



PRACE INSTYTUTU MATERIAŁÓW INŻYNIERSKICH I BIOMEDYCZNYCH

Resorbowalne stopy magnezu z dodatkami pierwiastków biozgodnych

K. Cesarz-Andraczke R. Nowosielski

^b Politechnika Śląska, Wydział Mechaniczny Technologiczny, Instytut Materiałów Inżynierskich i Biomedycznych, Zakład Materiałów Nanokrystalicznych i Funkcjonalnych oraz Zrównoważonych Technologii Proekologicznych
email: katarzyna.cesarz@polsl.pl

Streszczenie: W pracy przedstawiono koncepcję nowych resorbowalnych stopów magnezu z dodatkami pierwiastków biozgodnych. Są one rozpatrywane jako nowy biomateriał metaliczny na implanty krótkookresowe służące do stabilizacji złamanych kości. Scharakteryzowano pierwiastki biozgodne. Opisano wpływ struktury stopu magnezu i składu chemicznego roztworu do badań na rodzaj i postęp procesu korozyjnego.

Abstract: In this paper was presented the concept of absorbable magnesium alloys with addition of biocompatible elements. They are considered as new metallic materials for short term orthopedic implants used to stabilize of broken bone. It was characterized of biocompatible elements. In addition, influence of magnesium alloy structure and chemical composition of solution to studies to progress of corrosion process was described.

Słowa kluczowe: stopy magnezu, resorbowalne implanty, biozgodność

1. WSTĘP

Postęp zarówno medycyny jak i inżynierii materiałowej powoduje intensyfikację prac badawczych nad nowymi biomateriałami. Obecnie w implantologii ortopedycznej najczęściej stosowane są biomateriały metaliczne. Zarówno na implanty długookresowe (np. protezy stawów) oraz implanty krótkookresowe (np. płytki, śruby kostne) służące do stabilizacji złamanych kości wykorzystuje się stopy tytanu, kobaltu czy stal nierdzewną. Implanty z tych stopów zaliczane są do stopów tzw. obojętnych, czyli takich, które są obojętne dla organizmu do czasu dopóki na ich powierzchni istnieją warstwy ochronne. Warstwy te mają na celu zapobiegnięcie przechodzeniu składników implantu (lub produktów korozji implantu) do ludzkiego organizmu. Niestety po jakimś czasie warstwy te przestają być szczelne lub przestają istnieć i składniki implantu zazwyczaj biologicznie niezgodne (toksyczne dla organizmu) przechodzą do ciała człowieka i stanowią zagrożenie dla zdrowia i życia pacjenta. Istnieje więc potrzeba zmiany koncepcji odnośnie składu chemicznego stopów wykorzystywanych jako biomateriały metaliczne na krótkookresowe implanty ortopedyczne.

Alternatywą do dotychczas stosowanych stopów metalowych na krótkookresowe implanty ortopedyczne są resorbowalne biomateriały metaliczne.

Resorbowalny biomateriał metaliczny miałby stopniowo roztwarzać się w ludzkim organizmie z szybkością zapewniającą utrzymanie własności mechanicznych zdolnych przenosić obciążenia podczas ruchu odbiorcy do czasu zrostu kości. Produkty roztwarzania resorbowalnego implantu byłyby przetwarzane, przyswajane lub wydalane przez tkanki i płyny ustrojowe odbiorcy. Stosowanie implantów zaprojektowanych według tej koncepcji nie wymaga ponownej operacji i pozwala na przebywanie ciała obcego w organizmie człowieka.

Głównymi problemami i niejako ograniczeniami badawczymi związanymi z tą koncepcją są przede wszystkim:

- wytworzenie implantów o odpowiednich własnościach mechanicznych oraz zagwarantowanie odpowiedniego (gwarantującego zrost kości) czasu pracy implantu w płynach ustrojowych człowieka,
- zbyt szybkie roztwarzanie się implantu, a przy tym zbyt intensywne, szkodliwe dla organizmu uwalnianie wodoru oraz ewentualne przekroczenia dziennych norm pierwiastków, również biozgodnych, wprowadzanych do organizmu.

Skład chemiczny implantu decyduje o charakterze zmian w organizmie żywym. Stopy metali przeznaczone na biomateriał resorbowalny powinny składać się tylko z pierwiastków, które występują w ludzkim organizmie w dużym stężeniu i pełnią funkcję makro- lub mikroelementu. Ponadto powinny charakteryzować się dobrą odpornością na korozję w środowisku tkanek i płynów ustrojowych oraz wymaganym dla przenoszonych obciążeń zespołem własności mechanicznych[1].

2. PIERWIASTKI BIOZGODNE

W koncepcji resorbowalnych biomateriałów metalicznych nie wymaga się wytwarzania warstw ochronnych, chociaż nie są one wykluczone, ponieważ skład implantu to pierwiastki występujące w organizmie ludzkim, które nie szkodzą, a wręcz są niezbędne w odpowiednich ilościach, do jego prawidłowego funkcjonowania. Absorbowanie i przetwarzanie przez organizm odpowiednio dobranych składników stopu będzie więc naturalnym i nieszkodliwym procesem metabolicznym organizmu pacjenta. Organizm człowieka zawiera w sobie wiele pierwiastków, jednak nie wszystkie są dla niego korzystne. W ludzkim ciele istnieje 11 pierwiastków o podstawowym znaczeniu biologicznym, takie jak: węgiel, wodór, tlen, azot, siarka, wapń, fosfor, potas, sód, chlor i magnez. Oprócz nich jest jeszcze kilka pierwiastków, które są ważnymi mikroelementami i są to m. in. cynk, żelazo, miedź, mangan, molibden, krzem, jod. Niedobór lub też nadmiar niektórych z nich może stanowić potencjalne zagrożenie dla zaburzenia jego prawidłowego funkcjonowania. Podczas wyboru materiału na implant, należy więc uwzględnić, jak poszczególne dodatki stopowe mogą wpłynąć na ludzki organizm [2].

Należy nadmienić, że zarówno wartość jak i zakres stężenia danego pierwiastka w organizmie człowieka współzależą od jego wieku, płci, przyswajalności pierwiastków czy choćby diety. Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) wydała normy określające dzienne zapotrzebowanie na dany pierwiastek [3,4].

Stężenie magnezu w organizmie człowieka mieści się w przedziale 0,1 – 0,47% [3]. Podobnie zapotrzebowanie na magnez jest różne dla określonego wieku. W tabeli 1 przedstawiono dzienne zapotrzebowanie na magnez w odniesieniu do wieku.

Tablica 1. Dzielne zapotrzebowanie na magnez [5]

Table 1. Daily demand for magnesium [5]

ZAPOTRZEBOWANIE NA MAGNEZ [mg/24h]					
noworodek	dzieci <6 lat	dzieci 6-9 lat	młodzież 10-18 lat	dorośli 19 -60 lat	dorośli <60 lat
40 - 60	80 - 120	170	270-400	280-350	280-350

Większość tego pierwiastka przypada na kości, w których mieści się około 60 % ogólnej stężenia magnezu w organizmie. Znaczący udział magnezu w wielu procesach metabolicznych oraz duże zapotrzebowanie mieszczące się w granicach 300-400 mg/dobę umieszcza go w roli jednego z pierwiastków, który należy rozpatrywać jako potencjalny dodatek, a nawet osnowę materiału na implanty medyczne. Biokompatybilność magnezu jest jednak niewystarczającym argumentem za zastosowaniem go jako materiał na implant. Niskie własności mechaniczne jak i mała odporność na korozję magnezu nie pozwala na zastosowanie go jako materiału na implant. W związku z tym należy poszukiwać dodatków stopowych, które spowodują wzrost własności mechanicznych i korozyjnych [3].

Wapń to niezwykle istotny składnik mineralny, ponieważ jest głównym składnikiem kości i zębów. Wapń zwiększa twardość kości, a przyjmowanie go w dawkach do 1300 mg dziennie doprowadza do spadku poziomu cholesterolu we krwi. Dzielne zapotrzebowanie człowieka na wapń jest silnie zależne od wieku. W tabeli 2 przedstawiono dotyczące dziennego zapotrzebowania na wapń w zależności od wieku człowieka.

Tablica 2. Dzielne zapotrzebowanie na wapń [5]

Table 2. Daily demand for calcium [5]

ZAPOTRZEBOWANIE NA WAPŃ [mg/24h]					
noworodek	dzieci <6 lat	dzieci 6-9 lat	młodzież 10-18 lat	dorośli 19 -60 lat	dorośli <60 lat
210-270	500-800	500-800	1300	1000	1200

Warto nadmienić, iż zapotrzebowanie na wapń jest zależne od chłonności absorpcji oraz szybkość wydalania, która z kolei należy odnosić indywidualnie dla każdego człowieka. Zapotrzebowanie na wapń osoby dorosłej jest powszechnie utożsamiane z koniecznością utrzymania równowagi wapniowej mającej szczególne znaczenie przy utrzymaniu integralności szkieletu [5].

Z kolei cynk spełnia szereg ważnych funkcji w organizmie człowieka. Bierze udział w metabolizmie białek i węglowodanów, ponieważ jest składnikiem różnych enzymów [3]. Dzielne zapotrzebowanie na cynk dla dorosłego człowieka jest szacowane na około 15 mg. W przypadku cynku, tak jak i w przypadku magnezu zapotrzebowanie jest zróżnicowane w zależności od wieku. W tabeli 3 przedstawiono dzienne zapotrzebowanie na cynk w odniesieniu do wieku człowieka.

Tablica 3. Dzielne zapotrzebowanie na cynk [5]

Table 3. Daily demand for zinc [5]

ZAPOTRZEBOWANIE NA CYNK [mg/24h]					
noworodek	dzieci <6 lat	dzieci 6-9 lat	młodzież 10-18 lat	dorośli 19 -60 lat	dorośli <60 lat
5	-	13	12-15	12-15	-

Dorośli człowiek o masie ciała 70 kg powiada w swoim organizmie około 1,5 do 2 mg cynku, z czego do 80% przypada na kości i mięśnie. W zależności od jakości pożywienia jak i interakcji zachodzących między cynkiem a innymi metalami jego przyswajalność jest bardzo zróżnicowana. Metabolicznie ważny antagonizm pomiędzy cynkiem, a magnezem i wapniem powoduje, że te dwa pierwiastki mogą ograniczać wchłanianie cynku. Stąd też, przedział szkodliwej dawki cynku dla organizmu człowieka, który mieści się od 150 do 600 mg/dzień. Warto zaznaczyć, że niedobór cynku wywołuje u ludzi zaburzenia rozwoju układu kostnego i wpływa na przyspieszenie procesu gojenia ran, co może pośrednio przemawiać za rozpatrzeniem go jako dodatku do stopu na implanty medyczne.

Należy nadmienić również, że niedobór lub szkodliwość niektórych z pierwiastków jest często zjawiskiem wtórnym, które wynika z procesów interakcji pomiędzy pierwiastkami zachodzących w organizmie człowieka. Procesy przyswajania pierwiastków przez ludzki organizm zależą więc, od jego własności metabolicznych. Przykładowo wzrost stężenia cynku w organizmie powoduje zwiększone wydalanie miedzi.

3. STOPY MAGNEZU NA IMPLANTY RESORBOWALNE

Stopy magnezu rozpatrywane są jako resorbowalne krótkookresowe implanty medyczne. W literaturze przedmiotu dostępnych jest wiele wyników badań własności mechanicznych i korozyjnych w warunkach *in vitro* i *in vivo* w celu oceny możliwości zastosowania zarówno krystalicznych jak i amorficznych stopów magnezu w medycynie [6-13].

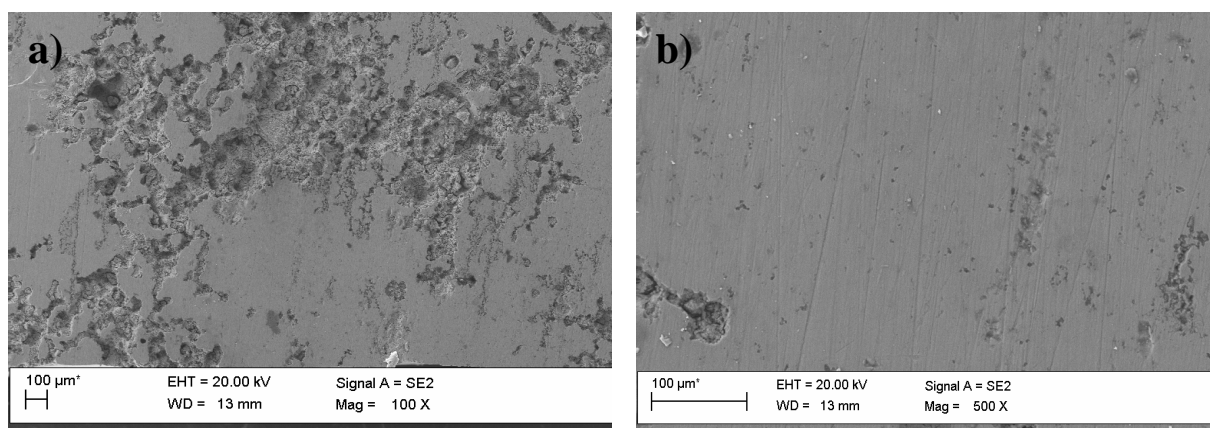
W kontekście resorbowalnych implantów ortopedycznych początkowo prowadzono badania na technicznych stopach magnezu, przykładowo AZ31, AZ91, WE43, LAE442. Niestety stopy magnezu zawierające aluminium (AZ31) oraz metale ciężkie zostały wykluczone jako biomateriały, ponieważ te dodatki oddziałują toksycznie na organizm człowieka. Badania ograniczono do takich stopów, które zawierają pierwiastki biozgodne i/lub niewielkie ilości pierwiastków ziem rzadkich, które są tolerowane przez ludzki organizm w odpowiednich stężeniach [4].

W kontekście potencjalnego materiału na resorbowalne implanty na podstawie magnezu o strukturze krystalicznej zbadano m. in. następujące grupy stopów: Mg-Ca, Mg-Zn, Mg-Mn, Mg-Si, Mg-Zr, Mg-Y. Dodatek 1-3% wag. Ca do Mg zmniejsza wytrzymałość na rozciąganie i plastyczność. Jednakże dodatek 0,6 % wag. Ca może zwiększyć wytrzymałość na zginanie i ściskanie stopu. Choć własności mechaniczne stopów w układzie Mg-Ca mogą być regulowane przez zmiany stężenia wapnia w stopie to zbyt duża szybkość roztwarzania tych stopów jest największą barierą ograniczającą potencjalne zastosowanie w medycynie [14].

Zhang i jego wsp. [15] uzyskali stop magnezu Mg6Zn o wytrzymałości na rozciąganie około 279,5 MPa i wydłużeniu równym 18,8% przy dodatku tylko 6 % wt. cynku. Dodatek manganu podobnie jak cyrkonu powoduje rozdrobnienie ziarna, zwłaszcza w przypadku stopów Mg-Al-Mn. Ponadto mangan tworzy z metalami ciężkimi fazy międzymetaliczne

[16]. Stopy oparte na układzie równowagi Mg-Zn-Mn zostały zbadane przez E. Zhang i wsp.[8]. Dodatek manganu znacznie zwiększył własności mechaniczne, jednak badania *in vivo* wykazały, że już po 18 tygodniach implant całkowicie się roztworzył. Z kolei krzem wykazuje znikomą (<1 % wt.) rozpuszczalność w magnezie. Reaguje z magnezem i wydziela się jako międzymetaliczny związek Mg_2Si . Faza Mg_2Si może skutecznie zwiększyć wytrzymałość mechaniczną stopów Mg ze względu na wysoką temperaturę topnienia, niską gęstość, wysoką twardość i niski współczynnik rozszerzalności cieplnej. Optymalne stężenie krzemu wynosi około 0,8% wt. Jednak obecność fazy Mg_2Si w strukturze stopu powoduje zwiększenie w znacznym stopniu szybkości roztwarzania..

Czas rozpuszczania się implantu można regulować przez strukturę i skład chemiczny stopu. W porównaniu do swoich krystalicznych odpowiedników szkła metaliczne na osnowie magnezu ze względu na swoją jednofazową strukturę mogą charakteryzować się większą odpornością na korozję, co może skutkować bardziej jednolitym rodzajem postępującej korozji implantu. Wykonano badania korozyjne z sztucznym płynie fizjologicznym stopów magnezu [17] w temperaturze 37°C. Wyniki analizy obrazów powierzchni próbek przy użyciu skaningowej mikroskopii elektronowej (rys.1) wskazują, że próbka amorficzna charakteryzuje się bardziej jednolitym postępowaniem korozji na powierzchni.



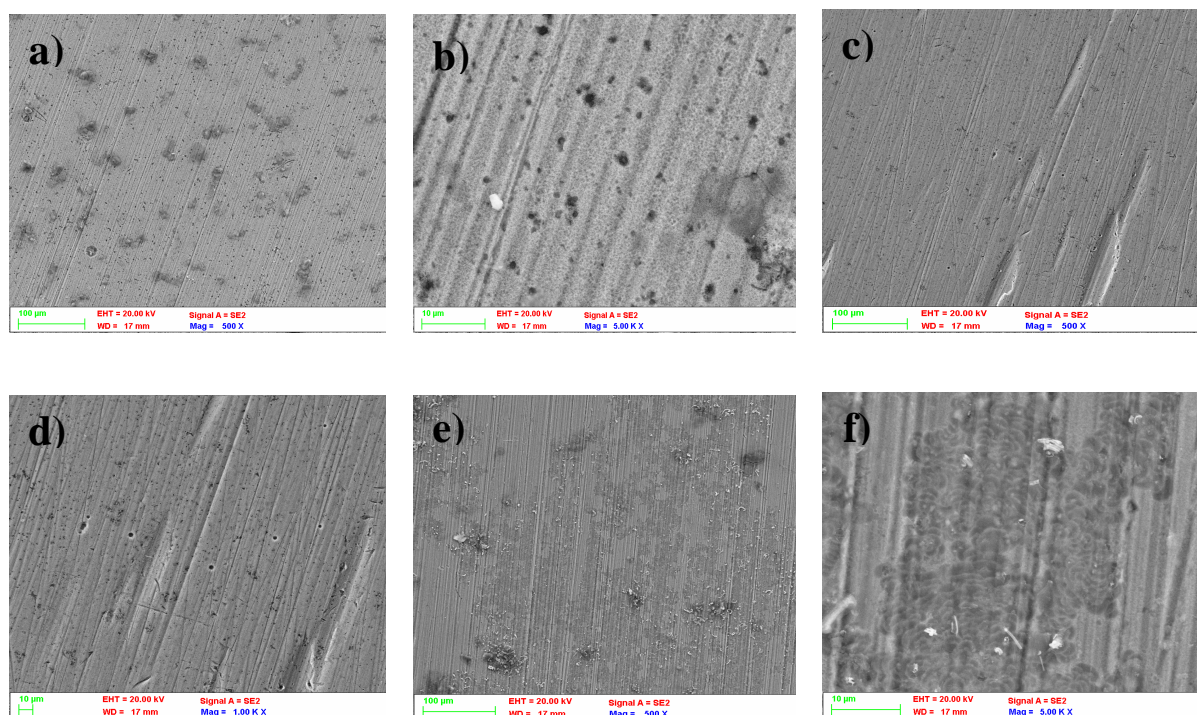
Rysunek 1. Obraz struktury powierzchni (SEM) próbki ze stopu $Mg_{37}Cu_{36}Ca_{27}$: a) krystalicznej, b) amorficznej po 1,5h zanurzenia w płynie fizjologicznym [17]
Figure 1. SEM images of the surface sample $Mg_{36}Cu_{36}Ca_{27}$ alloy: a) crystalline, b) amorphous after immersion test 1,5 h in a physiological fluid [17]

Powierzchnia próbki stopu magnezu o strukturze krystalicznej uległa korozji wżerowej. W środowisku chlorkowym dosyć często występuje korozja wżerowa. Natomiast powierzchnia próbki tego samego stopu o strukturze amorficznej zdecydowanie w mniejszym stopniu uległa korozji lokalnej.

Stopy magnezu o strukturze amorficznej w postaci masywnej (np. prętów, płytek) otrzymano m. in. w następujących układach równowagi fazowej: Mg-Cu-Y(-Ag,-Pd, Gd), Mg-Ni-Y(-Nd), Mg-Cu-Gd(-Zn,-Y), Mg-Zn-Ca. Ponadto prowadzone są również prace badawcze, które obejmują szkła metaliczne na osnowie magnezu, jednak bez dodatku pierwiastków ziem rzadkich. Zespół badawczy Laws'a [18] uzyskał próbki masywnych szkieł metalicznych opartych na trójskładnikowych układach stopowych Mg-Cu-Ca, Mg-Ag-Ca oraz stopach czteroskładnikowych Mg-Cu-Ag-Ca.

Jednakże do zastosowań w implantologii medycznej stopy magnezu powinny charakteryzować się biogodnym składem chemicznym. W związku z czym grupa stopów oparta na układzie równowagi fazowej Mg-Zn-Ca jest najczęściej rozpatrywana jako nowy biomateriał na resorbowalne implanty ortopedyczne [12]. W 2005 roku jako pierwsi otrzymali Gu i wsp. masywne szkło metaliczne w układzie Mg-Ca-Zn, które charakteryzowało się dobrymi własnościami wytrzymałościowymi i posiada dużą zdolność do zeszklenia [11].

Mała odporność magnezu na korozję, zwłaszcza w środowisku chlorków jest główną wadą zastosowań technicznych, jednak staje się pożyteczna w przypadku implantów resorbowalnych, gdyż korozja implantów ze stopów magnezu będzie prowadzić do powstawania rozpuszczalnych, nietoksycznych związków przyswajanych lub wydalanych wraz z moczem przez ludzki organizm [13,19]. Warstwy produktów korozji powstające podczas zanurzenia pozwalają na określenie przebiegu i mechanizmów korozyjnych stopów magnezu w roztworze chlorkowym. Analiza przebiegu procesu korozyjnego pozwala z kolei na ocenę resorbowalności ewentualnych produktów korozji stopów magnezu w środowisku eksploatacji ew. implantu medycznego. Dotychczasowe badania *in vitro* potwierdzają, że skład chemiczny roztworu użytego do badań korozyjnych ma wpływ na postęp i rodzaj korozji stopów magnezu. Obrazy powierzchni (SEM) po 17,5h zanurzenia szklą metalicznego $Mg_{67}Zn_{29}Ca_4$ w 3%NaCl, sztucznym płynie fizjologicznym (PWE) oraz roztworze Ringer'a przedstawiono na rysunku 2. Najbardziej widoczny postęp korozji wżerowej zaobserwowano dla próbki zanurzonej w 3%NaCl.



Rysunek 2. Obrazy powierzchni (SEM) szklą metalicznego $Mg_{67}Zn_{29}Ca_4$ po 17,5h zanurzenia w: a,b) 3%NaCl, c,d) płynie fizjologicznym (PWE), e,f) roztworze Ringer'a w temperaturze 37 °C

Figure 2. SEM images of surface $Mg_{67}Zn_{29}Ca_4$ metallic glasses after 17,5h immersed in: a,b) 3%NaCl, c,d) physiological fluid (PWE), e,f) Ringer's solution at 37 °C

4. WNIOSKI

Stopy magnezu o strukturze amorficznej charakteryzują się bardziej jednolitym postępowaniem procesu korozji w środowisku chlorkowym. Dobór składu chemicznego roztworu do badań „in vitro” jest kluczowe do oceny przebiegu, postępu i mechanizmów korozyjnych badanych stopów magnezu. Roztwór do badań „in vitro” powinien w jak największym stopniu odpowiadać składowi chemicznemu środowisku eksploatacji ew. implantu lub stanowić na tyle agresywne środowisko, żeby w krótkim czasie możliwa byłaby ocena słabych stron badanego stopu magnezu.

LITERATURA

1. R. Nowosielski, K. Cesarz, R. Babilas, Structure and corrosion properties of $Mg_{70-x}Zn_{30}Ca_x$ ($x=0,4$) alloys for biomedical applications, *Journal of Achievements of Materials and Manufacturing Engineering* 8 (2013) 7-15
2. J. Marciniak, *Biomateriały*, Wydawnictwo Politechniki Śląskiej, Gliwice, 2002
3. A. Kabata-Pendias, H. Pendias, *Biogeochemia pierwiastków śladowych*, Wyd. PWN, Warszawa, 1999
4. B.P. Zhang, Y. Wang, L. Geng, *Biomaterials – Physics and Chemistry*, Wyd. InTech, Chorwacja, 2011
5. World Health Organization and Food and Agriculture Organization of the United Nations, *Vitamin and mineral requirements in human nutrition : report of a joint, FAO/WHO expert consultation, Thailand, 2004*
6. N. Abidin, B. Rolfe, H. Owen, J. Malisan, D. Martin, J. Hofstetter, P. J. Uggowitzer, A. Atrens, The in vivo and in vitro corrosion of high-purity magnesium and magnesium alloys WZ21 and AZ91, *Corrosion Science* 75 (2013) 354-366
7. E. Zhang, W. He, H. Du, K. Yang, Microstructure, mechanical properties and corrosion properties of Mg–Zn–Y alloys with low Zn content. *Materials Science and Engineering A* 488 (2008) 102–111.
8. L.P. Xu, G. Yu, E. Zhang, F. Pan, K. Yang, In vivo corrosion behavior of Mg–Mn–Zn alloy for bone implant application. *Journal of Biomedical Materials Response A* 83 (2007) 703–11.
9. Y. Wan, G. Xiong, H. Luo, F. He, Y. Huang, X. Zhou, Preparation and characterization of a new biomedical magnesium–calcium alloy. *Materials Design* 29 (2008) 2034–7
10. S. Zhang, J.N. Li, Y. Song, C.L. Zhao, X.N. Zhang, C. Xie, In vitro degradation, hemolysis and MC3T3-E1 cell adhesion of biodegradable Mg–Zn alloy. *Materials Science Engineering C* 29 (2009) 1907-12
11. Q. Li, H. Weng, Z. Suo, Y. Ren, X. Yuan, K. Qiu, Microstructure and mechanical properties of bulk Mg–Zn–Ca amorphous alloys and amorphous matrix composites, *Materials Science and Engineering A*, 487 (2008) 301–308
12. X. Gu, Y. Zheng, S. Zhong, T. Xi, J. Wang, W. Wang, Corrosion of, and cellular responses to Mg–Zn–Ca bulk metallic glasses, *Biomaterials* 31 (2010) 1093-1104
13. M. Datta, D. Chou, D. Hong, P. Saha, S. Chung, B. Lee, A. Sirinterlikci, M. Ramanathan, A. Roy, P. N. Kumta, Structure and thermal stability of biodegradable Mg–Zn–Ca based amorphous alloys synthesized by mechanical alloying, *Materials Science Engineering B* 176 (2011) 1637-43

14. Y.F. Zheng, X.N. Gu, F. Witte, Biodegradable metals, *Materials Science and Engineering R* 77 (2014) 1–34
15. S. Zhang, X. Zhang, Ch. Zhao, J. Li, Y. Song, Ch. Xie, H. Tao, Y. Zhang, Y. He, Y. Jiang, Y. Bian, Research on an Mg–Zn alloy as a degradable biomaterial, *Acta Biomaterialia* 6 (2010) 626–640.
16. Y. Ding, C. Wen, P. Hodgson, Y. Li, Effects of alloying elements on the corrosion behavior and biocompatibility of biodegradable magnesium alloys: a review, *Journal of Materials Chemistry B* (2014) 1912–1933
17. R. Nowosielski, K. Cesarz, G. Nawrat, A. Maciej, R. Babilas, Badania korozyjne amorficznego i krystalicznego stopu $Mg_{36,6}Cu_{36,2}Ca_{27,2}$ w płynie fizjologicznym, *Ochrona przed korozją* 56 (2013) 144–147
18. Laws K., Shamlaye K., Wong K., Gun B., Ferry M.: Prediction of Glass-Forming Compositions in Metallic Systems: Copper-Based Bulk Metallic Glasses in the Cu-Mg-Ca System, *Metallurgical and Materials Transactions*, 41A (2010) 1699–1705
19. G. Song, Control of biodegradation of biocompatible magnesium alloys, *Corrosion Science* 49 (2007) 1696–1701