

УДК 546.05;548.5

## СИНТЕЗ КОМПОЗИЦИОННОГО МАТЕРИАЛА НА ОСНОВЕ СМЕСИ ФОСФАТОВ КАЛЬЦИЯ И АЛЬГИНАТА НАТРИЯ

© 2019 г. А. А. Цыганова<sup>1</sup>, \*, О. А. Голованова<sup>1</sup><sup>1</sup>Омский государственный университет им. Ф.М. Достоевского, пр. Мира, 55-А, Омск, 644077 Россия

\*e-mail: a.a.tsyganova1993@yandex.ru

Поступила в редакцию 06.03.2019 г.

После доработки 15.05.2019 г.

Принята к публикации 06.06.2019 г.

Получен композиционный материал на основе смеси фосфатов кальция и альгината натрия, изучены состав, морфология полученных образцов и динамическое растворение. Установлено, что внедрение порошкового материала в матрицу альгината натрия не изменяет его состав, однако увеличивает удельную поверхность образца и скорость резорбции. Подобраны оптимальные условия синтеза композиционного материала: соотношение наполнитель/матрица, температура и время сушки.

**Ключевые слова:** композиционный материал, смесь фосфатов кальция, альгинат натрия, термический анализ, динамическое растворение

DOI: 10.1134/S0002337X19110149

### ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время актуальными являются вопросы создания остеопластических материалов для медицинских целей [1, 2], что связано с распространенностью патологических состояний костной ткани и старением населения в целом. Индустрия биоматериалов стремительно развивается и каждый год появляются все новые виды остеопластических материалов: натуральные материалы (скелет кораллов, коллаген, желатин, хитозан) [3–6] и синтетические полимеры (полиэфиры, полилактиды, полигликолиды и их сополимеры) [7, 8], кальцийфосфатная керамика [9, 10] и биостекла [11, 12].

Широкое применение в этой сфере получили ортофосфаты кальция, однако они не отвечают требованиям, предъявляемым к остеопластическим материалам: хорошая переносимость тканями; пористость для обеспечения прорастания кости; биодеградация, соотносимая со скоростью остеорегенерации; возможность стерилизации без изменения качеств; доступность и низкая цена.

Исторически первым для заполнения дефектов костной ткани был предложен синтетический гидроксипатит (ГА;  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ ), мало растворимый в физиологических условиях и, вследствие этого, наименее используемый в настоящее время в медицине. Особое внимание сегодня привлекают материалы на основе октакальциевого фосфата (ОКФ) — прекурсора биологического апатита, который участвует в ранней стадии минерализации, т.е. является центром кристаллизации в кости и зубной эмали с последующим фор-

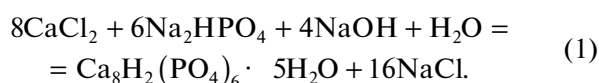
мированием осажденного ГА и далее переходом в ГА с высокой степенью кристалличности [13]. Однако получить чистый ОКФ трудно, ввиду того что он является метастабильной фазой, поэтому его часто используют в смеси с другими фосфатами кальция.

С другой стороны, высокий потенциал применения в медицине имеют биополимеры. В частности, материалы на основе альгината — полисахарида, который обладает широким спектром полезных для человека свойств и может выполнять функцию эластичного каркаса [14]. В настоящее время актуальным является сравнительно новый подход создания композиционных материалов на основе фосфатов кальция и биополимеров [15–17].

Целью данной работы является получение наиболее биорезорбируемого и пористого материала на основе альгината натрия и смеси ортофосфатов кальция.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

На основе данных [18, 19] был выбран способ синтеза смеси ортофосфатов кальция путем осаждения из водного раствора. Осаждение проводилось при температуре 40°C, pH 6.5,  $\tau = 48$  ч и введении добавки ионов магния в концентрации 12.5 ммоль/л. В основе данного способа лежит следующая химическая реакция:



Смешивание растворов проводилось при охлаждении (0–5°C).

После вызревания осадка под маточным раствором в течение 48 ч твердую фазу отделяли от раствора фильтрованием, высушивали при температуре ~80°C до постоянной массы и полного удаления химически не связанной воды, взвешивали и исследовали с применением группы физико-химических методов.

Для получения композиционного материала в качестве биополимера использовали альгинат натрия (Е-401). Готовили 2%-ную водную суспензию полимера. В суспензию вводили порошок материала в количестве 10, 20, 50 мас. % и подвергали интенсивному перемешиванию. Вспенивание осуществляли, используя магнитную мешалку. Пену помещали в тигель и высушивали при температуре 200°C (композит 1) и 400°C (композит 2).

Фазовый состав полученных образцов исследован с помощью РФА (ДРОН-3). Дифрактограммы получали “методом порошка”. Съемка дифрактограмм проводилась в интервале 10°–60°. Идентификация пиков на дифрактограммах проводилась с помощью картотеки JCPDS и программных пакетов DifWin4.0 и Crystallographica Search-Match. Содержание присутствующих фаз в образцах определяли по методу корундовых чисел (метод Чанга, программа Crystallographica Search-Match).

По дифрактограммам оценивали размеры кристаллитов по формуле Селякова–Шеррера:

$$D = \frac{k\lambda}{\beta_m \cos \theta},$$

где  $D$  – размер кристаллита (Å), который оценивался по рефлексу 002,  $k$  – фактор формы, примерно равный 0.9;  $\lambda$  – длина волны, применяемая для анализа (1.54056 Å);  $\beta_m$  – физическое уширение линии образца, обусловленное малыми раз-

мерами кристаллитов (ширина пика на половине высоты, или интегральная ширина, выражается в радианах и определяется по дифрактограмме образца);  $\theta$  – угол дифракции ( $\theta = 12.92^\circ$ ).

ИК-спектры осадков регистрировали на спектрофотометре ФТ-02. Пробы готовили прессованием в таблетки с КВг.

Измерение удельной поверхности образцов по методу БЭТ проводили на адсорбционном приборе Gemini 2380 по адсорбции стандартного газа азота при 300°C в течение 3 ч.

Морфологию полученных осадков изучали с помощью микроскопа бинокулярного серии XSP-104.

Исследование резорбции полученных образцов проводилось путем их динамического растворения при постоянном перемешивании в растворе 0.9%-ного хлорида натрия (рН ≈ 7), в ацетатном буфере (рН 4.75) и в растворе соляной кислоты (рН 1) при температуре 22°C. Через определенные промежутки времени ( $\tau = 0–90$  мин) с помощью прямой потенциометрии фиксировали значения кислотности среды и показателя концентрации ионов кальция в растворе.

Математическую обработку всех данных осуществляли с использованием Statistica.10 из статистического пакета StatSoft.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При синтезе смеси ортофосфатов кальция методами РФА и ИК-Фурье-спектроскопии установлено, что полученный осадок представлен фазами ОКФ, брушита и ГА (рис. 1, 2), основным интенсивным линиям которых соответствуют углы  $2\theta$ : ОКФ – 4.8°, 11.4°, 22.8°; ГА – 25.9°, 29.6°, 31.8°; брушита – 20.4°, 47.3°, 35.2°. Размеры кристаллитов ОКФ – 2.96 нм, брушита – 2.45 нм, ГА – 2.15 нм.

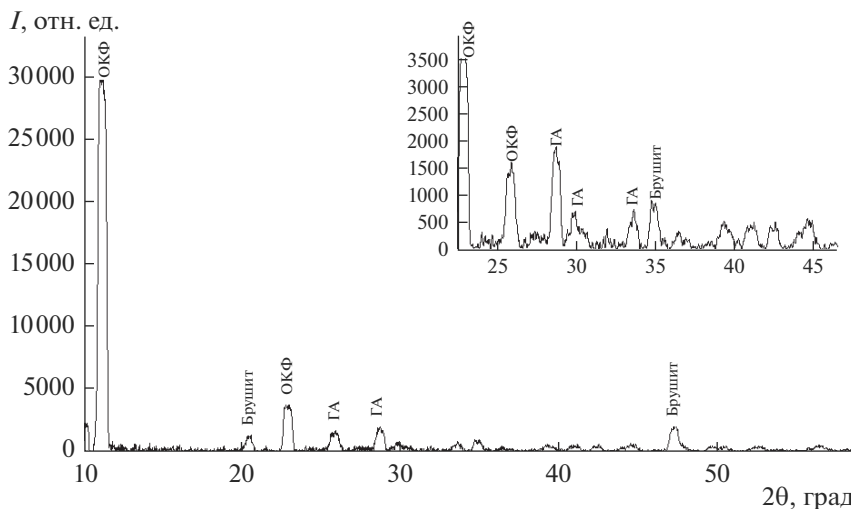


Рис. 1. Дифрактограмма смеси ортофосфатов кальция.

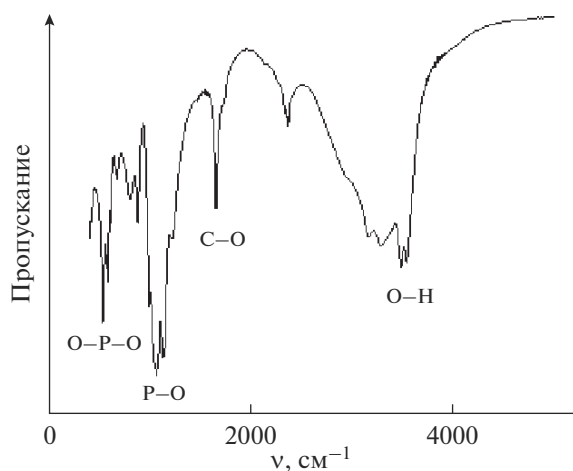


Рис. 2. ИК-спектр смеси ортофосфатов кальция.

По результатам РФА получено, что внедрение порошкового материала в матрицу альгината натрия не изменяет его состав вне зависимости от соотношения наполнитель/матрица. Так, например, композит с соотношением 20/80 представлен смесью фаз ОКФ, брушита и ГА, основным интенсивным линиям которых соответствуют углы  $2\theta$  (рис. 3): ОКФ –  $11.4^\circ$ ,  $22.8^\circ$ ; ГА –  $25.9^\circ$ ,  $29.6^\circ$ ,  $31.8^\circ$ ,  $49.2^\circ$ ; брушита –  $20.4^\circ$ ,  $35.2^\circ$ ,  $52.3^\circ$ .

Из литературных данных известно, что альгинат натрия подвергается значительному структурованию в присутствии ионов кальция, которые замещают ионы натрия и сшивают полимерные полисахаридные цепи между собой [20], о чем свидетельствует резкое увеличение вязкости

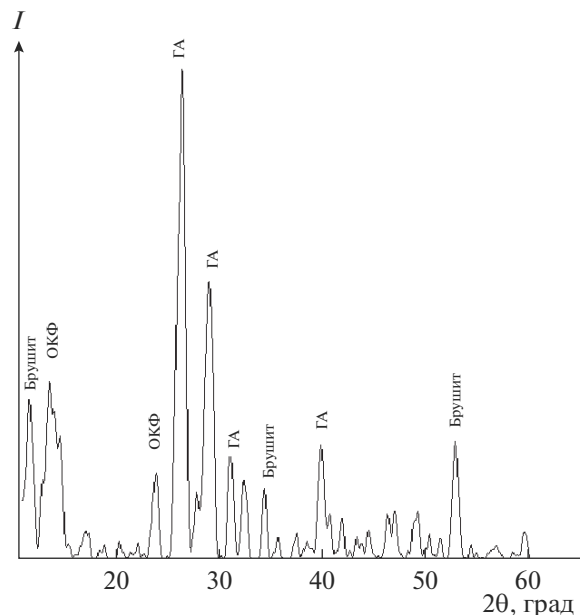


Рис. 3. Дифрактограмма композиционного материала ( $t_{\text{сушки}} = 200^\circ\text{C}$ , содержание наполнителя 20%).

суспензии даже при добавлении небольших количеств ортофосфатов кальция.

Поверхность полученных композитов выглядит как пористый матрикс, в котором равномерно распределена твердая фаза (рис. 4).

Методом БЭТ установлено, что удельная поверхность композиционного материала, характеризующегося соотношением наполнитель/матрица 20/80, возрастает по сравнению с порошковым материалом от 23 до  $37 \text{ м}^2/\text{г}$ , а увеличение

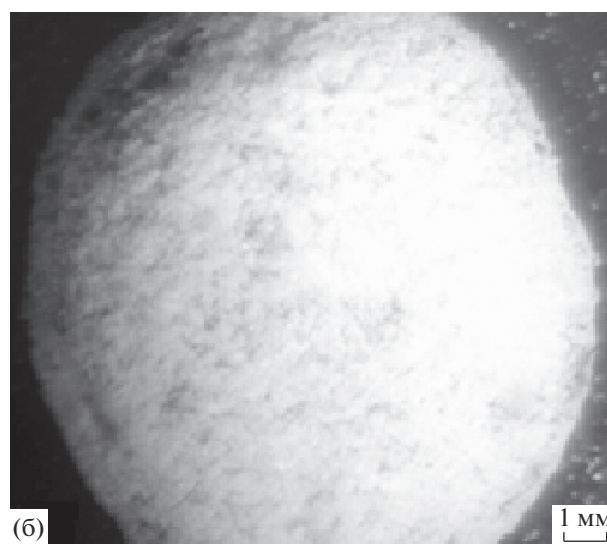


Рис. 4. Фотографии композиционного материала на основе альгината натрия с содержанием наполнителя 20%:  $t_{\text{сушки}} = 200$  (а),  $400^\circ\text{C}$  (б).

**Таблица 1.** Влияние параметров процесса на начальную скорость растворения

Среда	Соотношение наполнитель/матрица в композите	Начальная скорость, моль/(л мин)	
		200°С*	400°С*
0.1 М раствор HCl	100/0	4.9	
	10/90	13.3	6.2
	20/80	12.2	5.6
	50/50	10.8	5.1
Ацетатный буферный раствор	100/0	12.1	
	10/90	18.1	15.4
	20/80	17.9	13.1
	50/50	16.5	12.6
0.9%-ный раствор NaCl	100/0	9.0	
	10/90	16.6	10.2
	20/80	14.9	9.6
	50/50	13.8	8.8

\* Температура сушки.

температуры сушки образца от 200 до 400°С уменьшает удельную поверхность до 33 м<sup>2</sup>/г.

Для изучения биорезорбируемости образцов было проведено их растворение в 0.1 М растворе HCl, ацетатном буферном растворе и 0.9%-ном растворе NaCl. Экспоненциальная зависимость (рис. 5) соответствует кинетике реакции первого порядка, поэтому в качестве количественной меры растворения можно рассматривать начальную скорость растворения (табл. 1), определенную как тангенс угла наклона линейного участка прямой, построенной в координатах  $rCa = f(\tau)$ .

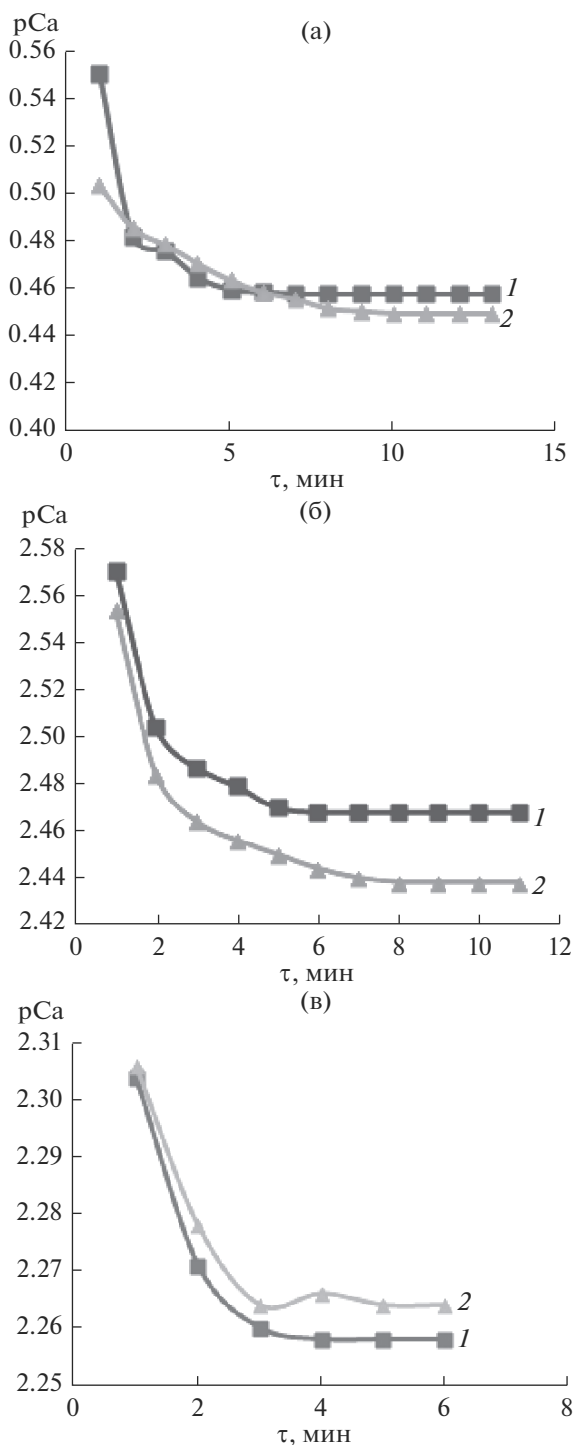
Из полученных данных (табл. 1) следует, что резорбируемость полученных композитов выше, чем у соответствующего образца без биополиме-

ра, но при увеличении соотношения наполнитель/матрица и увеличении температуры сушки композита резорбируемость снижается.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предложен способ получения композиционных материалов, свойства которых можно корректировать за счет варьирования соотношения наполнитель/матрица и температуры сушки.

Выяснено, что оптимальная температура сушки 200°С. Образцы, полученные при данной температуре, характеризуются максимальными значениями удельной поверхности и начальной скорости растворения.



**Рис. 5.** Кинетические кривые растворения (1, 2 соответствуют композициям 1 и 2) композиционного материала с содержанием наполнителя 20% в 0.1 М растворе HCl (а), в ацетатном буферном растворе (б), в 0.9%-ном растворе NaCl (в).

Отмечено, что скорость резорбции образцов уменьшается с возрастанием температуры сушки и содержания наполнителя.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Kundu J., Pati F., Shim J.H., Cho D.W.* Rapid Prototyping Technology for Bone Regeneration. Principles and Applications. Sawston, Cambridge: Woodhead Publ., 2014. P. 254–284.
2. *Popov V.K., Komlev V.S., Chichkov B.N.* Calcium Phosphate Blossom for Bone Tissue Engineering // *Mater. Today*. 2014. V. 2. P. 96–97.
3. *Angelov A.I., Levin B.V., Chernenko Y.D.* Phosphate Ore. Moscow. 2000. P. 120.
4. *Wopenka B., Pasteris J.D.* A Mineralogical Perspective on the Apatite in Bone // *Mater. Sci. Eng.* 2005. V. 25. № 2. P. 131–143.
5. *Dorozhkin S.V.* Calcium Orthophosphates // *J. Mater. Sci.* 2007. V. 42. P. 1061–1095.
6. *Venkatesan J., Kim Se.K.* Marine Biomaterials // *Springer Handbook of Marine Biotechnology*. Heidelberg; Berlin: Springer, 2015. P. 3–19.
7. *Вересов А.Г., Путляев В.И., Третьяков Ю.Д.* Химия неорганических биоматериалов на основе фосфатов кальция // *Рос. хим. журн. (Журн. Рос. хим. об-ва им. Д.И. Менделеева)*. 2004. Т. XLVIII. № 4. С. 32–46.
8. *Musskaya O.N., Lesnikovich Yu.A., Kazbanov V.V., Zhitkova N.S.* Preparation of Bioactive Mesoporous Calcium Phosphate Granules // *Inorg. Mater.* 2018. V. 54. № 2. P. 117–124.
9. *Чайкина М.В.* Механохимия природных и синтетических апатитов. Новосибирск: Изд-во СО РАН, 2002. С. 223.
10. *Zakharov N.A., Demina L.I., Aliev A.D. et al.* Synthesis and Properties of Calcium Hydroxyapatite/Silk Fibroin Organomineral Composites // *Inorg. Mater.* 2017. V. 53. № 3. P. 333–342.
11. *Сафронова Т.В., Путляев В.И., Шехирев М.А., Кузнецов А.В.* Композиционная керамика, содержащая биорезорбируемую фазу // *Стекло и керамика*. 2007. № 3. С. 31–35.
12. *Громов А.В.* Остеопластические материалы нового поколения // *Фармацевтические и медицинские биотехнологии: Сб. тез. научн.-практ. конф.* Москва. 2012. С. 226.
13. *Komlev V.S., Barinov S.M., Bozo I.I., Deev R.V., Eremin I.I., Fedotov A.Y. et al.* Bioceramics Composed of Octacalcium Phosphate Demonstrate Enhanced Biological Behavior // *ACS Appl. Mater. Interfaces*. 2014. V. 6. № 19. P. 16610–16620.
14. *Гурин А.Н., Федотов А.Ю., Деев Р.В., Комлев В.С.* Направленная регенерация костной ткани с использованием барьерной мембраны на основе альгината натрия и октакальциевого фосфата // *Клеточная трансплантология и тканевая инженерия*. 2013. Т. VIII. № 4. С. 8–12.
15. *Каралкин П.А., Сергеева Н.С., Комлев В.С. и др.* Биосовместимость и остеопластические свойства минерал-полимерных композиционных материалов на основе альгината натрия, желатина и фосфатов кальция, предназначенных для 3d-печати костнозамещающих конструкций // *Гены & Клетки*. 2016. Т. XI. № 3. С. 94–101.

16. *Сергеева Н.С., Комлев В.С., Свиридова И.К. и др.* Оценка композиционных материалов состава альгинат–фосфаты кальция, предназначенных для использования в технологиях прототипирования при замещении костных дефектов *in vitro* // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. 2015. № 1. С. 28–34.
17. *Гурин А.Н., Комлев В.С., Федотов А.Ю., Берковский А.А., Мамонов В.Е., Еригорьян А.С.* Сравнительная характеристика материалов на основе хитозана, альгината и фибрина в комплексе с *p*-трикальцийфосфатом для остеопластики (экспериментально-морфологическое исследование) // Стоматология. 2014. Т. 93. С. 4–10.
18. *Tung M.S., Tomazic B., Brown W.E.* The Effects of Magnesium and Fluoride on the Hydrolysis of Octacalcium Phosphate // *Arch. Oral Biol.* 1992. P. 585–591.
19. *Dorozhkin S.V.* Bioceramics of Calcium Orthophosphates // *Biomaterials.* 2010. V. 31. P. 1465–1485.
20. *Юсова А.А., Гусев И.В., Лунатова И.М.* Свойства гидрогелей на основе смесей альгината натрия с другими полисахаридами природного происхождения // Химия растительного сырья. 2014. № 4. С. 59–66.