atlikti lyginamieji bandymai su tris savaites fiziologiniame tirpale mirkytais HA, CaP, PLA bandiniais ir natūraliu kiaulės kaulu. Nustatyta, kad 3D spausdintuvu pagamintų PLA bandinių mechaninės savybės yra panašios į natūralaus kaulo. Fiziologiniame tirpale jo savybės nesikeičia ir jis tirpsta ne taip greitai, lyginant su trikalcio fosfatu.

**Reikšminiai žodžiai:** sintetiniai kaulo pakaitalai, polilaktidas (PLA), trikalcio fosfatas (CaP), hidroksiapatitas (HA).

### Įvadas

Įvykus nelaimingam atsitikimui, po tam tikrų ligos pasekmių, atrofijos (kramtomosios apkrovos nebuvimo) ar deformacijų žmogui gali prireikti kaulų augmentacijos (priauginimo). Kaulų augmentacija taikoma tiek chirurgijoje, tiek odontologijoje. Donorų kaulai arba metaliniai implantai turi tam tikrų trūkumų. Pavyzdžiui, ilgas implanto parinkimo laikas, ribotos galimybės, sudėtingas gamybos procesas, kaina, pakartotinės operacijos būtinybė, norint išimti seną implantą. Sintetiniai kaulų pakaitalai leidžia lengviau ir greičiau atlikti augmentacijos operaciją išvengiant šalutinių poveikių.

Žmogaus kaulas turi tokių ypatybių, kaip didelis patvarumas, mažas lankstumas, gebėjimas atkurti kaulą bei prisitaikyti prie besikeičiančių sąlygų. Tokių pat savybių turi turėti ir sintetiniai kaulų pakaitalai (Horowitz et al., 2010). Sintetinis kaulo pakaitalas skirtas kaulo ertmėms užpildyti arba kaulo kiekiui padidinti. Tai pagalbinė gydymo priemonė. Jis gali būti naudojamas, praradus kaulo audinį (lūžis, pseudoartrozė, osteotomija, artroplastinis atitaisymas), žandikaulio ir veido chirurgijoje, dantų chirurgijoje.

Siekiant rasti optimalią kaulo pakaitalų priauginimo medžiagą, reikia rinktis medžiagas, turinčias panašių savybių į žmogaus kaulą (Horowitz et al., 2010). Medžiaga turi būti lengvai paruošiama operacijai, lengvai naudojama augmentacijos metu, turi turėti gerą biosuderinamumą, būti nebrangi, be jokių šalutinių poveikių žmogui. Šiems rezul-

tatams įgyvendinti puikiai tinka kaulo pakaitalų spausdinimas 3D spausdintuvu. Modeliavimo programa galime greitai ir tiksliai modeliuoti norimus kaulų fragmentus, naudoti pigesnes medžiagas.

Pastaraisiais metais tarp įvairių technologijų variantų, 3D kaulų audinių spausdinimas sparčiai populiarėja. Ši technologija leidžia kontroliuoti ir pagaminti norimos formos, cheminės sudėties ir poringumo kaulą (1 pav.). Kaukolės, žandikaulio, veido kaulų defektai šiuo metu yra rekonstruojami naudojant kompiuterinius projektavimo ir



1 paveikslas. 3D spausdintuvu atspausdintas kaukolės implantas (Kooser, 2013)

Figure 1. 3D printed skull implant (Kooser, 2013)

\*Autorius susirašinėti. El. paštas [andzela.sesok@vilniustech.lt](mailto:andzela.sesok@vilniustech.lt)

gamybos procesus. Sukurta nauja skaitmeninė medicinos pagalbos sistema leidžia pagal individualų užsakymą pagaminti karkasus, formas, kad būtų galima taisyti kaukolės, žandikaulio, veido, rankų kojų ir kt. kaulų defektus, naudojant trimatį kompiuterinį tomografinį (CT) vaizdą ir greitojo prototipo metodą (Xu et al., 2010).

Sintetiniai kaulų implantai, atspausdinami su 3D spausdintuvu, yra revoliucija biomedicinoje. Didžiausias privalumas tas, jog implantai pagaminami labai greitai, išlaidos mažesnės, operacija atliekama greičiau ir pacientui nereikia ilgai laukti operacijos (Kooser, 2014).

Nacionalinis kinų nanotechnologijos centras 2014 m. kartu su chirurgais atliko kompiuterine tomografija modeliuotų sintetinių kaulo pakaitalų priauginimo prie gyvo kaulo tyrimą. Šiam tyrimui buvo naudotas ožkos kojos kaulas. Tyrimo tikslas – atrasti naujus kaulo pakaitalus, kurie galėtų visiškai pakeisti natūralius tol, kol jie ataug. Eksperimentiniame tyrime naudojamas hidroksiapatito ir PCL poliesterio (angl. *Polycaprolactone*) mišinys, sintetinis kalcio druskų mišinys – kalcio sulfatas, kalcio fosfatas, hidroksiapatito ir trikalcio fosfato mišinys. Pakaitalai buvo lyginami implantuojant juos į ožkos kaulą, prieš tai pašalinus natūralaus kaulo fragmentą (Xu et al., 2014). Sintetinis kaulo fragmentas, pagamintas pasitelkus 3D spausdintuvą, kompiuterinio tomografo ir modeliavimo programą, tiksliai atitiko trūkstantį kaulo dalį. Tyrimuose nustatyta, kad bet kuriuo atveju tiriami kaulo pakaitalai stimuliuoja greitesnę kaulo regeneraciją, tačiau sintetinio kalcio druskų pakaitalo priaugimas vyko greičiau.

Mokslininkų iš Niujorko medicinos mokyklos atlikti tyrimai patvirtina, kad chemiškai padengti keramikos implantai sėkmingai stimuliuoja trūkstantį kaulų augimą, tuo pat metu palaipsniui ištirpsta (Tovar et al., 2018). Svarbus keraminių kaulų pakaitalų bruožas – jie pagaminti iš beta trikalcio fosfato, kurio sudėtyje yra tų pačių cheminių medžiagų, kurios randamos natūraliuose kauluose, todėl implantai yra rezorbuojami (Tovar et al., 2018). Įrodyta, kad hidroksilapatitas ir trikalcio fosfatas yra osteokonduktyviniai, t. y. sudaro sąlygas kaului gyti, augti. Tai biosuderinamos medžiagos.

PLA plastikas jau seniai buvo pritraukęs mokslininkų dėmesį kaip galimas preparatas biomedicinoje. 1993 m. atlikto eksperimento metu buvo įrodytas PLA plastiko veiksmingumas kaulų priauginimo srityje, naudojant laboratorines peles (Miyamoto et al., 1993). PLA yra veiksmingas ir saugus, skirtas naudoti galvos, kaklo ir veido platinės chirurgijos srityse (Moe ir Weisman, 2001).

Pagrindinis šio darbo tikslas – nustatius tinkamą tyrimo metodiką, palyginti biokeramikos, PLA ir natūralaus kaulo savybes. Iškeliami hipotezė, kad 3D spausdintuvu gaminami kaulų pakaitalai iš PLA turi geresnes mechanines savybes, lyginant su biokeramika (HA, CaP, HA ir CaP mišinys).

## 1. Medžiagos ir metodai

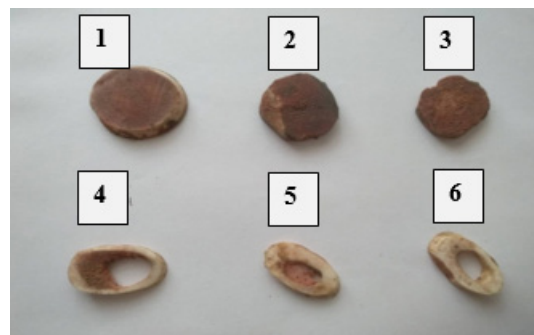
Tyrimui atlikti buvo pasirinkti skirtingi bandiniai. Visi bandiniai buvo pagaminti vienodos formos – 24 mm skersmens ir 5 mm aukščio diskai. Naudojamos medžiagos:

- 1) PLA bandiniai, 3 vnt., be porų (atspausdinti 3D spausdintuvu *Prusa 3D VILNIUS TECH* Biomechanikos inžinerijos katedros laboratorijoje);
- 2) CaP bandiniai, 3 vnt., be porų, pagaminti pagal užsakymą „Plasma Biotall Limited“ įmonėje (Didž. Britanija);
- 3) HA bandiniai, 3 vnt., be porų, pagaminti „Plasma Biotall Limited“;
- 4) HA/CaP kompozito bandiniai, 3 vnt. Tai 60 % HA ir 40 % CaP mišinys, pagamintas taip pat „Plasma Biotall Limited“ pagal užsakymą;
- 5) skirtingi kiaulės kaulų fragmentai, 6 vnt. (2 pav.).

Eksperimentiniam tyrimui atlikti buvo naudojama tempimo, gniuždymo mašina *Mecmesin MultiTest 2.5-i* (VILNIUS TECH Mechanikos fakultetas). Apkrovos greitis – 1 mm/min. Naudojama matavimo celė: *Mecmesin ILC-S 1000 N*. Dvi gniuždymo plokštės sukalibruojamos taip, kad jos būtų išsidėsčiusios lygiagrečiai viena kitos atžvilgiu. Bandiniai dedami cilindro formos gniuždymo plokščių ašį centre.

Mechaninėms savybėms palyginti tyrimai buvo pakartojami ir su fiziologiniame 9 mg/ml natrio chlorido tirpale tris savaites mirkymais bandiniais. Šio bandymo metu nustatoma, kaip greitai tiriamų bandinių mechaninės savybės keistųsi, jeigu jie būtų naudojami žmogaus organizme. Natrio chlorido tirpalas naudojamas organizmo terpei imituoti.

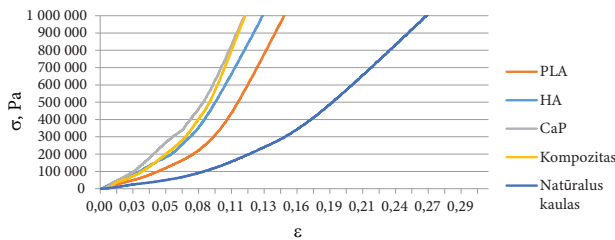
Tyrimai atliekami šia tvarka: 1) atliekamas gniuždymo eksperimentas su visais bandiniais; 2) mirkymų fiziologiniame tirpale bandinių (HA, CaP ir PLA) gniuždymo testas; 3) bandinių kietumo tyrimas rutuliuko įspaudimo metodu.



2 paveikslas. Kiaulės kaulo bandiniai: 1–3 – šlaunikaulio fragmentai; 4–6 – šonkaulių fragmentai  
Figure 2. Pig bone samples: 1–3 – femoral fragments; 4–6 – rib fragments

## 2. Rezultatai

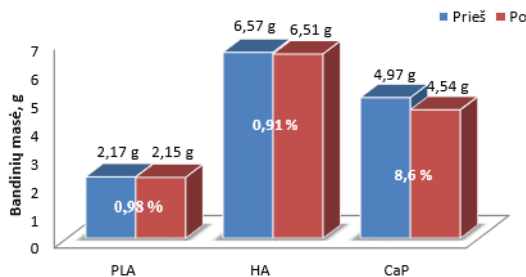
Nustatę vidutines gniuždymo bandymų reikšmes ir apskaičiavę santykinės deformacijos ir įtempius, rezultatus pateikiame grafiškai (3 pav.).



3 paveikslas. Įtempių ir santykinų deformacijų grafikas  
Figure 3. Stress/strain graphs

Apskaičiuotas bandinių tampumo modulis ir nustatyta, kad PLA tampumo modulis (73,1 GPa) yra artimiausias kaulo tampumo moduliui (38,96 GPa). Biokeramikos tampumo modulis yra apie 100 GPa.

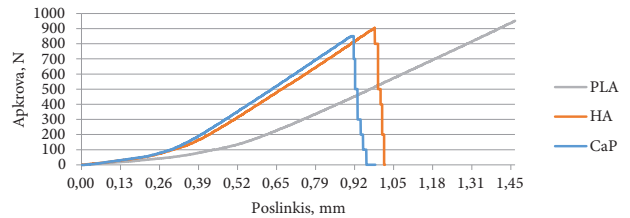
Žinoma, jog visos tiriamos medžiagos – CaP (Tovar et al., 2018), hidroksiapatitas (Nilson et al., 2004) ir PLA (Saitoh et al., 1994) – yra biorezorbuojančios medžiagos. Mirkant tris savaites fiziologiniame tirpale biokeramiką ir PLA, buvo stebima, kaip tai paveiks bandinius. Prieš ir po mirkymo buvo matuota mėginių masė. Po mirkymo didžiausią masės skirtumą turėjo trikalcefosfatas – 8,6 %. Hidroksiapatito ir PLA skirtumas buvo panašus – apie 1 % (4 pav.). Remiantis šiais rezultatais galima drąsiai teigti, jog labiausiai biorezorbuojanti medžiaga yra CaP.



4 paveikslas. Bandinių masė ir jos skirtumas prieš ir po mirkymo, išreikštas procentais  
Figure 4. The mass of the samples and their difference before and after soaking, expressed as a percentage

Gniuždant mirkytus bandinius, mirkymas turėjo didžiausią įtaką HA bandiniui – jis tapo šiek tiek tampresnis. CaP tampumas po mirkymo padidėjo, tačiau nedaug. Gniuždant PLA jokių skirtumų nepastebėta. Tai svarbus rezultatas, parodantis, kad PLA mechaninės savybės organizmo terpėje trijų savaičių laikotarpiu nesikeis. Toks pakaitalas turi būti patikimai naudojamas tol, kol neapaus kaulo ląstelėmis. Tik tada, kai susiformuos natūralus audinys, sintetinis kaulo pakaitalas gali iš lėto degraduoti ir pašalinti iš organizmo.

Kietumo bandymo metu pastebėta, kad didinant apkrovą biokeramikos bandiniai skildavo, PLA – ne (5 pav.).



5 paveikslas. Rutuliuko įspaudimo bandymo rezultatai  
Figure 5. Ball impression test results

Šio bandymo metu biokeramikos bandiniai skilo į daug dalelių: HA – į 14, CaP – į 18.

Nustatyta, kad PLA kietumas (450 MPa) yra artimiausias natūralaus kaulo kietumui (500 MPa) (Wang et al., 2019).

## Išvados

PLA labiau tinka kaulų pakaitalams dėl mechaninių savybių panašumo į natūralų kaulą ir lėtos biorezorbcijos. Nustatyta, kad PLA tampumo modulis (73,1 GPa) yra artimiausias kaulo tampumo moduliui (38,96 GPa).

Fiziologiniame tirpale PLA savybės nesikeičia ir tirpsta ne taip greitai, lyginant su trikalčio fosfatu. Labiausiai biorezorbuojanti medžiaga yra CaP. Po mirkymo jo masės skirtumas buvo didžiausias – 8,6 %. Hidroksiapatito ir PLA skirtumas buvo panašus – apie 1 %.

Polilaktidas PLA turi dar vieną pranašumą – jis nėra toks trapus kaip biokeramika. Biokeramika skilo į daug dalių – nuo 14 iki 18. Tai gali sukelti sunkumų, norint pašalinti suskilusį implantą iš gyvo organizmo.

Kaulo pakaitalai iš PLA gali būti pigiai ir greitai pagaminami 3D spausdintuvu.

## Literatūra

- Horowitz, R. A., Mazor, Z., Foitzik, C., Prasad, H., Rohrer, M., & Palti, A. (2010).  $\beta$ -tricalcium phosphate as bone substitute material: properties and clinical applications. *Journal of Osseointegrati*, 2(2), 61–68.
- Kooser, A. (2013). 3D-printed implant replaces 75 percent of patient's skull. *CNET*. <https://www.cnet.com/news/3d-printed-implant-replaces-75-percent-of-patients-skull/>
- Kooser, A. (2014). 3D-printed face implant gets FDA approval. *CNET*. <https://www.cnet.com/news/3d-printed-face-implant-gets-fda-approval/>
- Miyamoto, S., Takaoka, K., Okada, T., Yoshikawa, H., Hashimoto, J., Suzuki, S., & Ono, K. (1993). Polylactic acid-polyethylene glycol block copolymer. A new biodegradable synthetic carrier for bone morphogenetic protein. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 294, 333–343. <https://doi.org/10.1097/00003086-199309000-00050>
- Moe, K. S., & Weisman, R. A. (2001). Resorbable fixation in facial plastic and head and neck reconstructive surgery: an initial report on polylactic acid implants. *The Laryngoscope*, 111(10), 1697–1701. <https://doi.org/10.1097/00005537-200110000-00005>
- Nilsson, M., Wang, J.-S., Wielanek, L., Tanner, K. E., & Lidgren, L. (2004). Biodegradation and biocompatibility of a calcium

- sulphate-hydroxyapatite bone substitute. *The Journal of Bone and Joint Surgery*, 86-B(1), 120–125.  
<https://doi.org/10.1302/0301-620X.86B1.14040>
- Saitoh, H., Takata, T., Nikai, H., Shintani, H., Hyon, S.-H., & Ikada, Y. (1994). Effect of polylactic acid on osteoinduction of demineralized bone: preliminary study of the usefulness of polylactic acid as a carrier of bone morphogenetic protein. *Journal Oral Rehabilitation*, 21(4), 431–438.  
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2842.1994.tb01157.x>
- Tovar, N., Witek, L., Atria, P., Sobieraj, M., Bowers, M., Lopez, C. D., Cronstein, B. N., & Coelho, P. G. (2018). Form and functional repair of long bone using 3D-printed bioactive scaffolds. *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine*, 12(9), 1986–1999. <https://doi.org/10.1002/term.2733>
- Wang, M., Laurencin, C., & Yu, X. (2019). *Encyclopedia of biomedical engineering* (Vol. 1). Elsevier.
- Xu, H., Han, D., Dong, J.-S., Shen, G.-X., Chai, G., Yu, Z.-Y., Lang, W.-J., & Ai, S.-T. (2010). Rapid prototyped PGA/PLA scaffolds in the reconstruction of mandibular condyle bone defects. *The International Journal of Medical Robotics and Computer Assisted Surgery*, 6(1), 66–72.  
<https://doi.org/10.1002/rcs.290>
- Xu, N., Ye, X., Wei, D., Zhong, J., Chen, Y., Xu, G., & He, D. (2014). 3D artificial bones for bone repair prepared by computed tomography-guided fused deposition modeling for bone repair. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 6(17), 14952–14963. <https://doi.org/10.1021/am502716t>

## INVESTIGATION OF PROPERTIES OF SYNTHETIC BONE SUBSTITUTES

L. Voinič, A. Šešok, R. Stonkus, N. Šešok

### Abstract

The article compares different materials of bone substitutes – bioceramics: hydroxyapatite (HA), tricalcium phosphate (CaP) and polymer: polylactide (PLA). In the paper determines which of the substitutes is mechanically similar to the natural bone. Universal testing machine for tensile, compression was used for research. The properties of the test substances were determined by a compression and hardness test. Comparative tests are conducted with HA, CaP, PLA which were kept for 3 weeks in physiological saline and with natural pig bone. The mechanical properties of PLA specimens produced by 3D printers have been found to be similar to natural bone. When held in saline, PLA does not change its properties and dissolves less quickly than tricalcium phosphate.

**Keywords:** synthetic bone substitutes, polylactide (PLA), tricalcium phosphate (CaP), hydroxyapatite (HA).