

намики в мягких тканях, окружающих имплантат продлить сроки временной фиксации до 180 дней с контролем кровотока методом ЛДФ.

Список литературы

1. Байлова Г.Б., Чернышева Л.Е. Морфологические и функциональные изменения при частичной вторичной адентии моляров // Казанск. вестн. стоматол. 1995. – Книга 1. – С. 41–43.
2. Белая Е.А. Клиническая оценка результатов ортопедического лечения цельнолитыми протезами // Материалы II Съезда Стоматологической ассоциации (Общероссийская). – Екатеринбург, 1995. – С. 204–206.
3. Белозерцев А.Ю. Клинико-функциональный анализ лечения частичного отсутствия боковых зубов мостовидными протезами: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Иркутск, 2001. – 23 с.
4. Белоусова М.А. Патогенетическое обоснование коррекции микроциркуляторных нарушений слизистой оболочки протезного ложа: автореф. канд. мед. наук. Чита, 1998. – 19 с.
5. Бякова Ж.С. Оценка состояния регионарного кровотока при использовании зубных протезов с магнитной фиксацией // Нижегород. мед. журн. 2003. – С. 164–165.
6. Ирсалиев Х.И. Морфофункциональные особенности кровоснабжения слизистой оболочки полости рта при отсутствии зубов и их протезирование // Стоматология. 1993. – № 3. – С. 55–57.
7. Кречина Е.К. Лазерная доплеровская флоуметрия при изучении состояния микроциркуляции в пародонте // Актуальные проблемы стоматологии: Тез. докл. Всерос. науч.-практ. конф. – М., 2000. – С. 78–79.
8. Кречина Е.к. Развитие оценки информативных признаков лазерной доплеровской флоуметрии в пародонтологии // ЦНИИ стоматологии 40 лет: История развития и перспективы. – М., 2002. – С. 71–74.
9. Кречина Е.К. Определение степени микроциркуляторных нарушений в пародонте методом лазерной доплеровской флоуметрии // Методы исследования регионарного кровообращения и микроциркуляции в клинике. – Санкт-Петербург, 2004. – С. 72–74.

ПЕРСПЕКТИВЫ СИНТЕЗА ТЕТРАКАЛЬЦИЙФОСФАТА И ПРИМЕНЕНИЯ ДЛЯ БИОПОКРЫТИЙ

**О.А.Белявская¹, О.Б. Винокурова², Н.В. Булина², И.Ю. Просанов²,
М.В. Чайкина², Ю.П. Шаркеев¹**

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт физики прочности и материаловедения Сибирского отделения
Российской академии наук, г. Томск
E-mail: obel@ispms.tsc.ru

² Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт химии твердого тела и механохимии Сибирского отделения
Российской академии наук, г. Новосибирск
E-mail: chaikinam@solid.nsc.ru

Дегенеративные и воспалительные проблемы костей и суставов затрагивают миллионы людей во всем мире. Для людей старше 50 лет, проживающих в развитых странах, на их долю приходится половина всех хронических заболеваний. Существует прогноз, что доля лиц указанной возрастной категории, пострадавших от болезней костей, удвоится к 2020 году [1]. Отмеченная тенденция определяет актуальность совершенствования биоматериалов, несмотря на достигнутый в последние 50 лет огромный прогресс в этой

области. Фосфаты кальция применяют в медицине для лечения поврежденных костных тканей, благодаря их химическому и фазовому подобию неорганической составляющей костной ткани. По классификации материалов, основанной на характере отклика организма после введения материала, фосфаты кальция занимают самую привлекательную позицию – они биоактивны, в отличие от токсичных и биоинертных материалов.

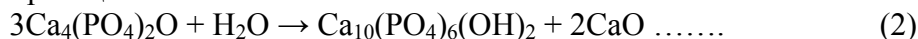
Современным этапом в развитии медицинского материаловедения является «регенерационный» подход, в рамках которого предпочтение отдается не механическому замещению костной ткани биоматериалом, подобным ей, а созданию условий для активной и качественной регенерации костной ткани. С позиций «регенерационного» подхода от биоматериалов требуется увеличение скорости биодеградации материала в организм и согласование ее со скоростью образования новой костной ткани [2]. В связи с этим, ведется поиск фосфатов кальция, альтернативных чистому гидроксипатиту (ГА), который имеет низкую скорость резорбции в тканях организма. Моноклинный тетракальцийфосфат (ТТКФ, ТТСП, $\text{Ca}_4(\text{PO}_4)_2\text{O}$), также известный под названием минерал хилгенстокит (hilgenstockite), впервые описанный в 1883 г., формируется в системе ($\text{CaO-P}_2\text{O}_5$) при температуре более 1300 °С. ТТКФ является единственным фосфатом кальция с отношением Ca / P больше, чем у ГА [3]. Благодаря его структурному и химическому сродству с ГА, основному компоненту твердых тканей человека и животных, интерес к ТТКФ, как перспективному биоматериалу для имплантатов, не исчезает. Биосовместимость и адгезия к костной ткани ТТКФ сравнима с ГА. Тем не менее, в связи с метастабильностью соединения, сложностью синтеза фазово-чистого ТТКФ, обусловленной ограниченностью методов синтеза использованием твердофазных реакций при высоких температурах с обеспечением быстрой закалки и отсутствия влаги, ТТКФ был систематически охарактеризован по физическим и физико-химическим свойствам относительно поздно [4]. Открытие Брауном и Чау [5] свойства ТТКФ, обладающего самой высокой из кальцийфосфатных солей щелочностью и растворимостью при pH менее 4, вступать в реакцию с безводным дикальцийфосфатом CaHPO_4 (ДКФА) и образовывать в физиологических условиях чистый ГА по реакции (1), привело к разработке нового типа самоустанавливающихся ГА-образующих цементов. Эти материалы являются инъекционными, затвердевают внутри поврежденной костной ткани с выделением небольшого количества тепла, что позволяет избежать отмирание окружающих клеток [1]. Они эффективно используются для реконструкций черепно-мозговых, орбитальных и др. дефектов.



При образовании ГА из ТТКФ в смеси с другими «кислыми» фосфатами кальция, как показано в уравнении реакции (1), не выделяются кислотные или щелочные побочные продукты, что еще более повышает высокую биосовместимость этого материала, поскольку во время реакции затвердевания кислотность таких цементов лишь немногим выше физиологической [6]. Открытие свойства ТТКФ в сочетании с «кислыми» фосфатами кальция образовывать в физиологических условиях ГА-образующие цементы определило и ограничило во многом направление исследований этого соединения в последнем десятилетии [4, 7]. Значительное внимание исследователей обращено на способы синтеза ТТКФ, обеспечивающие фазовую и химическую чистоту соединения [8, 3, 9]. Тем не менее, идеи использования биосовместимых кальцийфосфатных покрытий на металлические поверхности имплантируемых изделий, несмотря на сложности способов синтеза, условий хранения (с ограничением степени влажности атмосферы), коснулись и ТТКФ, в связи с высокой биосовместимостью этого соединения [3, 10]. Напыление биопокровов методом высокочастотного (ВЧ) магнетронного напыления привлекает многих

исследователей возможностью получения тонких (менее 1 мкм) однородных по составу пленок, характеризующихся высокой прочностью сцепления с металлической основой [11]. Известен целый ряд работ по нанесению методом ВЧ-магнетронного напыления покрытий состава ГА [3]. Однако, фундаментальных исследований с использованием в качестве распыляемой мишени фосфатов кальция состава, отличного от ГА, не проведено в достаточной мере. Интерес представляет работа [12] по исследованию ВЧ-магнетронного распыления мишеней из разных фосфатов кальция, в т. ч. и ТТКФ.

Получение ТТКФ представляет непростую задачу, так как, он метастабилен и, взаимодействуя с влагой воздуха, при остывании после отжига образцов, разлагается на ГА и оксид кальция по реакции:



В большинстве случаев образцы после отжига охлаждают быстрой закалкой от температуры 1400–1500 °С до комнатной [3, 10].

Синтез ТТКФ нами был проведен с использованием метода механической активации исходных компонентов перед отжигом образцов.

Образцы были активированы в планетарной мельнице АГО-3, которая имеет 3 стальных барабана, объемом 2 литра каждый. Синтез проводился стальными шарами в количестве 2 кг, и навеске исходной смеси 0,2 кг в каждом барабане. Скорость вращения барабанов мельницы 1300 об/мин. Перед синтезом проводилась предварительная «автофутеровка» внутренней части барабанов и шаров смесью идентичного состава для предотвращения попадания в образцы «натира» железа. Для этого, смесь, идентичная составу для синтеза образца, помещалась в барабаны, и активировалась 30 секунд. При этом рабочая зона барабанов и шары покрывались реакционной смесью, предотвращая загрязнение образца. Затем она выгружалась, и в барабаны загружалась реакционная смесь синтезируемого образца. Общее время синтеза образца длилось 15 минут с остановками через 7,5 минут для охлаждения барабанов.

Образцы тетракальцийфосфата были синтезированы по двум вариантам.

Синтез образца ТТСП-1 проводился в две стадии. На первой стадии был получен β-трикальцийфосфат – β-Са₃(РО₄)₂, а на второй стадии отожженный при 1200 °С образец трикальцийфосфата подвергался механической активации с оксидом кальция СаО и получением прекурсора тетракальцийфосфата с отношением (Са/Р)_{ат} = 2, который затем отжигался при 1400 и 1500 °С в течение 5 часов. Несмотря на такое соотношение компонентов, активированная смесь по данным РФА и ИКС представляла собой гидроксипатит с примесью непрореагировавшего оксида кальция.

Образец ТТСП-2 – был получен в одну стадию путем предварительной механической активации смеси компонентов – гидрофосфата и оксида кальция в равном соотношении: 2СаНРО₄ + 2СаО. Механически активированная в течение 15 минут смесь тоже состояла из гидроксипатита с примесью непрореагировавшего оксида кальция. Образец также был отожжен при температурах 1400 и 1500 °С в течение 5 часов. В табл. 1 представлен состав фаз образцов, синтезированных в одну и две стадии.

Таблица 1. Соотношение фаз после отжига образцов ТТСП-1 и ТТСП-2

Обозначение образцов	ГА, %	СаО, %	Са ₄ (РО ₄) ₂ О, %	Са ₃ (РО ₄) ₂ , %
ТТСП-1-1400	19	4	77	0
ТТСП-1-1500	13	6	82	0
ТТСП-2-1400	29	4	67	0
ТТСП-2-1500	22	4	74	0

Как видно из табл. 1, примеси ГА гораздо больше в образцах, отожженных при 1400 °С. Это четко видно на рис. 1, где приведены рентгенограммы образца ТТСП-1 после отжига при 1400 и 1500 °С в течение 5 часов с постепенным остыванием в печи до комнатной температуры в воздушной среде.

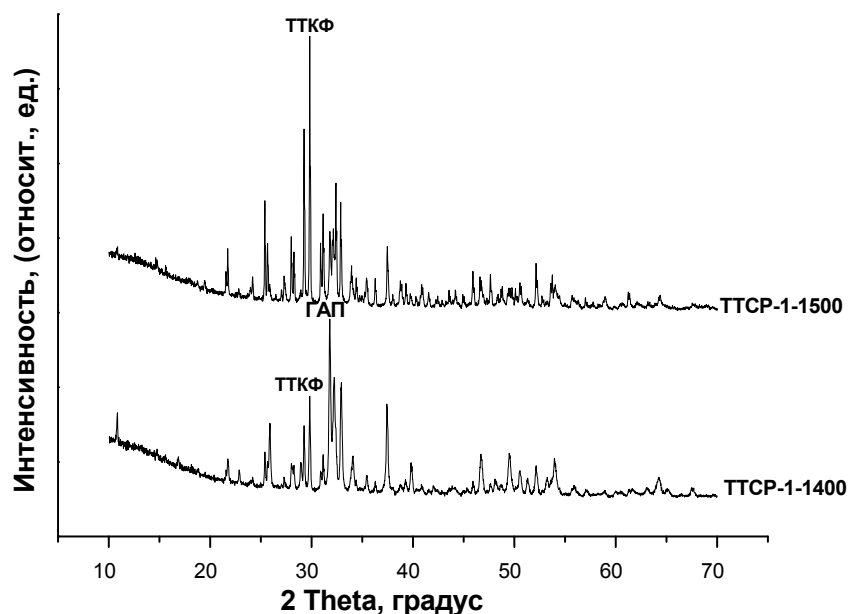


Рис. 1. Рентгенограммы образца ТТСП-1 после отжига при 1400 и 1500 °С

Однако, если сравнить рентгенограмму образца ТТСП-1 с картотеккой Search-Match № 25-1137, то практически, все рефлексы образца ТТСП-1, отожженного при 1500 °С, совпадают (рис. 2).

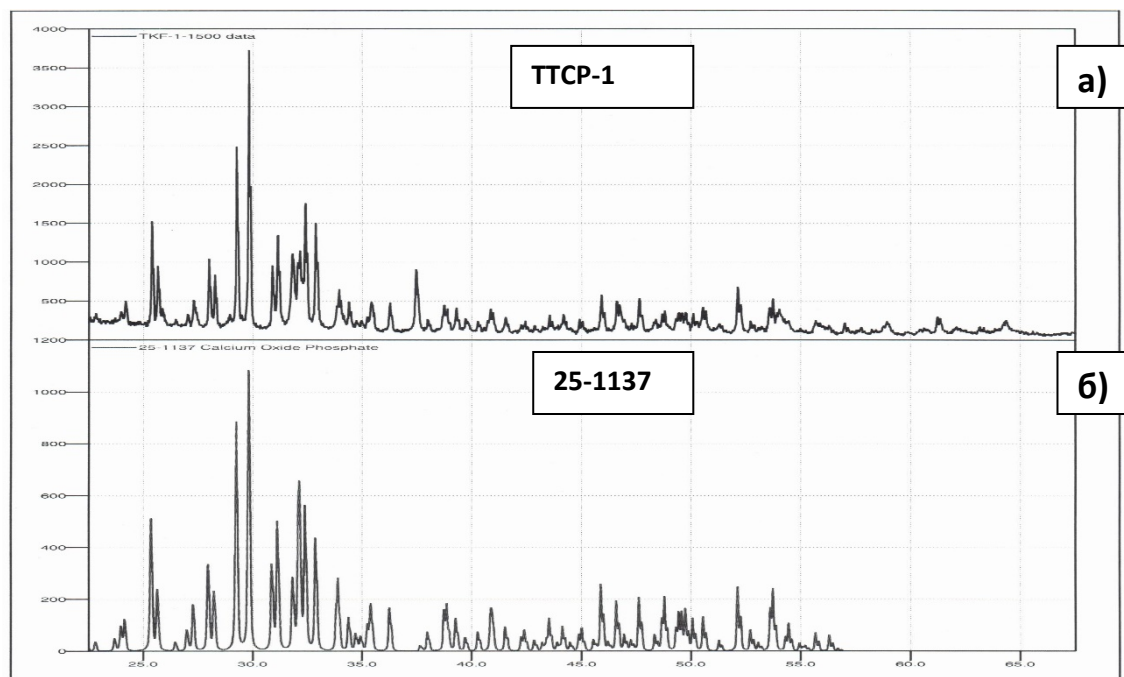


Рис. 2. Рентгенограмма образца ТТСП-1:
а) после отжига при 1500 °С; б) стандартная по картотеке

Параметры решетки образца ТТСП-1 также близки к данным, приведенным в карточке № 25-1137 и в табл. 2 автора работы [3].

Таблица 2. Параметры решетки синтезированных образцов ТТСП

Обозначение образцов	Ca ₄ (PO ₄) ₂ O					
	a, Å	b, Å	c, Å	beta, градус	V, Å ³	ОКР, нм
ТТСП-1-1400	7.0123(4)	11.9784(6)	9.4644(4)	90.87(1)	794.88(6)	198(8)
ТТСП-1-1500	7.0121(4)	11.9776(5)	9.4643(4)	90.88(1)	794.80(6)	246(10)
ТТСП-2-1400	7.0119(3)	11.9783(5)	9.4640(4)	90.87(1)	794.80(6)	218(8)
ТТСП-2-1500	7.0117(3)	11.9766(5)	9.4637(4)	90.88(1)	794.64(6)	232(10)

Важную информацию о составе фаз можно получить по данным ИКС. Тетракальцийфосфат имеет сложный ИК-спектр, весьма отличающийся полосами поглощения от гидроксиапатита и других фосфатов кальция [11].

На рис. 3 и 4 приведены ИК-спектры образцов ТТСП-1 и ТТСП-2.

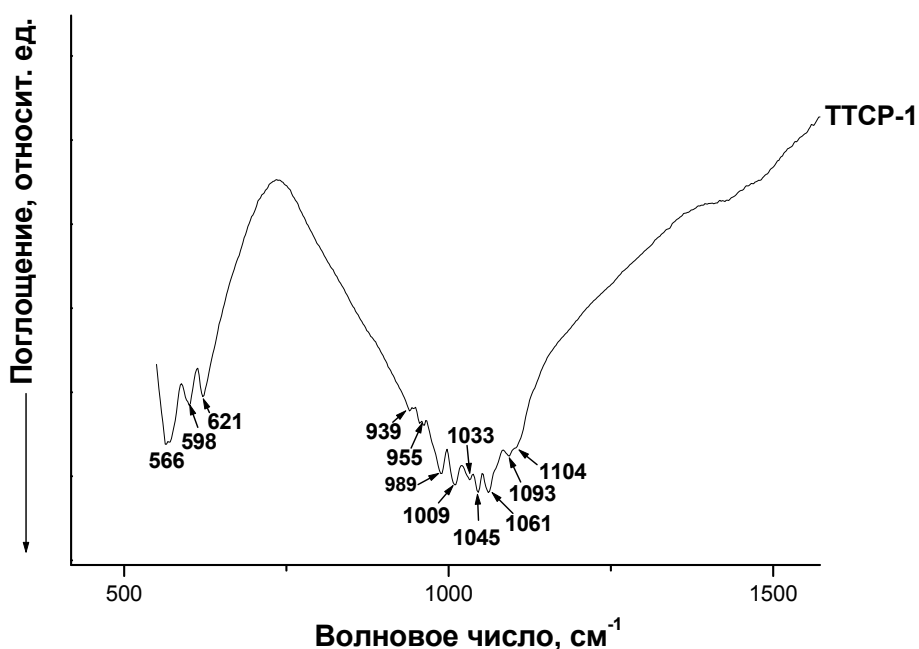


Рис. 3. ИК-спектр образца ТТСП-1

Согласно литературным данным отнесения полос поглощения колебаний связей Р-О тетракальцийфосфата, приведенным в работе [3] (табл. 2), и у авторов [4] (табл. 1), в синтезированных нами образцах полосы поглощения ИК-спектров обусловлены колебаниями связей фосфора с кислородом PO₄³⁻ – тетраэдров. Полосы поглощения (рис. 3 и 4) с волновыми числами 1104, 1093-1092, 1061, 1045-1046, 1031-1033, 1009-1010, 986 см⁻¹ относятся к трижды вырожденным валентным колебаниям связей Р-О фосфатной группы ТТСП. Полосы поглощения с волновыми числами 955, 937-939 см⁻¹ относятся к симметричным валентным колебаниям Р-О связей фосфатного тетраэдра. Полосы поглощения с волновыми числами 622, 598 и 565 см⁻¹ отнесены к 4 трижды вырожденным деформационным колебаниям связей О-Р-О фосфатной группы ТТСП.

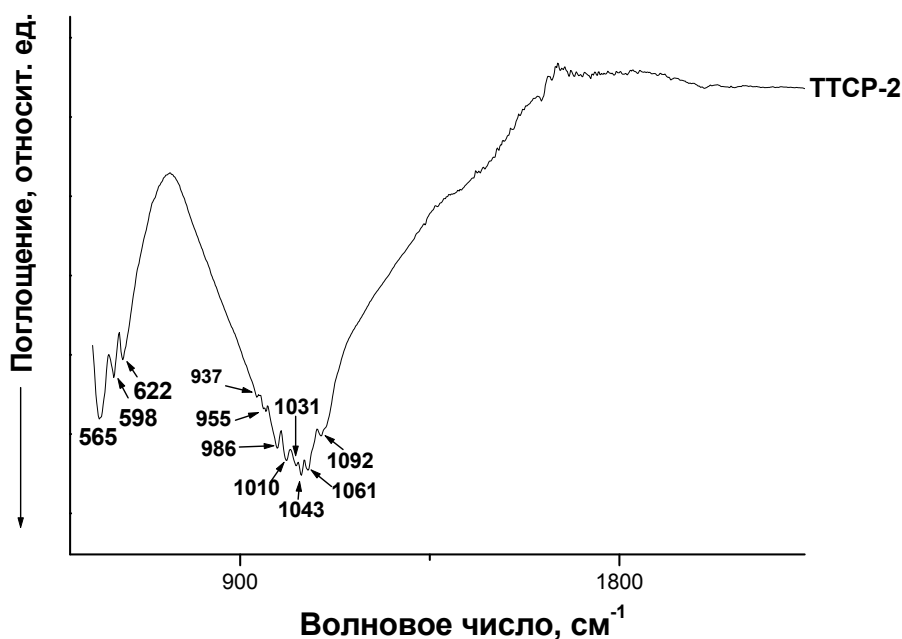


Рис. 4. ИК-спектр образца ТТСП-2

Сравнение двух вариантов синтеза тетракальцийфосфата, согласно данным РФА и ИКС, показало возможность его получения с использованием предварительной механической активации из разных исходных веществ. При получении ТТКФ из предварительно синтезированного β -трикальцийфосфата продукт содержал меньше примеси ГА. Отжиг образцов при 1400 °С без быстрой закалки сопровождается значительной примесью ГА и оксида кальция. После отжига при 1500 °С образцы представляли собой тетракальцийфосфат с характерной рентгенограммой и ИК-спектрами, идентичными стандартным образцам ТТКФ. Эти образцы, вероятно, могут быть успешно использованы в качестве материала для мишеней ВЧ-магнетронного напыления.

Процесс создания мишеней для ВЧ-магнетронного напыления покрытия включает операции прессования, обжига, соединения с катодом. Все эти операции при использовании ТТКФ должны быть выполнены с обеспечением условия ограничения влажности атмосферы среды, в которой они будут выполняться. Из анализа литературных источников не получено достаточных сведений по многим свойствам ТТКФ, поскольку тетракальцийфосфатные покрытия исследовались, большей частью, как побочные продукты, полученные при нанесении других кальцийфосфатных покрытий [3]. Существует обнадеживающая информация о том, что ТТКФ не вступает в реакцию с водой при комнатной температуре в течение 4-х недель [13]. Возможно, потребуется создание специального состава пресспорошка смешением ТТКФ с порошками биосовместимых соединений, имеющих большое сродство к образованию кристаллогидратов, или композитного состава с биополимерами. Обжиг спрессованной мишени, скорее всего, требует введение режима закалки при охлаждении, возможно с использованием СВЧ-технологии [14].

Выполнен первый этап исследований по созданию мишеней для ВЧ-магнетронного напыления биопокровий тетракальцийфосфатного состава.

Список литературы

1. Navarro M., Michiardi A., Castañõ O. and Planell J. A. Biomaterials in orthopaedics // *Journal of the Royal Society Interface*. – 2008. – Т. 5. – С. 1137–1158.
2. Hench L.L., Polak J.M. Third-generation biomedical materials // *Science*. – 2002. – Т. 295. – С. 1014–1017.
3. Moseke C., Gbureck U. Tetracalcium phosphate: Synthesis, properties and biomedical applications. Review // *Acta Biomaterialia*. – 6 (2010). – P. 3815–3823.
4. Posset U., Ločcklin E., Thull R., Kiefer W. Vibrational spectroscopic study of tetracalcium phosphate in pure polycrystalline form and as a constituent of a self-setting bone cement // *Journal of Biomedical Materials Research*. – July 1998. – С. 640–645.
5. Brown W.E. and Chow L.C. A new calcium phosphate, water-setting cement // *Cement Research Progress*. – P.W. Brown (ed.). – American Ceramic Society. – Westerville. – Ohio. – 1986. – С. 351–379.
6. Гурин А.Н., Комлев В.С., Фадеева И.В., Баринов С.М. Костные кальций-фосфатные цементы, применение в челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии // *Стоматология*. – 2011. – Т. 90. – Вып. 5. – С. 64–72.
7. Ярмошкина И.В., Свентская Н.В., Сивков С.П. Синтез и исследование свойств гидроксипатитовых цементов // *Успехи в химии и химической технологии*. – 2012. – Т. XXVI. – № 6 (135). – С. 55–59.
8. Jalota S., Cuneyt Tas A. and Bhaduri S.B. Synthesis of HA-Seeded TTCP ($\text{Ca}_4(\text{PO}_4)_2\text{O}$) Powders at 1230 °C from $\text{Ca}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ and $\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$ // *J. Am. Ceram. Soc.* – 2005. – Т. 88 [12]. – С. 3353–3360.
9. Liao J., Duan X., Li Y., Zheng C., Yang Z., Zhou A., Zou D. Hindawi Synthesis and Mechanism of Tetracalcium Phosphate from Nanocrystalline Precursor // *Publishing Corporation Journal of Nanomaterials*. – 2014. – С. 11. – ID 840102 <http://dx.doi.org/10.1155/2014/840102>.
10. Klein CPAT, Patka P, Wolke JGC, de Blicke-Hogervorst JMA, de Groot K. Long term in vivo study of plasma-sprayed coatings on titanium alloys of tetracalcium phosphate, hydroxyapatite and a-tricalcium phosphate // *Biomaterials*. – 1994. – 15:146–50.
11. Narushimal T., Ueda K., Goto T., Masumoto H., Katsubel T., Kawamura H., Ouchi C., Iguchi Y. Preparation of Calcium Phosphate Films by Radiofrequency Magnetron Sputtering // *Materials Transactions*. – 2005. – Т. 46. – № 10. – С. 2246–2252.
12. Ozeki K., Fukui Y., Aoki H. Influence of the calcium phosphate content of the target on the phase composition and deposition rate of sputtered films // *Applied Surface Science*. – 2007. – Т. 253. – С. 5040–5044.
13. Elliott J.C. Structure and chemistry of the apatites and other calcium orthophosphates. – Amsterdam: Elsevier, 1994.
14. Gandou Z, Nounah A., Nouneh K., Yahyaoui A. Effect of time of microwave activation synthesis on crystallite size of spheroid β -Tricalcium Phosphate nanopowders // *J. Mater. Environ. Sci.* – 2016. – Т. 7 (5). – С. 1653–1662.