

СИНТЕЗ ГИДРОКСИАПАТИТА ДЛЯ БИОАКТИВНЫХ МАТЕРИАЛОВ

Н.Е. Торопков¹, В.И. Верещагин¹, Т.С. Петровская^{1,2}, Н.С. Антонкин¹

¹Национальный исследовательский Томский политехнический университет,
г. Томск, пр. Ленина, 36,

²Сколковский институт науки и технологий,
г. Москва, ул. Нобеля, 3, 143026

Введение

Кальциевые фосфаты все шире применяются в искусственных материалах для лечения или замены биологической кости, поскольку снижают реакции отторжения и воспаления при имплантации и участвуют в процессах кальциевого обмена и остеогенеза [1–3]. Гидроксиапатит ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$) и трикальций фосфат ($\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$) успешно применяются и в составе покрытий на металлических имплантатах [2–4].

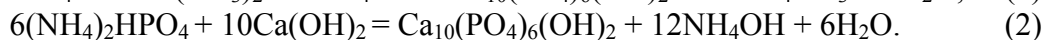
В состав биокости гидроксиапатит (ГАП) входит в виде кристаллических игольчатых структур, образуя каркас [5, 6]. Поэтому имплантаты в зависимости от функционального назначения должны содержать ГАП в подобных формах чтобы обеспечивать восстановление биологической кости или интеграцию с ней [3, 5].

Кристаллический ГАП получают чаще всего методами жидкофазного или твердофазного синтеза. Последние проводятся при высоких температурах, что ведет к снижению дефектности кристаллической структуры, росту частиц и снижению удельной поверхности порошков. Это делает их малоприспособными для получения объемных имплантатов [7, 8]. Кроме того, продуктам твердофазного синтеза свойственны химическая и минералогическая неоднородность, а также химическая инертность. Напротив, продукты жидкофазного синтеза отличаются химической однородностью. Их дисперсность определяется концентрацией прекурсоров; меньшая концентрация обуславливает получение мелкодисперсных продуктов [11]. Кроме того, существует возможность управлять их фазовым составом и степенью кристалличности. [9, 10].

Целью настоящей работы является определение условий жидкофазного синтеза для получения мелкодисперсных кальциевых фосфатов.

Методы и материалы

Синтез ГАП проводили по реакциям:



Использовали прекурсоры марки ОСЧ. Растворы готовили из дегазированного кипячением дистиллята, при соотношении концентраций $[\text{Ca}^{2+}]/[\text{PO}_4^{3-}] = 0,5\text{M}/0,3\text{M}$ и $\text{pH} = 8,73$. Значение pH контролировалось электронным pH-метром Mettler Toledo S700 с электродом на гелевом электролите.

Условия синтеза приведены в табл. 1. Образцы 1-1, 1-2, 1-3, 1-4, 1-5 и 1-6 получены по реакции (1), образцы 2-1, 2-2, 2-3, 2-4, 2-5, 2-6 по реакции (2). Часть продуктов реакций выдерживалась в маточном растворе (1-3, 2-3, 2-5, 2-6). Все продукты промывались в дистилляте не менее 4 раз до нейтрального значения pH, центрифугировались, обезвоживались и сушились при 105°C , за исключением 1-6.

Температура синтеза установлена на основании расчета энергии Гиббса и обеспечивает смещение равновесия в сторону продуктов реакции. После высушивания образцы подвергались рентгенофазовому анализу на дифрактометре ДРОН-3М (монохроматическое Cu_α -излучение, длина волны $1,54056 \text{ \AA}$) при следующих параметрах съемки:

ускоряющее напряжение 90 кВ, ток пучка 30 мА, шаг сканирования $0,03^\circ$ в диапазоне углов $10-70^\circ$, время набора сигнала 1 с. Расчет степени кристалличности образцов проводили с использованием пакета программ POWDERCELL 2.4 и Crystallographica Search-Match. В качестве эталона использован ГАП ICDD 2007 № 01-074-0565, рефлекс которого получен при аналогичных условиях съемки [12]. Исследование морфологии порошков проводили методом сканирующей электронной микроскопии на приборе JEOL JSM 6000, приставка к которому использовалась для элементного анализа.

Таблица 1. Условия синтеза гидроксипатита методом химического осаждения

Шифр	Вид смещения	Нагрев	Температура реакции, $^\circ\text{C}$	ΔG , кДж	Выдерживание в маточном растворе		Температура прокаливания, $^\circ\text{C}$
					Время, сут	Температура, $^\circ\text{C}$	
1-1	капельное	омический	60	-1134	–	–	–
1-2	сливание	омический	60	-1134	–	–	–
1-3	капельное	СВЧ	60	-1134	–	–	–
1-4	сливание	омический	100	-3381	–	–	–
1-5	сливание	омический	100	-3381	1	25	–
1-6	сливание	омический	60	-1134	–	–	400
2-1	сливание	омический	100	-824	–	–	–
2-2	сливание	омический	100	-824	–	–	800
2-3	сливание	омический	100	-824	1	37	–
2-4	сливание	омический	100	-824	1	37	800
2-5	сливание	омический	100	-824	14	37	–
2-6	сливание	омический	100	-824	14	37	800

Результаты и обсуждение

Рентгенофазовый анализ

На рис. 1 приведены дифрактограммы порошкообразных продуктов реакции (1), полученных при разных условиях в сравнении с эталоном, из которых следует, что все продукты представлены ГАП.

Средний размер кристаллитов определяли по формуле Шеррера (таблица 2):

$$L = k\lambda / \beta \cos \theta. \quad (3)$$

Анализ проводился по характерному для ГАП пику (002), где L – средняя величина кристаллитов; k – константа, близкая к единице; λ – длина волны рентгеновского излучения ($\text{CuK}\alpha = 1,54056 \text{ \AA}$); β – уширение рентгеновского рефлекса $\beta = (B^2 - b^2)^{1/2}$, где B – полуширина дифракционной линии (002); b – полуширина дифракционной линии (002) эталонного поликристаллического образца; θ – брегговский угол дифракционной линии (002) [11].

Таблица 2. Средний размер кристаллитов продуктов синтеза

	1-1	1-2	1-3	1-4	1-5	1-6	2-1	2-2	2-3	2-4	2-5	2-6	ICDD 2007 01-074-0565
Размер кристаллитов, нм	~40	~35	~37	~35	~30	~24	~37	~40	~35	~40	~20	~27	~14
Содержание ГАП масс. %	95	52	58	68	70	70	68	90	70	90	70	90	99

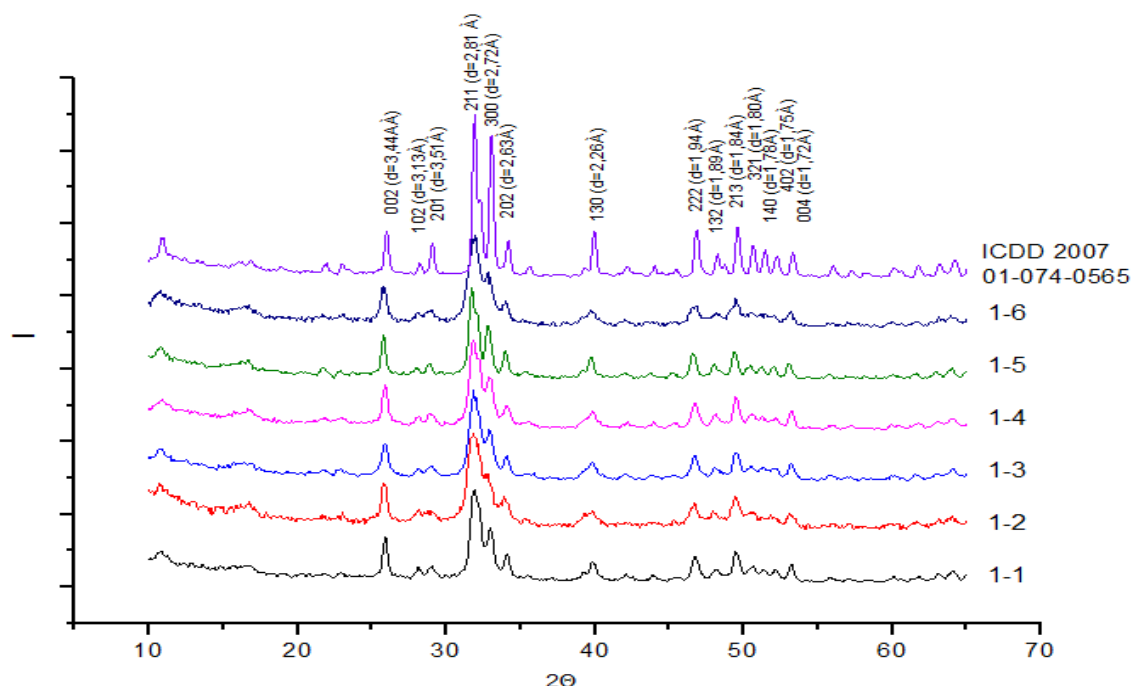


Рис. 1. Дифрактограммы продуктов реакции (1) в сравнении с эталоном

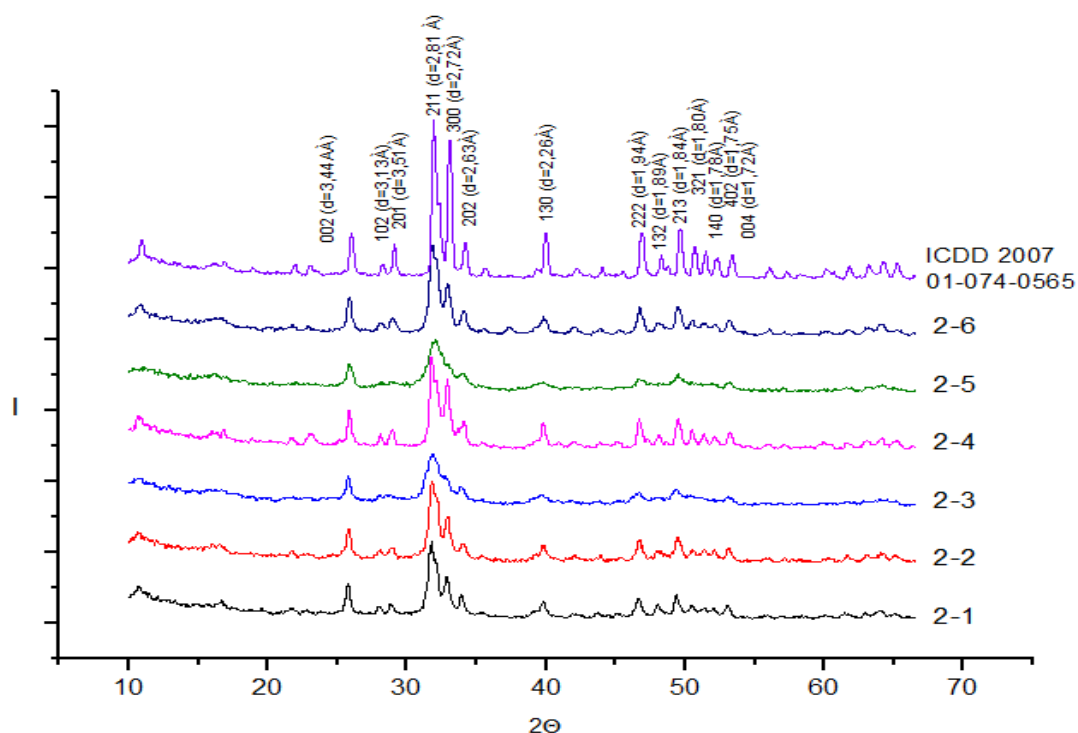


Рис. 2. Дифрактограммы продуктов реакции (2) в сравнении с эталоном

Как видно из приведенных данных, наибольшее содержание ГАП в продукте равно 95 % обеспечивают капельное смешение и синтез при 60 °С (образец 1-1); наименьшее 52 % (образец 1-2) – сливание прекурсоров и поддержание температуры 60 °С; размер кристаллов составляет соответственно 40 и 35 нм. Полное сливание подогретых прекурсоров и проведение реакции при 100 °С приводит к образованию мелкокристаллического продукта

с размером кристаллитов 24 нм (1-6); при этом содержание ГАП в 70 % достигается при дополнительной термообработке осадка при 400 °С. Выдерживание осадка в маточном растворе в течение 1 сут при комнатной температуре не дает такого эффекта, как подогрев в случае образца 1-5. [13]. Применение СВЧ-нагрева не способствует повышению выхода ГАП или снижению размера кристаллов. Согласно закону Онзагера эти данные могут быть объяснены тензорной направленностью реакции в сторону повышенных температур и быстрым извлечением (осаждением) продуктов из реакционной зоны.

Как видно из рис. 2, порошки, полученные по реакции (2) представлены также преимущественно ГАП. Средний размер кристаллитов в образцах 2-1, 2-3, 2-5, выдержанных в маточном растворе при 37 °С равен соответственно 37 нм, 35 нм, и 20 нм после двухнедельной выдержки осадка в маточном растворе (2-5). На их дифрактограммах отмечается относительно низкая интенсивность рефлексов. Однако после прокаливании при 800 °С в них происходит увеличение доли кристаллической фазы ГАП до 90 %.

Таким образом, сливание подогретых прекурсоров при температуре кипения и выдерживание их в маточном растворе более 24 часов при прочих равных условиях обеспечивают повышение доли кристаллической фазы. Быстрое извлечение из раствора приводит к росту доли мелкокристаллической фазы в продукте по сравнению с выдерживанием в маточном растворе. Из сравнения термодинамических условий протекания реакций (1) и (2) следует, что уменьшение энергии Гиббса положительно влияет на увеличение доли ГАП с наименьшим размером (1-4, 1-5, 1-6, 2-5).

Электронная микроскопия

Все продукты представляют собой порошкообразные системы, в которых в силу поверхностной активности образуют агрегаты размерами 10–100 мкм (рис. 4, *a*). Агрегаты, как и сами осадки имеют рыхлую структуру (рис. 4, *b*), в которой распределяется кристаллическая фаза. Исключением составляет образец 2-5 (рис. 4, *c*) выдержанный в маточном растворе 2 недели, который представлен преимущественно частицами различной формы. Частицы в диапазоне 100–500 нм неправильной формы аморфоподобны, более крупные частицы размером более 500 нм имеют более плотную структуру. Было замечено, что в первые сутки образуется большое количество частиц имеющих активную поверхность, которая способствует агрегации. В первые сутки выдерживания осадок приобретает рыхлую структуру при этом происходит частичная их рекристаллизация. При выдерживании 2 недель происходит накопление кристаллического продукта и образование пластинчатых кристаллов близких к совершенной огранке.

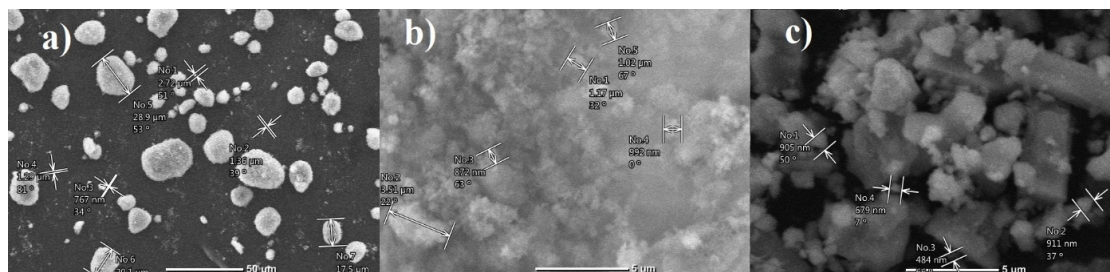


Рис. 4. РЭМ образцов *a*) – 1-4; *b*) – 1-5; *c*) – 2-5

Способ синтеза незначительно влияет на отношение Ca/P, как показывает элементный анализ (табл. 4). Выдерживание в маточном растворе приближает отношение Ca/P к стехиометрическому значению.

Таблица 4. Элементный состав (ат %) синтезированных образцов

Шифр	Ca	P	O	C	Ca/P
1-4	16,02	10,16	39,93	10,81	1,61
1-5	19,98	12,09	35,52	17,74	1,65
2-5	21,01	12,55	30,11	15,04	1,67
эталон	14,01	8,01	40,8	20,87	1,75

Заключение

В результате исследований с применением рентгенофазового анализа и сканирующей электронной микроскопии установлено, что синтезированные продукты представлены преимущественно гидроксиапатитом.

Сравнение методик синтеза (1) и (2) показало, что начальное состояние и способ нагрева реагирующих компонентов мало влияет на закристаллизованность, соотношение Ca/P и содержание нанокристаллической фазы. Расчеты по формуле Шеррера показывают, что выдерживание в маточном растворе обеспечивает получение продукта со средним размером частиц 20 нм.

Смешивание жидких реагентов при температуре близкой к температуре кипения смеси ускоряет синтез гидроксиапатита по объему. Продукт синтеза выдерживается в маточном растворе не менее 24 часов, для увеличения размеров кристаллов ГА до 20 нм, что исключает дополнительное прокалывание продукта.

Список литературы

1. Matsumoto T., Tamine K., Kagawa R. et al. // J. Ceramic Society of Japan. 2006. № 114. P. 760–762.
2. Lilley K. J., Gbureck U., Wright A. J. et al. // J. of materials science: materials in medicine 2005.V. 16. P. 1185–1190.
3. Баринов С.М. Биокерамика на основе фосфатов кальция / С.М. Баринов, В.С. Комлев. – М.: Наука, 2005. – 204 с.
4. Буланов Е.Н. Получение и исследование наноструктурированных биосовместимых материалов на основе гидроксиапатитов. – Нижний Новгород: Нижегородский госуниверситет, 2012. – 103 с.
5. Путляев В.И. Современные биокерамические материалы / В.И. Путляев // Соросовский образовательный журнал. – 2004. – Т. 8. – № 1. – С. 44–50.
6. Tevlin R., McArdle A., Atashroo D., Walmsley G.G., Senarath-Yapa K., Zielins E.R., Paik K.J., Longaker M.T., Wan D.C. Biomaterials for craniofacial bone engineering // J. Dent. Res. 2014, 93, 1187–1195.
7. Третьяков Ю.Д., Путляев В.И. Введение в химию твердофазных материалов. – М.: Изд-во МГУ, 2006. – 400 с.
8. Cao J.M., Feng J., Deng S.G. et al. // J. of materials science. 2005. V. 40. P. 6311–6313.
9. Kolk A., Handschel J., Drescher W., Rothamel D., Kloss F., Blessmann M. et al, Current trends and future perspectives of bone substitute materials – from space holders to innovative biomaterials // J Craniomaxillofac Surg. 2012; 40: 706–718.
10. Сафронова Т.В., Шехирев М.А. Керамические материалы на основе гидроксиапатита, полученные из растворов различной концентрации // Органические материалы. – 2007. – Т. 43. – № 8. – С. 1005–1014.
11. Ванецев А.С. Микроволновой синтез индивидуальных и многокомпонентных оксидов // Успехи химии. – 2007. – Т. 76. – № 5. – С. 435–453.
12. Prabakaran K., Balamurugan A., Rajeswari S. // Bulletin of Materials Science. 2005 V. 28 (2). P. 115–119.
13. Jonas K., Vassanyi I., Ungvari I. // Phys. Chem. Minerals 1980. V. 6. P. 55–60.