

НАНОЧАСТИЦЫ ГИДРОКСИАПАТИТА КАЛЬЦИЯ ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$) В ОРГАНОМИНЕРАЛЬНОМ КОМПОЗИТЕ $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ – КАРБОКСИМЕТИЛЦЕЛЛЮЛОЗА

© 2005 Н.А. Захаров, Ж.А. Ежова, Е.М. Коваль, В.Т. Калининков, А.Е. Чалых¹

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

¹Институт физической химии и электрохимии РАН

Поступила в редакцию 30.11.05

Совместным осаждением из раствора, содержащего CaCl_2 , водный раствор аммиака, $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ и карбоксиметилцеллюлозу (КМЦ), синтезирован органоминеральный композит (ОМК) на основе наночастиц (НЧ) гидроксиапатита кальция $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ (ГА) и (КМЦ). ОМК исследован методами рентгеновского анализа, сканирующей и просвечивающей электронной микроскопии, электронной дифракции и рентгеновского микроанализа. Определены размеры НЧ ГА (~12 нм), установлено образование агломератов НЧ ГА с размерами порядка 200 нм и взаимодействие ГА с макромолекулами КМЦ.

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы значительный интерес вызывают ультрадисперсные среды и композиционные материалы с наноструктурной морфологией отдельных элементов, перспективные для технического использования (магнитные, электропроводящие, оптические материалы) благодаря уникальным свойствам наночастиц (НЧ) [1-5]. Одним из наиболее распространенных органоминеральных композитов (ОМК) является костная ткань [6]. Неорганической компонентой таких ОКМ является слабо кристаллизованные НЧ гидроксиапатита кальция $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ (ГА) [7]. Несмотря на то, что основные химические и минералогические характеристики ГА и костной ткани изучены в достаточной степени, в настоящее время лишь в стадии обсуждения остаются вопросы образования костной ткани, в частности, процессы, имеющие место на границе раздела ГА - органическая компонента костной ткани и условия образования НЧ ГА.

С целью изучения условий образования НЧ ГА, процессов остеогенеза *in vitro* и создания новых классов материалов для имплантации в область костных дефектов в последние годы внимание исследователей все в большей сте-

пени фокусируется на исследовании композиционных материалов ГА-полимер (природный [8-9] или синтетический [10-11]). В настоящем исследовании изучено влияние природного полимера карбоксиметилцеллюлозы (КМЦ) $[\text{C}_6\text{H}_7\text{O}_2(\text{OH})_{3-x}(\text{OCH}_2\text{COOH})_x]_n$, $x = 0,08 - 1,5$ [12] на образование ГА в ходе его осаждения из раствора.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Синтез ОКМ на основе ГА и КМЦ (Aldrich, 32,306-3 [9004-32-4], USA) проводили осаждением из водного раствора, содержащего CaCl_2 , водный раствор аммиака, КМЦ, $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ при $\text{pH}=10$, отношении $\text{Ca}^{2+}/\text{PO}_4^{3-}=1,67$, концентрациях $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ и КМЦ в исходном растворе 0,05 мол/л и 0,05 %, соответственно (комнатная температура, постоянное перемешивание, длительность процесса - 14 суток). Образовавшийся осадок фильтровали, промывали дистиллированной водой и сушили на воздухе. Полученный продукт представлял собой однородную пастообразную массу белого цвета, приобретающую в процессе высушивания на воздухе твердость, сравнимую с твердостью керамики и нативной кости.

Рентгеновские дифрактограммы получа-

Кристаллографические характеристики ГА, полученного разными методами

Метод получения	a, Å	c, Å	Размер блоков, нм	Литература
Данные JCPDS	9,418	6,884		JCPDS, № 9-432 [15]
Алкксометод	9,415	6,88		[16]
ОМК	9,429	6,878	12	
Осаждение из раствора	9,42	9,89	52	[9]
(ГА+5% полисахарид)	9,41	6,89	44	[9]

ли 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% [13] (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: $D_{hkl} \sim k\lambda/\beta_D \cos \Theta$; $\langle \varepsilon^2 \rangle^{1/2} \sim \beta_{\langle \varepsilon \rangle} \text{ctg } \Theta$, где k – фактор формы, β_D , $\beta_{\langle \varepsilon \rangle}$ – блочное и деформационное физическое уширение, Θ – брегговский угол дифракции [13]. Морфологию поверхности образцов ОМК изучали с использованием сканирующего электронного микроскопа (СЭМ) CamScanS4. Рентгеновский микроанализ (РМ) проводили с помощью энергодисперсионного микроанализатора Link Analytical. Анализ микроструктуры образцов выполняли методами просвечивающей электронной микроскопии (ПЭМ) и дифракции электронов (ДЭ) с использованием просвечивающего электронного микроскопа (JEOL JEM 1210, Japan).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На основании данных РФА можно, прежде всего, констатировать отсутствие побочных продуктов синтеза (CaCO_3 , CaO , $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$) [7] и образование в ходе синтеза ОМК ГА низкой

степени кристалличности, совпадающего по рентгеновским характеристикам с ГА костной ткани [14]. В пользу последнего свидетельствует слабое разрешение уширенных линий рентгеновского спектра ОМК в характерной области $2\Theta=32^\circ$. Для стехиометрического ГА высокой степени кристалличности в этой области имеют место три индивидуальных пика при $\sim 31,83^\circ$, $32,10^\circ$ и $32,90^\circ$ (2Θ). Присутствие в ОМК аморфной составляющей (КМЦ) в суммарном рентгеновском спектре сказывается только на одновременном смещении всех его рефлексов по вертикали. Рассчитанные параметры элементарной ячейки (пр. гр. $R\bar{6}_3/m$) ГА ОМК (табл.) близки по значениям к справочным данным для эталонного стехиометрического ГА [15] и ГА, полученного иными методами [9,16]. В то же время, синтезированный ОМК отличается меньшими размерами НЧ ГА по сравнению с ГА и ОМК на его основе, полученными другими методами (табл.). К отличительным особенностям исследованного ОМК относятся также тестируемые РФА тенденция к текстурованию и образование агломератов НЧ ГА с размерами порядка 200 нм.

Образование таких агломератов НЧ ГА в однородном по составу (рис. 1 а, б) ОМК, по видимому, характерно для морфологии синтезированных ОМК. Их существование подтверждено с использованием методов ПЭМ и ДЭ (рис. 1 в, г, д). Объединяясь между собой, эти агломераты (рис. 1 г) образуют пористую структуру (рис. 1 а) с размерами пор

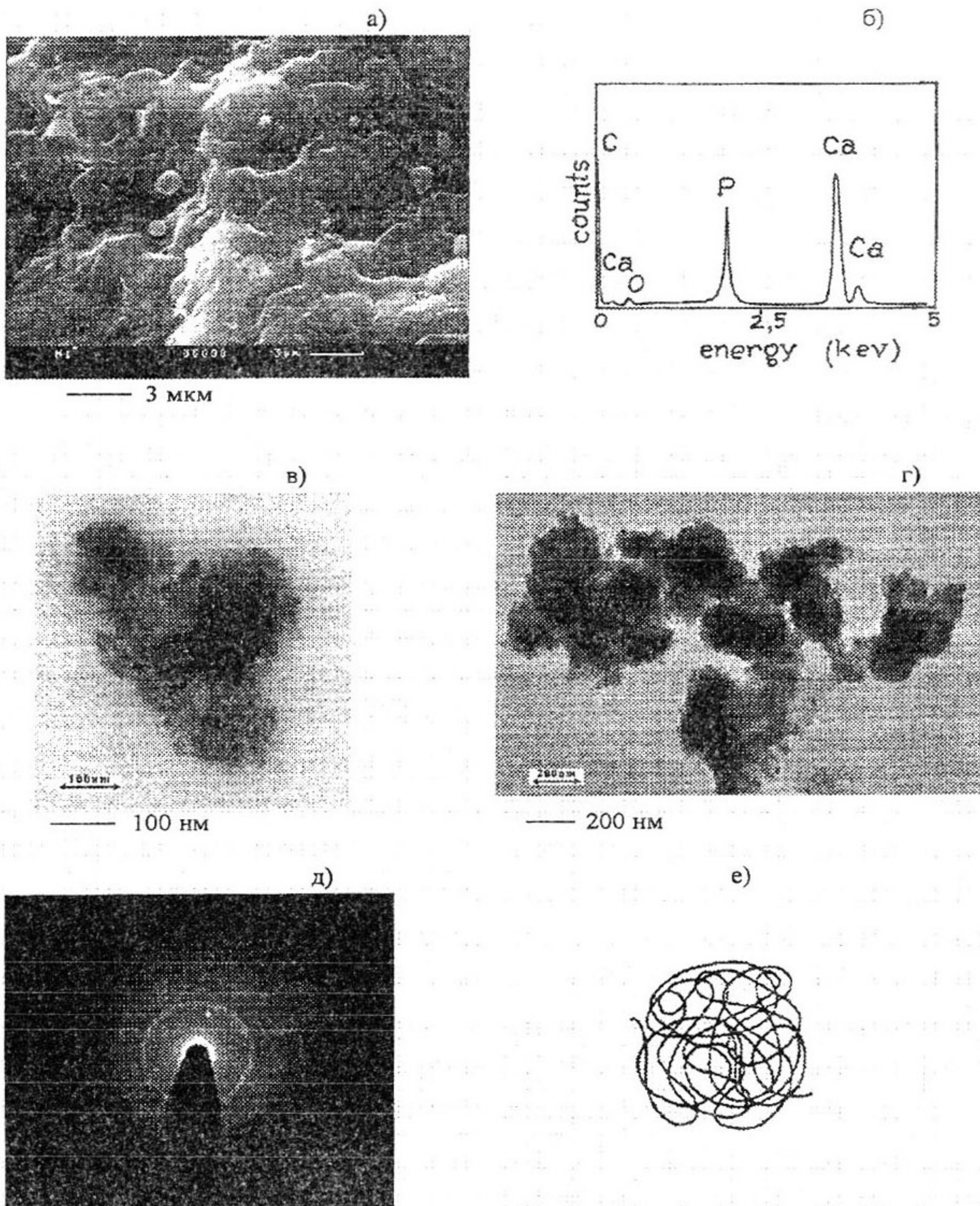


Рис. 1. Результаты исследования ОКМ методами СЭМ (а), РМ (б), ПЭМ (в, г), ДЭ (д) и схематическое изображение клубка макромолекулы КМЦ в растворе [12] (е).

около 1 – 3 мкм и характерным рельефом поверхности ОКМ. В соответствии с литературными данными [1,2,9] такая пористая структура ОКМ представляется оптимальной для взаимодействия имплантата на его основе с тканями организма и положитель-

но сказывается на замедлении мобилизации ГА из внедренного имплантата.

Объяснение агломерирования НЧ ГА может быть основано на предположении взаимодействия ГА с макромолекулами КМЦ и участии в формировании кристалличес-

кой решетки ГА OH^- групп молекулы КМЦ. Действительно, по данным ряда исследований [9,17], центрами кристаллизации в ходе процесса гетерогенной кристаллизации из раствора ГА и других фосфатов кальция в присутствии органических молекул сходного состава являются OH^- группы макромолекул, взаимодействующие, прежде всего, с ионами Ca^{2+} маточного раствора. В свою очередь, макромолекулы целлюлозы и ее производных, аналогично молекулам большинства синтетических полимеров, свернуты в растворе в статистические клубки [12]. По имеющимся экспериментальным данным [12] натриевая соль КМЦ в растворах, аналогичных использованным при получении ОМК, имеет конформацию вытянутых клубков (рис. 1 е) с размерами гипотетически прямолинейных (в соответствии с моделью Куна [12]) участков A_m , составляющими величину $A_m = 13 - 18$ нм (приблизительно 25 звеньев молекулы целлюлозы), соответствующих размерам образующихся НЧ ГА. Возникновение муаровой бахромы (Moire fringe) [18] на картинах ДЭ (рис. 1 д) свидетельствует о явлении интерференции дифракционных картин от незначительным образом разориентированных НЧ ГА, отмеченном при исследованиях ОМК иного состава [19,20]. Такую разориентацию нанокристаллов представляется возможным связать с привязкой нанокристаллов ГА к отдельным участкам A_m деформированной молекулы целлюлозы в клубке, размеры которого соответствуют размерам конгломератов НЧ ГА, составляющих величину порядка 200 нм.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В условиях совместного осаждения из раствора в системе CaCl_2 - $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ - NH_3 - H_2O -карбоксиметилцеллюлоза (25°C) образуется однородный по объему органоминеральный композит (ОМК) $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ /карбоксиметилцеллюлоза (ГА/КМЦ). После высыхания на воздухе ОМК приобретает прочностные характеристики, сопоставимые с характеристиками керамики и нативной кости. Структура ОМК по данным рентгеновской дифракции ха-

рактеризуется наличием наночастиц (НЧ) неорганической фазы (ГА) с размерами около 12 нм. Результаты просвечивающей электронной микроскопии и дифракции электронов позволяют сделать вывод об объединении НЧ ГА в агломераты диаметром порядка 200 нм за счет взаимодействия с макромолекулами КМЦ в ходе синтеза. Исследования методом сканирующей электронной микроскопии свидетельствуют об образовании пористой структуры в агломерированном ОМК ГА/КМЦ.

Синтезированные ОМК позволят увеличить эффективность имплантатов на их основе за счет повышения растворимости ГА [9], уменьшить вероятность миграции ГА, решить вопросы увеличения прочности имплантатов и использования распространенных натуральных полисахаридов в качестве лекарственных препаратов для передовых медицинских технологий.

Исследования проводились при частичной финансовой поддержке Президиумом РАН проектов по темам «Фундаментальные науки - медицине» и «Направленный синтез веществ с заданными свойствами и создание функциональных материалов на их основе».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Gleiter H. // Acta Materialia 2000. V. 48. P. 1-29.
2. Baro M.D., Kolobov Yu.R., Ovidko I.A. et al. // Rev. Adv. Mater. Sci. 2001. V. 2. P. 1-43.
3. Запис К.В., Джумалиев А.С., Ушаков Н.М. и др. // Письма в ЖТФ. 2004. Т. 30. № 11. С.89-94.
4. Kummel S., Andrae K., Reinhard P.G. // Appl. Phys. 2001. V. В 73. P. 293-297.
5. Кислов В.В., Колесов В.В., Таранов И.В. // Радиотехника и электроника. 2002. Т. 47. № 11. С. 1385-1390.
6. Касавина Б.С., Торбенко В.П. Жизнь костной ткани. М.: Наука, 1979. 175 с.
7. Hench L.L. // J. Amer. Ceram. Soc. 1991. V. 74. №7. P. 1487-1510.
8. Zhao F., Yin Y., Lu W.W. et al. // Biomaterials. 2002. V. 23. P. 3227-3234.
9. Murugan R., Ramakrishna S. // Biomaterials. 2004. V. 25. P. 3829-3835.
10. Ishihara M., Nakanichi K., Oko K. et al. //

Biomaterials. 2002. V. 23. P. 833-840.

11. *Purna S.K., Babu M.* // Burns. 2000. V. 26. P. 54-62.

12. Целлюлоза и ее производные/ Под ред. Байклза Н. и Сегала Л. М.: «Мир», 1974. Т.1. 500 с.

13. *Горелик С.С., Скаков Ю.А., Расторгуев Л.Н.* Рентгенографический и электроннооптический анализ. М.: МИСиС, 2002. 360 с.

14. *Elliot J.C.* Structure, chemistry of apatites and other calcium orthophosphates. Amsterdam: Elsevier Science, 1994. P. 111.

15. Powder diffraction file (inorganic phases). Joint Committee on Powder

Diffraction Standards (JCPDS) File № 9-432, International Centre of Diffraction Data, Newton Square, PA, 1980.

16. *Захаров Н.А., Орловский В.П., Ключев В.А. и др.* // Неорган. материалы. 2001. Т. 37. № 8. С.1017-1022.

17. *Dalas E., Chrissanthopoulos A.* // J. Cryst. Growth. 2003. V. 255. P.163-169.

18. *Stoemenos J. P. B., Heera V.* // Appl. Phys. Lett. 1999. V.74. № 18. P. 2602-2604.

19. *Chang M. C., Ko C., Douglas W. H.* // Biomaterials. 2003. V. 24. P. 2853-2862.

20. *Chang M. C., Ko C., Douglas W. H.* // Biomaterials. 2003. V. 24. P. 3087-3097.