

УДК 666.3-127546.41

## ВЛИЯНИЕ ФОСФАТ-ГРУПП НА СТРУКТУРУ И СВОЙСТВА КОСТНЫХ ЦЕМЕНТОВ НА ОСНОВЕ СУЛЬФАТА КАЛЬЦИЯ

© 2020 г. Д. Р. Хайрутдинова<sup>1,\*</sup>, О. С. Антонова<sup>1</sup>, М. А. Гольдберг<sup>1</sup>, С. В. Смирнов<sup>1</sup>, П. А. Крохичева<sup>1</sup>, член-корреспондент РАН С. М. Баринов<sup>1</sup>, член-корреспондент РАН В. С. Комлев<sup>1</sup>

Поступило 17.04.2020 г.  
После доработки 12.05.2020 г.  
Принято к публикации 10.06.2020 г.

Химическим осаждением из водных растворов синтезированы порошки на основе сульфата кальция с содержанием фосфат-групп 5, 10 и 20 мол. %. Проведен рентгенофазовый анализ и ИК-спектроскопия продуктов синтеза. На основе синтезированных порошков получены цементные пасты с использованием дистиллированной воды в качестве цементной жидкости. Исследован фазовый состав, растворимость, микроструктура, время схватывания и прочность при сжатии цементных материалов. Установлено, что в процессе синтеза получают композиционные порошковые материалы, состоящие из сульфата кальция и трикальцийфосфата. Получены материалы, которые могут найти применение в клинической практике в виде биорезорбируемых цементов для замещения дефектов костной ткани.

*Ключевые слова:* биоматериалы, костные цементы, сульфат кальция, синтез, свойства, растворимость, механическая прочность

DOI: 10.31857/S2686953520030097

Материалы на основе сульфата кальция (СК) применяются в качестве изделий медицинского назначения (цементные пасты) для замещения повреждений костной ткани, полученных в результате травм или заболеваний [1]. Преимуществом СК, по сравнению с другими кальцийсодержащими цементными материалами, является его низкая стоимость, а также отсутствие кислой реакции во время получения цементных растворов в процессе применения [2]. При смешении сульфата кальция с дистиллированной водой происходит переход полуводного СК в двухводный со сравнительно малым экзотермическим эффектом (повышение температуры в пределах 30°C). Благодаря этому, а также отсутствию сильно кислых или щелочных реакций при затворении, цементы на основе СК нашли свое применение в медицине в качестве носителя лекарственных средств (ЛС) [3–5]. Введение ЛС без их деструкции возможно реализовывать непосредственно в процессе смешения и гомогенизации СК матрицы, при этом во время растворения сульфата кальция происходит их высвобождение [6].

Непосредственное использование СК-цементов для замещения дефектов костной ткани затруднено в связи с высокой скоростью биорезорбции, их применение допустимо на дефектах докритического размера [7]. Также к недостаткам относится отсутствие фосфат-ионов, которые являются важными компонентами для остеосинтеза [8]. В связи с этим СК чаще всего используют в качестве добавки для регулирования растворимости кальций-фосфатных цементов (КФЦ) [9].

Таким образом, актуальным подходом может выступать анионное замещение сульфат-групп фосфат-группами в структуре СК. При таком подходе необходимые для остеосинтеза фосфат-ионы будут локализованы в цементе и распределены равномерно на микроуровне благодаря совместному синтезу. В настоящей работе представлены результаты по синтезу СК с частичным замещением сульфат-групп на фосфат-группы. Изучен фазовый состав, растворимость, а также морфология и механическая прочность полученных материалов.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Синтез СК с частичным замещением сульфат-групп на фосфат-группы проводили с помощью химического осаждения из растворов солей  $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$ ,  $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$  и  $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ . Количество

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт металлургии и материаловедения им. А.А. Байкова Российской академии наук, Москва, Россия

\*E-mail: dvdr@list.ru

**Таблица 1.** Расчетные формы сульфата кальция в зависимости от степени замещения сульфат-групп на фосфат-группы

Обозначение материала	Замещение, мол. %	Формула соединений	Ca(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> , г	(NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> , г	(NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> , г
1	0	CaSO <sub>4</sub> · 0.5H <sub>2</sub> O	—	—	—
2	5	Ca <sub>3</sub> (PO <sub>4</sub> ) <sub>0.1</sub> (SO <sub>4</sub> ) <sub>2.85</sub> · 0.5H <sub>2</sub> O	49.5	26.3	0.92
3	10	Ca <sub>3</sub> (PO <sub>4</sub> ) <sub>0.2</sub> (SO <sub>4</sub> ) <sub>2.7</sub> · 0.5H <sub>2</sub> O	49.9	25.1	1.86
4	20	Ca <sub>3</sub> (PO <sub>4</sub> ) <sub>0.4</sub> (SO <sub>4</sub> ) <sub>2.4</sub> · 0.5H <sub>2</sub> O	50.6	22.63	3.77

реактивов рассчитывали в соответствии с заданными конечными составами, приведенными в табл. 1.

Синтез проводили при перемешивании со скоростью 300 об./мин с использованием верхнеприводной мешалки при значении pH 6–7. Полученный осадок отмывали от побочных продуктов реакции, фильтровали и сушили при  $T = 140^\circ\text{C}$  в течение 12 ч. В результате получены порошковые материалы 1–4.

Порошковые материалы 1–4 исследовали методом рентгенофазового анализа (РФА) на дифрактометре Дифрей (Россия) (для качественного фазового анализа использовали данные картотеки JSPDS), а также ИК-спектроскопии на установке Avatar Nikolet (США). Для исследования механической прочности при сжатии готовили цементные образцы смешением порошка и дистиллированной воды на предметном стекле в соотношении порошок : жидкость = 2 : 1 и формовали цилиндрические образцы диаметром 4 мм и длиной 8 мм. Время схватывания определяли сопротивлением проникновению в цемент иглы диаметром 1 мм прибора Вика (Россия) под воздействием нагрузки 400 г (стандарт ISO 1566). Прочность определяли на разрывной машине Instron 5155 (Великобритания), статистика по 5 образцам. Анализ микроструктуры проводили на растровом электронном микроскопе Tescan VEGA II (Чехия). Степень растворимости оценивали по измерению массовых потерь цементов после их выдержки в дистиллированной воде в течение 5 суток. Для этого измеряли начальную массу образца ( $m_1$ ), а затем конечную массу после выдержки в воде ( $m_2$ ), затем рассчитывали относительную потерю массы  $P$  [10]:

$$P = (m_1 - m_2)/m_1 \times 100 \quad (1)$$

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно данным РФА (рис. 1а), в продуктах синтеза установлено наличие следующих фаз: двуводного (№ JCPDS 06-0046), полуводного (№ JCPDS 41-0224) и безводного (№ JCPDS 37-1496) сульфата кальция, а также  $\beta$ -трикальций-фосфата ( $\beta$ -ТКФ) с ромбоэдрической структурой

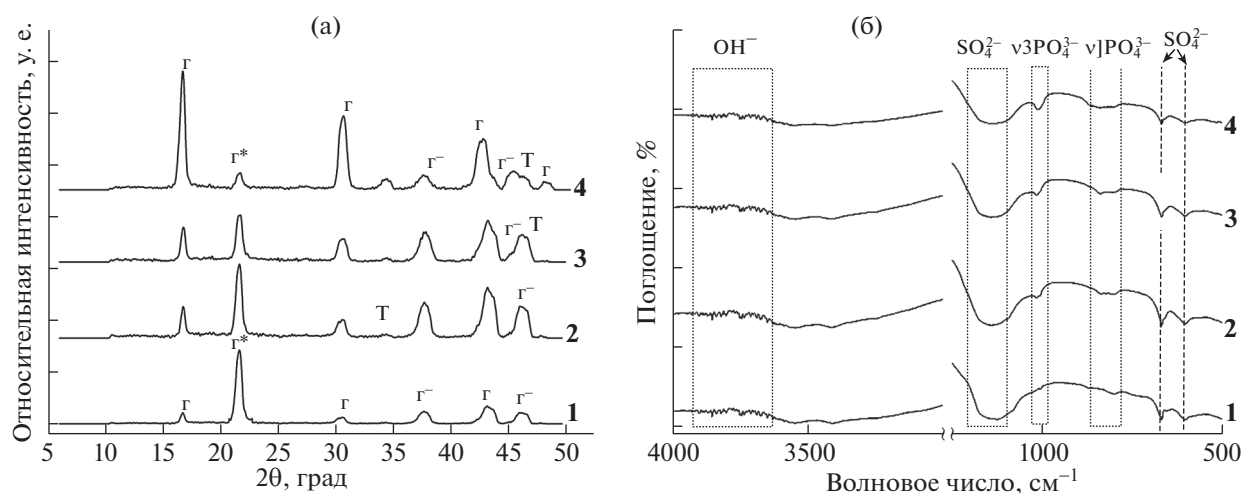
(№ JCPDS 32-0176). Основные рефлексы  $\beta$ -ТКФ, лежащие в области проведенных исследований, ( $2\theta$ ): 100% пик –  $34.15^\circ$ , 40% пик –  $46.78^\circ$ , 80% пик –  $30.95^\circ$ . При этом на дифрактограмме можно наблюдать отдельный 100% рефлекс только при  $34.15^\circ$ . Рефлекс, соответствующий  $30.95^\circ$ , совпадает с основной фазой CaSO<sub>4</sub> · 0.5H<sub>2</sub>O ( $29.73^\circ$  и  $31.88^\circ$ ), а рефлекс, соответствующий  $46.78^\circ$ , накладывается на пик при  $46.1^\circ$ , принадлежащий безводному СК.

Образование ТКФ наблюдается уже при 5 мол. %, и его количество увеличивается при больших концентрациях фосфат-групп. Таким образом, происходит формирование композиционного материала СК-ТКФ. Можно отметить, что с ростом количества фосфат-групп уменьшается количество двуводного СК при росте интенсивности пиков полуводного СК.

Данные ИК-спектроскопии (рис. 1б) подтверждают результаты РФА. Показано, что в составе композиционных порошков сульфата кальция при степени замещения 5 мол. % появляются полосы в интервале волновых чисел  $780\text{--}865\text{ см}^{-1}$  и  $964\text{--}1030\text{ см}^{-1}$ , характерные для моды  $\nu_3(\text{PO}_4^{3-})$ - и  $\nu_1(\text{PO}_4^{3-})$ -групп соответственно, интенсивность которых возрастает по мере увеличения концентрации фосфат-групп в порошках. Также можно наблюдать наличие линий поглощения, соответствующих сульфат-группам, с волновыми числами  $601, 668\text{ см}^{-1}$  и интервалом волновых чисел  $1096\text{--}1203\text{ см}^{-1}$ . Полосы при  $601$  и  $668\text{ см}^{-1}$  характеризуются более выраженным снижением интенсивности по мере введения фосфат-групп по сравнению с  $1096\text{--}1203\text{ см}^{-1}$ . Полоса при  $3573\text{ см}^{-1}$  соответствует адсорбированным ОН-группам, что связано с присутствием полуводного и двуводного СК.

На следующем этапе работы проводили исследование цементных материалов 1а–4а, полученных на основе композиционных порошков 1–4.

Обозначение и составы цементов приведены в табл. 2. Время схватывания цементов варьировалось в пределах 7–9 мин, что меньше на 2–3 мин, по сравнению с чистым СК. Уменьшение времени схватывания объясняется наличием в исход-



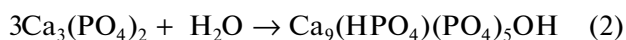
**Рис. 1.** Дифрактограммы (а) и ИК-спектры (б) композиционных порошков после синтеза, **1** – СК, **2** – 5 мол. %, **3** – 10 мол. % и **4** – 20 мол. % содержания фосфат-групп;  $\Gamma$  – полуводный гипс (№ JCPDS 41-0224),  $\Gamma^*$  – двухводный гипс (№ JCPDS 06-0046),  $\Gamma^-$  – безводный гипс (№ JCPDS 37-1496), Т –  $\beta$ - $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$  (№ JCPDS 32-0176), ромбоэдрическая структура.

ном порошке менее активного ТКФ, не вступающего в реакцию с полуводным СК и водой с образованием гипса.

Растворимость данных материалов незначительно растет от 0.86 до 1.09% с увеличением содержания фосфат-групп.

По данным РФА цементы, в составе которых присутствует только сульфат кальция, состояли полностью из двухводного СК. Материалы, включающие в свой состав фосфат-группы, помимо двухводного СК содержат небольшое количество полуводного СК.

Отсутствие пиков, принадлежащих ТКФ, объясняется его гидратацией по реакции (2) при нейтральном pH с образованием нестехиометрического гидроксипатита (№ JCPDS 09-0432) [11]:



На дифрактограммах присутствует гало при углах дифракции, характерных для апатитовой фазы, причем его интенсивность возрастает по мере увеличения содержания фосфат-групп (рис. 2).

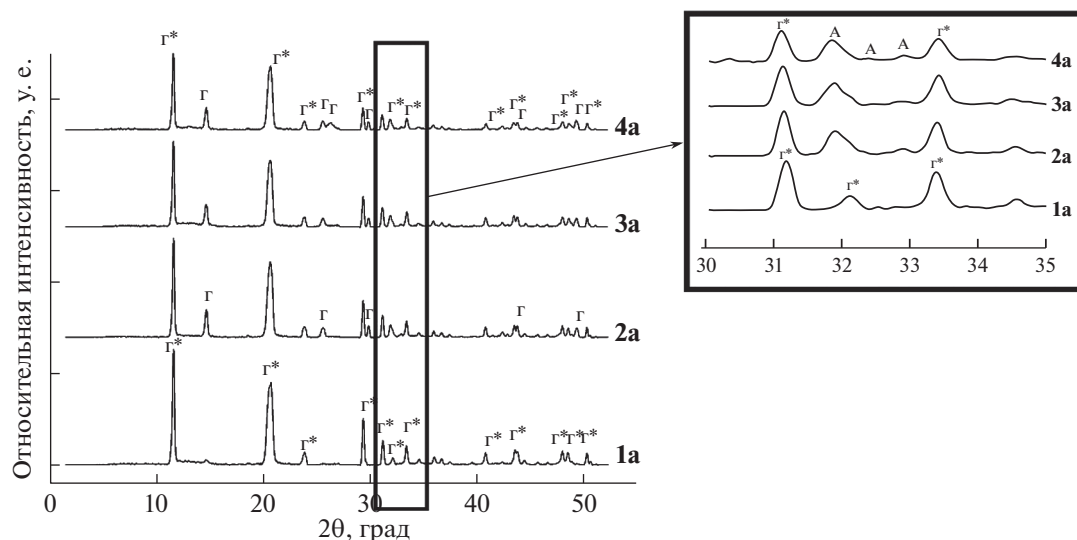
Исследование микроструктуры цементных материалов показало, что СК цемент состоит из плотно прилегающих частиц гипса призматической формы длиной 2–3 мкм и шириной 1–2 мкм, структура материала однородная (рис. 3а). По мере введения фосфат-групп в цементы, структура становится более пористой, морфология частиц изменяется с тенденцией уменьшения ширины частиц. Структура материала, содержащего 20 мол. % фосфат-групп, сформирована кристаллами игольчатой морфологии длиной 2–3 мкм и толщиной около 0.5 мкм, образующими высокопористый каркас (рис. 3б).

Согласно данным результатов исследования прочности при сжатии, наибольшей прочностью отличается цементный материал СК – 22 МПа, что является следствием однородной мелкокристаллической плотной структуры (рис. 3а). Для материалов, содержащих фосфатные группы (**2а**, **3а** и **4а**), прочность была значительно ниже. Материалы, содержащие фосфат-группы в количестве 5 мол. %, имели прочность 9–10 МПа, а при увеличении количества фосфат-групп до 20 мол. % она снижалась до 2–4 МПа. Это связано с образованием неплотной пористой структуры цементов при содержании большего количества фосфат-групп, как показано на рисунке 3б [11]. Из литературных данных известно, что при синтезе цементов механическим смешением СК и высокоактивного  $\alpha$ -ТКФ с цементной жидкостью на основе  $\text{Na}_2\text{H}(\text{PO}_4)$  также наблюдается снижение механической прочности цементных материалов по мере роста содержания  $\alpha$ -ТКФ [5].

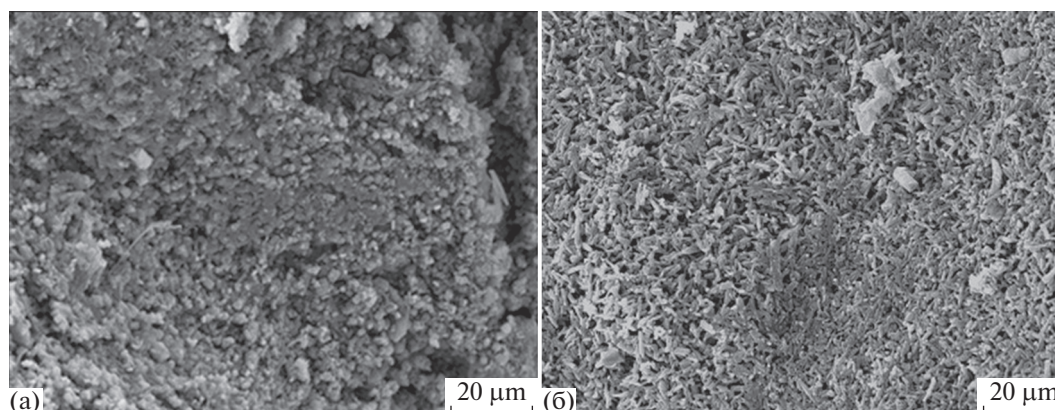
Таким образом, в результате проведенных исследований установлены фазовые превращения при синтезе фосфат-замещенных сульфатов

**Таблица 2.** Состав и время схватывания синтезированных цементных материалов

Образец	Состав	Время схватывания, мин
<b>1а</b>	СК	11–12
<b>2а</b>	5 мол. % $\text{PO}_4^{3-}$	7–8
<b>3а</b>	10 мол. % $\text{PO}_4^{3-}$	8–9
<b>4а</b>	20 мол. % $\text{PO}_4^{3-}$	8–9



**Рис. 2.** Дифрактограммы цементов, где **1a** – СК; **2a** – 5 мол. %; **3a** – 10 мол. % и **4a** – 20 мол. % содержания фосфат-групп;  $\Gamma$  – полуводный гипс (№ JCPDS 41-0224),  $\Gamma^*$  – двухводный гипс (№ JCPDS 06-0046), А – гидрок시아патит (№ JCPDS 09-0432).



**Рис. 3.** Микрофотографии цементных образцов **1a** (а) и **4a** (б).

кальция. Получены биорезорбируемые цементные материалы, характеризующиеся высокой пористостью и растворимостью, а также прочностью до 9–10 МПа в системе СК– $\beta$ -ТКФ для затворения которых, в отличие от традиционных  $\beta$ -ТКФ цементов, не требуется кислая цементная жидкость.

#### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ 18-03-00429а.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Doadrio J.C., Arcos D., Cabanas M.V., Vallet-Regí M.* Calcium Sulphate-Based Cements Containing Cephalixin // *Biomaterials*. 2004. V. 25. № 13. P. 2629–2635.
2. *Mármol G., Savastano H., Jr., Monzó J.M., Borrachero M.V., Soriano L., Payá J.* Portland Cement, Gypsum and Fly Ash Binder Systems Characterization for Lignocellulosic Fiber-Cement // *Construction and Building Materials*. 2016. V. 124. P. 208–218.
3. *Morley R., Lopez F., Webb F.* Calcium Sulphate as a Drug Delivery System in a Deep Diabetic Foot Infection // *The Foot*. 2016. V. 27. P. 36–40.
4. *Kutkut A., Andreana S., Kim H.L., Monaco E., Jr.* Extraction Socket Preservation Graft Before Implant Placement with Calcium Sulfate Hemihydrate and Platelet-Rich Plasma: A Clinical and Histomorphometric Study in Humans // *J. Periodontol.* 2012. V. 83. № 4. P. 401–409.
5. *Nilsson M., Fernandez E., Sarda S., Lidgren L., Planell J.A.* Characterization of a Novel Calcium Phosphate/Sulphate Bone Cement // *J. Biomed. Mater. Res.* 2002. V. 61. № 4. P. 600–607.

6. *Vorndran E., Geffers M., Ewald A., Lemm M., Nies B., Gbureck U.* Ready-to-use Injectable Calcium Phosphate Bone Cement Paste as Drug Carrier // *Acta Biomaterialia*. 2013. V. 9. № 12. P. 9558–9567.
7. *Sidqui M., Collin P., Vitte C., Forest N.* Osteoblast Adherence and Resorption Activity of Isolated Osteoclasts on Calcium Sulphate Hemihydrate // *Biomaterials*. 1995. V. 16. № 17. P. 1327–1332.
8. *Albrektsson T.* Hard Tissue Response. In: Black J., Hastings G. / *Handbook of Biomaterial Properties*. Boston, MA, Springer, 1998. P. 500–512.
9. *Siek D., Czechowska J., Zima A., Ślósarczyk A.* Biodegradable Cement Type Bone Implant Materials Based on Calcium Phosphates and Calcium Sulphate // *Eng. Biomaterials*. 2015. V. 18. № 133. P. 2–6.
10. *Khairutdinova D.R., Smirnov V.V., Antonova O.S., Gol'dberg M.A., Smirnov S.V., Obolkina T.O., Barinov S.M.* Effect of Doping with Sodium and Potassium on the Phase Formation in the Synthesis of Calcium Sulfate // *Doklady Chemistry*. 2019. V. 489. № 1. P. 272–274.
11. *Almirall A., Larrecq G., Delgado J.A., Martinez S., Planell J.A., Ginebra M.P.* Fabrication of Low Temperature Macroporous Hydroxyapatite Scaffolds by Foaming and Hydrolysis of an  $\alpha$ -TCP Paste // *Biomaterials*. 2004. V. 25. № 17. P. 3671–3680.

## THE EFFECT OF PHOSPHATE GROUPS ON THE STRUCTURE AND PROPERTIES OF BONE CEMENTS BASED ON CALCIUM SULFATE

**D. R. Khayrutdinova<sup>a,#</sup>, O. S. Antonova<sup>a</sup>, M. A. Golgberg<sup>a</sup>, S. V. Smirnov<sup>a</sup>, P. A. Kroklicheva<sup>a</sup>, Corresponding Member of the RAS S. M. Barinov<sup>a</sup>, and Corresponding Member of the RAS V. S. Komlev<sup>a</sup>**

<sup>a</sup> *Baikov Institute of Metallurgy and Materials Science, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation*

<sup>#</sup>*E-mail: dvdr@list.ru*

By chemical precipitation from aqueous solutions, powders were synthesized on based calcium sulfate with a content of phosphate groups for 5, 10 and 20 mol. %. X-ray phase analysis and IR spectroscopy of the synthesis products carried out. Based on the synthesized powders, obtained cement pastes using distilled water as a cement fluid. The phase composition, solubility, microstructure, setting time, and compressive strength of cement materials studied. It found that in the synthesis process composite powder materials obtained, consisting of calcium sulfate and tricalciumphosphate. Materials were obtained that can be used in clinical practice in the form of bioresorbable cements to replace bone defects.

*Keywords:* biomaterials, bone cements, calcium sulfate, synthesis, properties, solubility, mechanical strength