

УЛЬТРАДИСПЕРСНЫЕ ПОРОШКИ БИОСОВМЕСТИМОГО $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$: СИНТЕЗ, ТЕРМООБРАБОТКА, СВОЙСТВА

© 2006 Н.А. Захаров*, Т.В. Беляевская*, А.Е. Чалых**, В.Т. Калинин*

*Институт общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова РАН

**Институт физической химии и электрохимии РАН

Поступила в редакцию 20.09.05

Изучено влияние условий синтеза на образование ультрадисперсных порошков гидроксиапатита кальция $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ в ходе осаждения его из раствора. Определены основные физико-химические характеристики продуктов синтеза, исследовано влияние термообработки на их фазовый состав и морфологию, проведена оценка возможности использования полученных материалов в качестве костных имплантатов в медицине.

ВВЕДЕНИЕ

Гидроксиапатит кальция $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ (ГА) сходен по составу с неорганической компонентой костной и зубной тканей млекопитающих и используется в медицинской практике для изготовления имплантатов [1, 2]. Биосовместимость ГА делает его наиболее распространенным материалом для применения в медицине в качестве порошков, плотной и пористой керамики [3]. ГА, кроме того, нашел применение в хроматографии, в качестве газовых сенсоров и лазерных сред [4]. Невысокая прочность имплантатов на основе ГА при использовании *in vivo* [5], к сожалению, затрудняет их использование в условиях механического нагружения. В наибольшей степени в связи с этим распространено применение ГА в медицине в качестве покрытий металлических имплантатов, составной части композиционных материалов (например, ГА/полимер), гранул для заполнения полостей поврежденных тканей организма [1-3].

Свойства ГА, включая его биоактивность, биосовместимость, растворимость, спекаемость, возможность принимать необходимую форму при обработке, прочностные характеристики и характеристики адсорбции, могут в широких пределах варьироваться за счет изменения его состава (например, введением соответствующих примесей) либо гранулометрических характеристик ГА [1-3, 6]. В связи с этим актуально создание доступных методов синтеза ГА, позволяющих контролировать размеры его частиц, химический состав синтези-

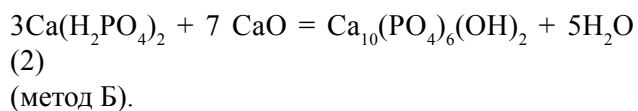
рованных продуктов и морфологические характеристики имплантатов.

Низкотемпературный синтез из растворов, проходящий в условиях низких температур, в наибольшей степени представляется доступным для управления перечисленными характеристиками продуктов синтеза. Путем незначительных изменений условий синтеза в водных растворах, суспензиях или гелях возможно существенное влияние на основные функциональные характеристики ГА [7-12]. Поскольку в условиях синтеза из раствора достижимо эффективное регулирование зародышеобразования, скорости роста кристаллов и условий образования требуемой фазы, возможна выработка стратегии создания материалов с заданными размерами частиц, морфологией и физико-химическими характеристиками, оптимальными для определенных условий применения.

В представленной работе изучено влияние двух реакций синтеза и термической обработки продуктов синтеза на их фазовый состав, кристаллографические и морфологические характеристики, обсуждена возможность использования полученных материалов в медицинской практике.

МЕТОДИКА ЭКСПЕРИМЕНТА

Порошкообразные образцы ГА были получены осаждением из водных растворов при комнатной температуре с использованием реакций $10\text{CaCl}_2 + 6(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4 + 8\text{NH}_4\text{OH} = \text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2 + 20\text{NH}_4\text{Cl} + 6\text{H}_2\text{O}$ (1) (метод А) и



В качестве исходных реактивов использовали CaCl_2 , CaO , $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$, $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$, NH_4OH квалификации «ОСЧ» и дистиллированную воду. Содержание исходных компонентов в растворе рассчитывалось из учета получения в ходе реакции стехиометрического ГА с соотношением $\text{Ca/P}=1,667$. Реакции в растворе проходили при комнатной температуре и постоянном перемешивании жидкости лепестком магнитной мешалки в продолжение 24 ч. В случае метода А к раствору CaCl_2 и аммиака в дистиллированной воде добавляли раствор $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$, затем дистиллированную воду ($\text{pH} = 10-11$). В случае метода Б проводили последовательное растворение CaO и $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$ в интенсивно перемешиваемой дистиллированной воде. Значение pH в растворе при этом изменялось от сильнощелочного до нейтрального, характеризующего полноту протекания процесса.

Растворы отстаивали в продолжение 1-2 суток, осадок промывали декантацией до $\text{pH}=7$ и высушивали при 100°C (продукты синтеза А-ГА, Б-ГА). Выход продукта реакции для случаев А и Б составил соответственно 79% и 96%. Прокаливание продуктов синтеза А-ГА и Б-ГА проводили на воздухе при 900°C (в течение 1 ч), скорости нагревания $10^\circ\text{C}/\text{мин}$ и охлаждении вместе с печью (отожженные образцы АТ-ГА, БТ-ГА, соответственно).

В ходе синтеза контролировали значение pH в растворе, содержание кальция (комплексометрический метод) и фосфора (весовой хинолинмолибдатный метод) в растворе [13].

Рентгеновские дифрактограммы получали с использованием автоматизированного дифрактометра Дрон-4 (Cu-K_α излучение, графитовый монохроматор, управляющая программа EXPRESS). Для проведения рентгенофазового анализа (РФА) использовали программы PHAN и PHAN% [14] (модифицированный полнопрофильный анализ, оценка размеров блоков D_{hkl} и величин микродеформаций кристаллической решетки). Размеры блоков и величины остаточных микронапряжений $\langle \varepsilon^2 \rangle^{1/2}$ вычисляли с учетом различной угловой зависимости физического уширения дифракционных линий: $D_{hkl} \sim k/\beta_D \cos \Theta$; $\langle \varepsilon^2 \rangle^{1/2} \sim \beta_{\langle \varepsilon \rangle} \text{ctg } \Theta$, где k – фактор формы, β_D , $\varepsilon_{\langle \varepsilon \rangle}$ – блочное и деформационное физическое уширение, Θ – брегговский угол

дифракции [14].

ИК спектры поглощения образцов измеряли в диапазоне $4000-400 \text{ см}^{-1}$ с использованием спектрофотометра Perkin-Elmer и объектов измерения в виде порошков, прессованных с КВг в форме дисков.

Морфологию образцов изучали с использованием сканирующего электронного микроскопа (СЭМ) CamScanS4.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные в результате использования методов А и Б продукты реакции после высушивания представляли собой порошки белого цвета. По данным химического анализа для А-ГА и Б-ГА справедливо отношение $\text{Ca/P}=1,68$.

Присутствие в рентгеновских спектрах А-ГА, Б-ГА характерных групп линий в областях 2Θ 25, 32 и 50 град. (рис. 1, 2) позволяет сделать вывод об образовании в ходе синтеза ГА. Слабое разрешение линий рентгеновского спектра свидетельствует о низкой степени кристалличности порошков А-ГА, Б-ГА. По данным рентгеновского анализа диаметры блоков Коши А-ГА и Б-ГА практически совпадают

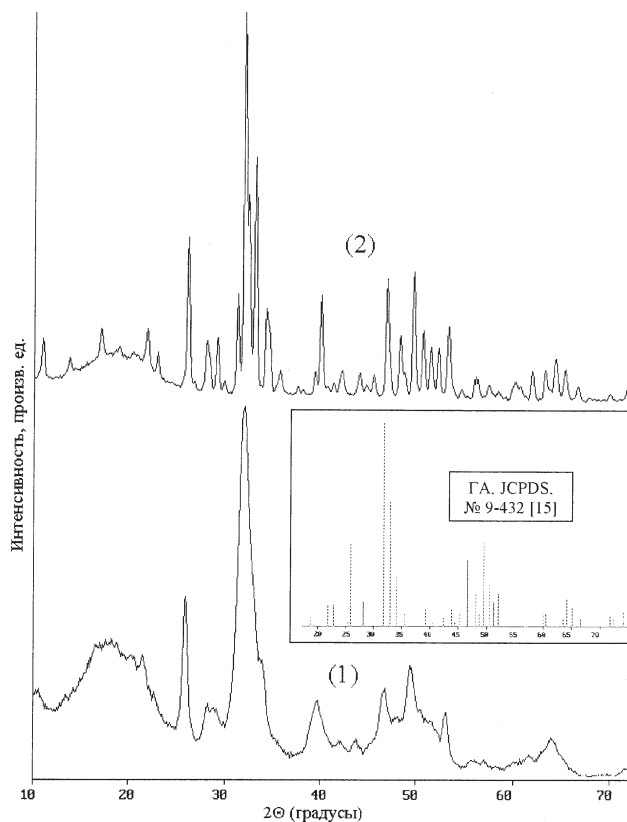


Рис. 1. Дифрактограммы продуктов синтеза по методу А до (1) и после (2) термической обработки

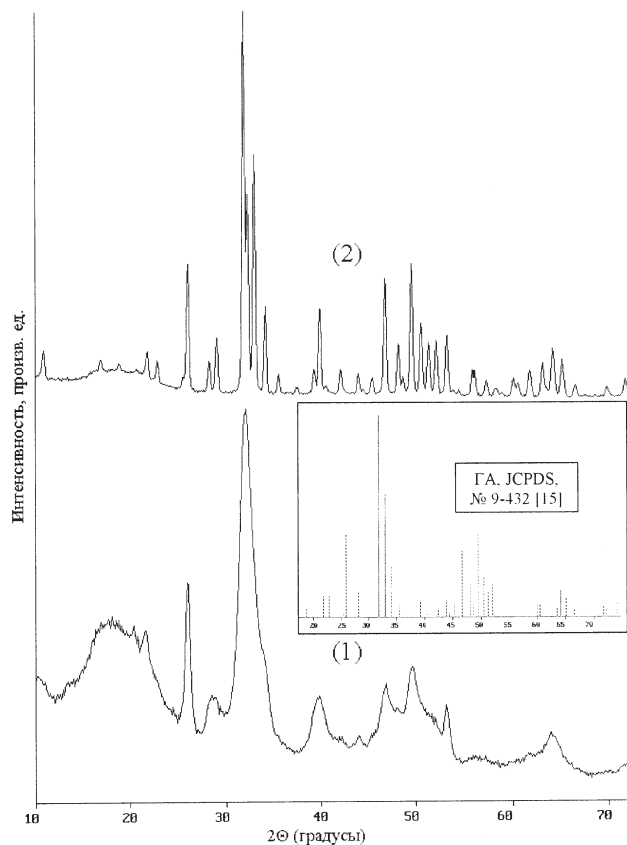


Рис. 2. Дифрактограммы продуктов синтеза по методу Б до (1) и после (2) термической обработки

(13,1 и 10,5 нм, соответственно) (табл. 1) и близки по значениям к размерам нанокристаллов ГА нативной кости [15]. Образующиеся в ходе синтеза фазы идентифицированы в гексагональной сингонии, пр.

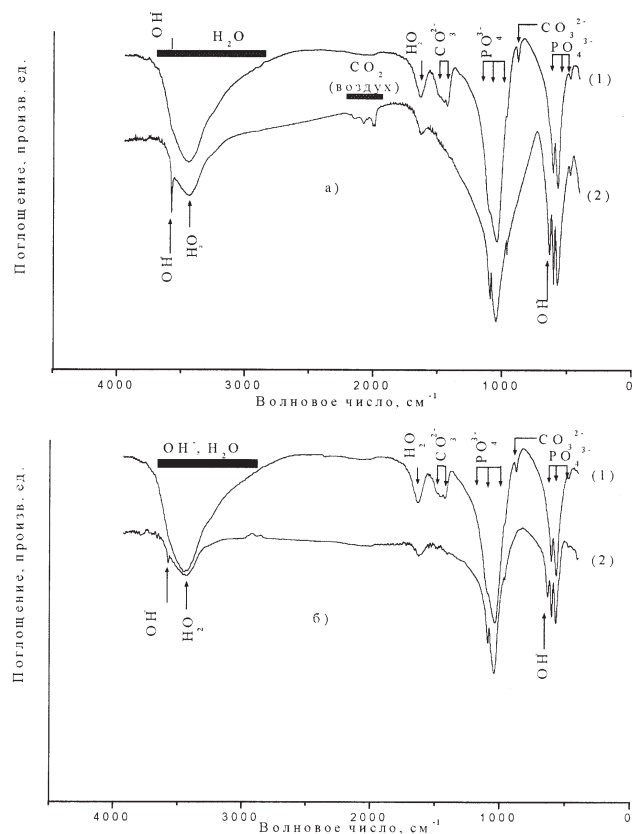


Рис. 3. ИК спектры поглощения продуктов синтеза по методу А (а) и Б (б) до (1) и после (2) термической обработки

гр. $R\bar{6}_3/m$. Параметры элементарных ячеек ГА А-ГА и Б-ГА (табл. 1) находятся в удовлетворительном соответствии с данными JCPDS (№ 9-432) [16]. Увеличение значений параметра a элементарной ячейки ГА для А-ГА и Б-ГА по сравнению с та-

Таблица 1.

Кристаллографические характеристики (пр. гр. $R\bar{6}_3/m$) продуктов осаждения, полученных методами А и Б, до и после термической обработки

Метод синтеза	Без обжига			После обжига (900 °С, 1 ч)			
	$a, \text{Å}$	$c, \text{Å}$	Размер блоков Коши, нм	$a, \text{Å}$	$c, \text{Å}$	Размер блоков Коши, нм	Посторонняя фаза
А	9,4223	6,8880	13	9,4180	6,8793	215	-
Б	9,4359	6,8843	11	9,4154	6,8797	126	$\beta\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$, 23 вес. % $a=10,4172$; $c=37,3445$.
Данные JCPDS, № 9-432 [16]				9,418	6,884		

бличными можно, по-видимому, отнести за счет присутствия в них посторонних примесей (неполное прохождение реакции в растворе, присутствие ионов CO_3^{2-} и т.д.).

Уменьшение значений параметра **a** элементарной ячейки ГА после термической обработки в большей степени характерно для БТ-ГА (табл. 1). При этом в случае БТ-ГА происходит образование двухфазного композита на основе ГА и $\beta\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$, где доля ТКФ превышает 20 вес. % (табл. 1,2). Фазы АТ-ГА и БТ-ГА обладают высокой степенью кристалличности, о чем свидетельствует хорошее разрешение линий рентгеновских спектров (рис. 1, 2).

Обжиг приводит к изменению гранулометрического состава синтезированных порошков. В большей степени рост кристаллов ГА характерен для продуктов реакции АТ-ГА. Диаметры блоков

Коши БТ-ГА фосфатного композита приблизительно вдвое меньше таковых для АТ-ГА. Последнее, по-видимому, можно связать с уменьшением скорости реакции в твердой фазе при обжиге БТ-ГА за счет присутствия примеси ТКФ.

Спектры наноразмерных продуктов синтеза обоих типов характеризуются полосами поглощения основных структурных компонентов ГА (тетраэдров PO_4^{3-} и гидроксильных групп OH^-), а также адсорбированной воды H_2O и карбонатных групп CO_3^{2-} (за счет поглощения CO_2 окружающей атмосферы при синтезе (рис. 3 (1)) [17, 18]. Менее развитым кристаллам отожженного БТ-ГА отвечают и менее интенсивные, чем в случае АТ-ГА, пики поглощения в области колебаний OH^- – и PO_4^{3-} – групп (3582 и 952 см^{-1} , соответственно) (рис. 3).

Таблица 2.

Химический состав продуктов синтеза по методу Б после термической обработки

	О	Ca	P	H
Атомные %	59,6	22,8	14,0	3,5
Весовые %	41,4	39,6	18,8	0,2

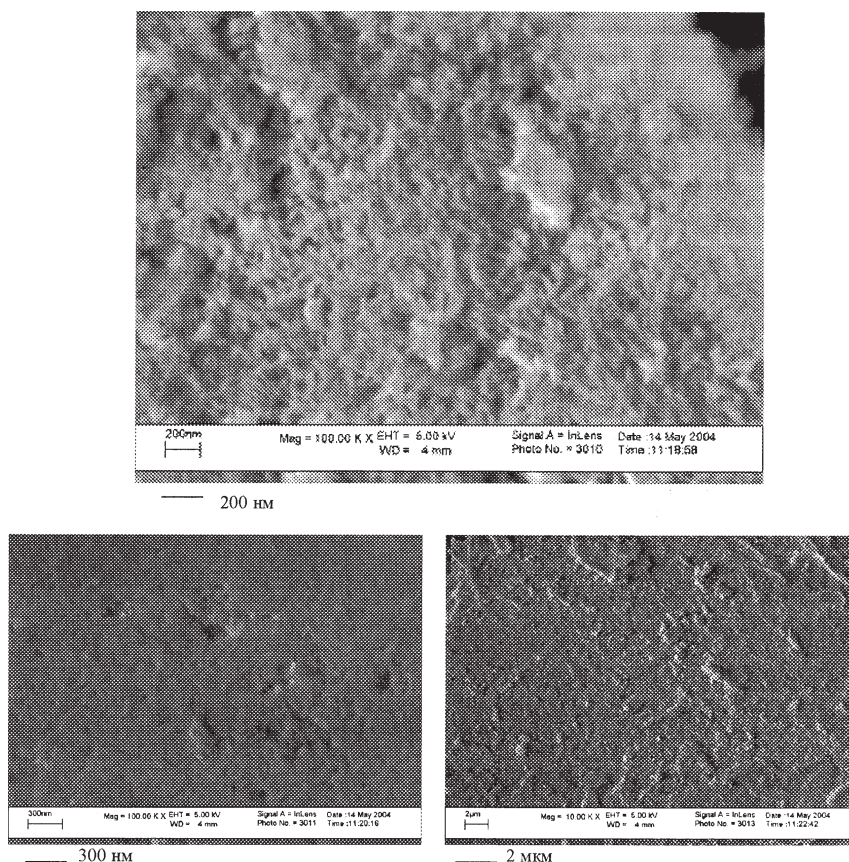


Рис. 4. ЭМ продуктов синтеза по методу Б до термической обработки

Таблица 3.

Колебательные частоты продуктов синтеза фосфатов кальция

Тип реакции	Термообработка	Структурные составляющие продуктов синтеза и их частоты (см ⁻¹) в колебательном спектре						
		PO ₄ ³⁻				OH ⁻	H ₂ O	CO ₃ ²⁻
		νν ₁	νν ₂	νν ₃	νν ₄			
А	Нет	954	466	1041, 1095	563, 606	**	1627, 3441	867 (ν ₂), 1410-1490 (ν ₃) **
	900 ⁰ С, 1ч	954	466	1041, 1095	563, 606	650, 3583	1627, 3441	1996
Б	Нет	952	474	1039, 1093	561, 604		1638, 3441	876, 1420, 1474 ***
	900 ⁰ С, 1ч	952	474	1039, 1094	561, 604	637, 3582	1626, 3431	876 (ν ₂), 1496 (ν ₃)

* Частотам 650 и 3583 см⁻¹ образцов, не подвергавшихся термообработке, соответствует плечо на интенсивном пике поглощения.

** Для образцов, не подвергавшихся термообработке, в области 1996 см⁻¹ имеет место размытая полоса поглощения.

Особенности спектральных характеристик продуктов синтеза А-ГА и Б-ГА определяются их низкой степенью кристалличности, значительной удельной поверхностью и наличием адсорбированной воды. В частности, полосы поглощения ν₁ и ν₂ тетраэдров PO₄³⁻ А-ГА и Б-ГА (области 952 и 470 см⁻¹) имеют неявно выраженный характер и увеличивают свою интенсивность после обжига (рис. 3, табл. 3). В ходе термической обработки происходит формирование полос поглощения групп OH⁻ АТ-ГА и БТ-ГА (650, 3582 см⁻¹), практически отсутствующих у образцов, не прошедших термической обработки.

Развитая поверхность нанопорошков А-ГА и Б-ГА способствует адсорбции значительного количества воды (полосы поглощения H₂O в спектрах в области 1630 и 3000 – 3700 см⁻¹) (рис. 3, табл. 3.). В ходе термической обработки интенсивность этих полос поглощения уменьшается. В условиях применявшейся термической обработки полного удаления адсорбированной воды, однако, не происходит.

Характерные полосы поглощения карбонатной группы CO₃²⁻ продуктов синтеза тестируются в области частот 1490 – 1410 см⁻¹ для ν₃ – моды и 870 для моды ν₂. Этот факт можно трактовать [17] как образование в ходе синтеза КГА (биоапатитов) типа В, когда карбонатные группы CO₃²⁻ замещают тетраэдры PO₄³⁻. В соответствии с [18, 19], началу интенсивной потери CO₂ для синтезированных из

раствора ГА соответствует температура 500 °С. По данным ИК спектроскопии остатки карбонатных групп присутствуют после обжига только в случае БТ-ГА. Они проявляются в пиках слабой интенсивности в области частот 876 и 1496 см⁻¹ (рис. 3 б)). Известно [20], что биологические апатиты содержат до 7,4 вес. % карбоната. В связи с этим можно предположить, что синтезированные композиционные материалы БТ-ГА, содержащие в своем составе КГА, будут представлять интерес для медицинского применения в качестве костных имплантатов. Присутствие в качестве примеси ТКФ в отожженных продуктах синтеза Б-ГА способствует увеличению растворимости имплантационного материала, улучшая характеристики его биосовместимости [21].

Рост кристаллов ГА и агломеризацию продуктов синтеза подтверждают результаты исследования образцов Б-ГА и БТ-ГА методом СЭМ (рис. 4, 5). Морфология порошков Б-ГА, не прошедших обжига, определяется наночастицами (~ 11 нм) ГА. Присутствие в продуктах синтеза Б-ГА образований большего размера методом СЭМ не фиксируется, что согласуется с результатами рентгеновского анализа (табл. 1).

Продукты обжига БТ-ГА характеризуются наличием зерен с формой, близкой к сферической, и размерами 100 – 200 нм. Причину агломеризации

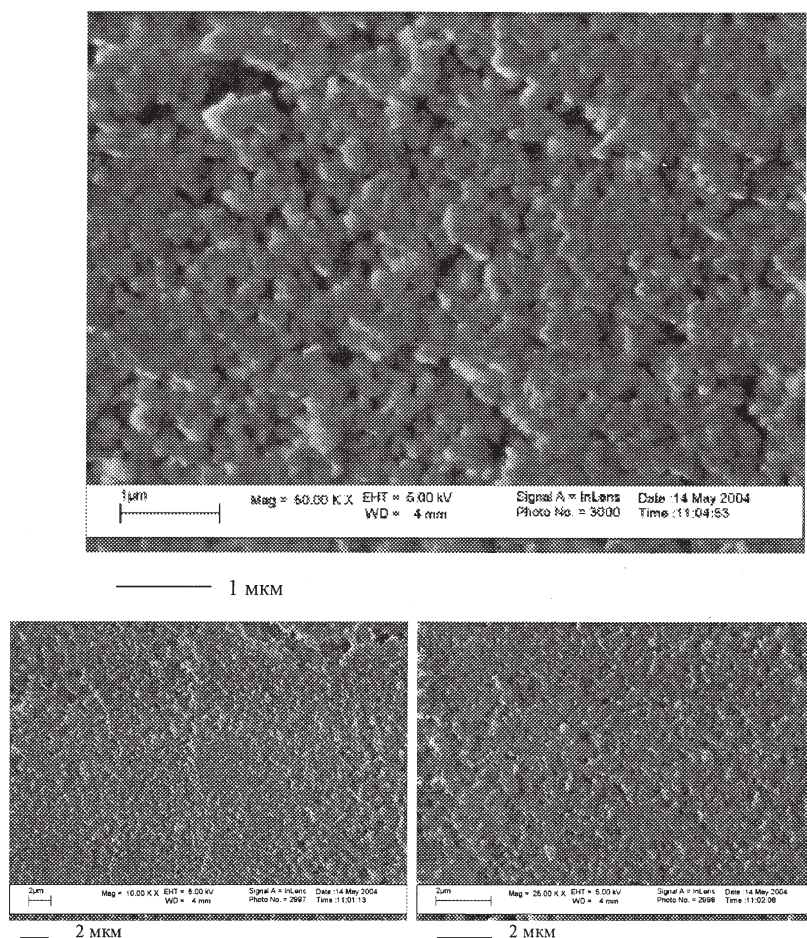


Рис. 5. ЭМ продуктов синтеза по методу Б после термической обработки (900 °С, 1 ч)

ГА в ходе термической обработки объясняют [21] образованием на активной поверхности первичных наночастиц зарядов за счет OH^- групп ГА. Возникающая в случае БТ-ГА в ходе термической обработки примесная фаза ТКФ выступает, по-видимому, в роли буферной среды. Она способствует уменьшению размеров зерен (~ 126 нм) композиционного материала БТ-ГА по сравнению с зернами АТ-ГА (~ 215 нм, табл. 1), затрудняя рост кристаллов ГА. Последнее свидетельствует о связи процессов агломеризации в нанопорошках фаз на основе ГА с их составом.

ВЫВОДЫ

1. По данным рентгеновских исследований и ИК-спектроскопии в результате использования обоих (А, Б) приведенных методов синтеза из раствора (реакции (1) и (2), соответственно) имеет место образование гидроксиапатита кальция $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ (ГА).

2. Высушенные на воздухе продукты реакций

(1) и (2) (А-ГА и Б-ГА, соответственно) представляют собой ультрадисперсные порошки ГА с приблизительно одинаковыми размерами частиц (10 – 13 нм), близкими к размерам нанокристаллов ГА биологических апатитов.

3. Продукты синтеза включают в свой состав ионы CO_3^{2-} , характерные для биологических карбонатгидроксиапатитов (КГА) (биоапатитов), содержание которых снижается в ходе термической обработки (900 °С, 1 ч). Методами ИК-спектроскопии карбонатные ионы в продуктах обжига тестируются только в случае БТ-ГА, позволяя сделать вывод об образовании в этом случае в ходе термической обработки КГА типа В (замещение ионами CO_3^{2-} тетраэдров PO_4^{3-}).

4. Термическая обработка продуктов синтеза Б-ГА приводит к образованию композиционного материала на основе ГА и $\beta\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ (трикальцийфосфата, ТКФ), в котором содержание ТКФ превышает 20 вес. %.

5. Морфология отожженных порошков АТ-ГА и БТ-ГА определяется образованием в ходе термиче-

ской обработки зерен с формой, близкой к сферической, и размерами порядка 100 – 200 нм. Меньший размер зерен композиционного материала БТ-ГА вызван, по-видимому, инкорпорированной примесной фазой ТКФ, играющей роль буферной среды и замедляющей рост кристаллов ГА.

6. Для практики медицинского использования полученных материалов особый интерес могут представлять:

- ультрадисперсность полученных порошков биосовместимых материалов;
- образование КГА (биоапатита) в ходе синтеза;
- возможность синтеза с использованием описанных методов композиционных материалов на основе ГА и ТКФ.

Авторы признательны программам Президиума РАН «Фундаментальные науки – медицине» и «Направленный синтез веществ с заданными свойствами и создание функциональных материалов на их основе» за финансовую поддержку исследований.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Aoki H. Science and Medical Application of Hydroxyapatite. Japan. Tokyo. Japanese Association of Apatite Science. 1991. 210 p.
2. Hench L.L. // J. Amer. Ceram. Soc. 1991. V.74. № 7. P. 1487-1510.
3. Sachanek W., Yoshimura M. // J. Mater. Res. 1998. V. 13. № 6. P. 94-99.
4. Inorganic Phosphate Materials. Ed. T. Kanazawa. Tokyo and Amsterdam. Kodausha and Elsevier. 1980. P. 15-18.
5. De With G., Van Dijk H.J.A., Hattu N. et al. // J. Mater. Sci. 1981. V. 16. № 4. P. 1592-1596.
6. Chang M. C., Ko C., Douglas W. H. // Biomaterials. 2003. V. 24. № 11. P. 2853-2862.
7. Byrappa K., Yoshimura M., Handbook of Hydrothermal Technology. New Jersey. William Andrews Publishing. LLC/Noyes Publications. 2001. 350 p.
8. Harries J.E., Hukins D.W.L., Holts C. et. al. // J. Cryst. Growth // 1987. V. 84. № 7. P. 563-570.
9. Arends J., Christoffersen J., Christoffersen M.R. et. al. // J. Cryst. Growth // 1987. V. 84. № 7. P. 515-532.
10. Lerner E., Azoury R., Sarig S. // J. Cryst. Growth // 1989. V. 94. № 3. P. 725-530.
11. Cerreta M.K., Berglund K.A. // J. Cryst. Growth // 1987. V. 84. № 7. P. 577-588
12. Zakharov N.A., Polunina I.A., Polunin K.E. // Inorganic Materials. 2004. V. 40. № 6. P. 641-648.
13. Шварценбах Г., Флашка Г. Комплексонометрическое титрование. М. Химия, 1970. С. 172.
14. Горелик С.С., Скаков Ю.А., Расторгуев Л.Н. Рентгенографический и электроннооптический анализ. М. МИСиС, 2002. 360 с.
15. Захаров Н.А., Ежова Ж.А., Коваль Е.М., Калинин В.Т., Чалых А.В. // Неорган. материалы. 2005. Т. 41. № 5. С.1-8.
16. Powder diffraction file (inorganic phases). Joint Committee on Powder Diffraction Standards (JCPDS) File № 9-432, International Centre of Diffraction Data, Newton Square, PA, 1980.
17. LeGeros R.Z. Calcium Phosphate in Oral Biology and Medicine. Switzerland. Basel. Karger AG. 1991. 221 p.
18. Elliott J.C. Structure and Chemistry of the Apatites and Other Calcium Orthophosphates. Amsterdam. Elsevier. 1994. 150 p.
19. Suchanek W.L., Shuk P., Byrappa K. et al. // Biomaterials. 2002. V. 23. № 5. P. 699-710.
20. Swisher S.D. Surfactant Biodegradation. New York. Marcel Dekker Inc. 1970. 250 p.
21. Ramachandra Rao R., Roopa H.N., Kannan T.S. // J. Mater. Sci.: Mater. Med. 1977. V. 511. № 3. P. 511-518.