

4. Программа № 28–90–940 по очистке от солей и сгущению суспензии УДА на фильтрах БТУ.–ФГУП «ФНПЦ «Алтай», 1990.
5. Хванг С.-Т., Калгермейер К. Мембранные процессы разделения. – М.: Химия, 1981. 464 с.
6. Элемент для разделения растворов методами обратного осмоса и ультрафильтрации: А.с. 521902 РФ, МКИ В01D13/00, В01D31/00 / А.А. Яминов, Д.Л. Майэлик, В.М. Богомолова, А.К. Орлов, Е.А. Котяхов, М.У. Миропольский. – Оpubл. в Б. И. – №27. – 1976.
7. Калинин Э.К., Дрейцер Г.А., Ярхо С.А. Интенсификация теплообмена в каналах. – М., Машиностроение, 1972. С. 220.

**Глазев Дмитрий Юрьевич** – аспирант, Бийский технологический институт им. И.И. Ползунова, Бийск

**Куничан Владимир Александрович** – к.т.н., проф., заведующий кафедрой «Машины и аппараты химических и пищевых производств», Бийский технологический институт им. И.И. Ползунова, Бийск

**Ларионова Ирина Семеновна** - заведующая лабораторией наноалмазов; Федеральное государственное унитарное предприятие «Федеральный научно-производственный центр «Алтай», Бийск

**Полева Людмила Ивановна** - вед. инженер лаборатории наноалмазов; Федеральное государственное унитарное предприятие «Федеральный научно-производственный центр «Алтай», Бийск

**Кутакова Надежда Михайловна** - инженер лаборатории наноалмазов, Федеральное государственное унитарное предприятие «Федеральный научно-производственный центр «Алтай», Бийск

**Glazev Dmitry Ju.** - the post-graduate student, the Polzunov's Technological Institute, Biysk, e-mail: [biysk300@mail.ru](mailto:biysk300@mail.ru)

**Kunichan Vladimir A.** - managing chair «Machines and apparatuses of chemical and alimentary manufactures », Cand.Tech.Sci., the professor; the Polzunov's Technological Institute, Biysk

**Larionova Irina S.** - laboratory of nanodiamonds manager; the Federal State Unitary Enterprise Federal Research & Production Center ALTAI, Biysk

**Poleva Lyudmila I.** - laboratory of nanodiamonds leading engineer, the Federal State Unitary Enterprise Federal Research & Production Center ALTAI, Biysk

**Kutakova Nadezhda M.** - laboratory of nanodiamonds engineer, the Federal State Unitary Enterprise Federal Research & Production Center ALTAI, Biysk

УДК 546.41-185

## **Взаимодействие гидроксипатита кальция и метилцеллюлозы при их совместном осаждении**

Захаров Н.А., Сенцов М.Ю.

*Институт общей и неорганической химии имени Н.С. Курнакова РАН, Москва*

Поступила в редакцию 2.09.2010 г.

## Аннотация

Совместным осаждением из водного раствора в системе  $\text{Ca}(\text{OH})_2\text{-H}_3\text{PO}_4\text{-}[\text{C}_6\text{H}_7\text{O}_2(\text{OH})_{3-x}(\text{OCH}_3)_x]_n\text{-H}_2\text{O}$  при  $37^\circ\text{C}$ , синтезирован органоминеральный нанокомпозит (ОМК) на основе гидроксиапатита кальция  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$  (ГА) и природного биополимера метилцеллюлозы  $[\text{C}_6\text{H}_7\text{O}_2(\text{OH})_{3-x}(\text{OCH}_3)_x]_n$  (МЦ). Методами рентгенофазового анализа (РФА), ИК спектроскопии, сканирующей и просвечивающей электронной микроскопии и дифракции электронов определены состав и структура ОМК, кристаллографические характеристики и размер наночастиц ГА, входящих в состав ОМК. Наночастицы ГА ОМК с размерами порядка 150 нм в длину и 30 нм в ширину образуют агломераты с размерами 200-500 нм, взаимодействующими с молекулами МЦ.

**Ключевые слова:** гидроксиапатит, биополимер; композитный материал; костная ткань; рентгенофазовый анализ, колебательная спектроскопия, кристаллическая структура

An organo-mineral composite (OMC) based on calcium hydroxyapatite  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$  (HAp) and natural biopolymer methylcellulose  $[\text{C}_6\text{H}_7\text{O}_2(\text{OH})_{3-x}(\text{OCH}_3)_x]_n$  (MCell) was synthesized by coprecipitation from water solution in the system  $\text{Ca}(\text{OH})_2\text{-H}_3\text{PO}_4\text{-}[\text{C}_6\text{H}_7\text{O}_2(\text{OH})_{3-x}(\text{OCH}_3)_x]_n\text{-H}_2\text{O}$  at  $37^\circ\text{C}$ . Composition and structure of the OMC and HAp crystallographic characteristics and sizes of HAp nanoparticles were determined by XRD analysis, FTIR spectroscopy, scanning and transmission electron microscopy and electron diffraction method. Formation of HAp nanoparticles agglomerates with sizes about 150 nm lengthwise and 30 nm across has been established. Conclusion about interaction between HAp nanoparticles and methylcellulose supermolecules was made.

**Keywords:** hydroxyapatite; biopolymer composite material; bone issue; X-ray diffraction analysis; oscillation spectroscopy; crystalline structure

## Введение

Гидроксиапатит кальция ( $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ , ГА), являющийся основной неорганической компонентой костной ткани [1-4], благодаря высокой биосовместимости и биоактивности, широко используется в медицине в качестве материала имплантатов и в костном инжиниринге [5-7]. Однако применение чистого ГА в имплантологии сильно ограничено из-за его низких прочностных характеристик. Актуальной является задача создания органоминеральных композитов (ОМК) с хорошей биосовместимостью, высокой биоактивностью, высокими связующими и прочностными характеристиками.

Нативная костная ткань является природным ОМК, состоящим из наноразмерных стержневидных кристаллов ГА и биополимера коллагена [8]. Для создания биосовместимых ОМК в качестве органической компоненты композитов, помимо коллагена, использовали природные хитозан [9,10], желатин [11, 12] и синтетические (например, полиэтилен) полимеры. Полисахариды в качестве органической компоненты биосовместимых ОМК представляют особый интерес [13, 14]. Они обладают высокой биосовместимостью, пластичностью, способностью к адгезии и установлению связей с хрящевой тканью.

Метилцеллюлоза  $[\text{C}_6\text{H}_7\text{O}_2(\text{OH})_{3-x}(\text{OCH}_3)_x]_n$  (МЦ) является простым эфиром целлюлозы – одного из наиболее распространенных биополимеров, входящего в состав клеточных стенок растений и микроорганизмов [15,16]. Молекулы целлюлозы представляют собой длинные цепи, содержащие 300–2500 глюкозных остатков, без боковых ответвлений. Эти полимерные цепи соединены между собой большим числом водородных связей, что придает целлюлозе большую механическую прочность.

#### Цели работы:

- определение возможности создания новых биокompозитов ГА/МЦ медицинского назначения (имплантационные материалы для костного протезирования);
- оценка влияния органического полимера МЦ на характер кристаллизации ГА в ходе его осаждения из водных растворов;
- моделирование процессов биоминерализации (аналог остеогенеза) при взаимодействии неорганической (ГА) и органической (МЦ) фракций ОМК при образовании биокompозита в ходе осаждения из водного раствора.

### Эксперимент

Синтез ОМК на основе ГА и МЦ (2 вес. %) проводили осаждением из водного раствора в системе  $\text{Ca}(\text{OH})_2\text{-H}_3\text{PO}_4\text{-}[\text{C}_6\text{H}_7\text{O}_2(\text{OH})_{3-x}(\text{OCH}_3)_x]_n\text{-H}_2\text{O}$  при  $37^\circ\text{C}$ ; соотношение  $\text{Ca} / \text{P} = 1,67$ . После окончания реакции синтеза и отстаивания раствора в течение 24 ч образовавшийся осадок белого цвета фильтровали, отмывали дистиллированной водой и сушили на воздухе при температуре  $90^\circ\text{C}$  в течение 3 ч. Полученную массу диспергировали с помощью лабораторной шаровой мельницы МЛ-1. Отжиг порошкообразных образцов проводили в печи SNOL-6,7/1300 на воздухе при  $1000^\circ\text{C}$  в течение 1 ч.

Физико-химическую идентификацию синтезированных ГА и ОМК ГА/МЦ проводили методами РФА, ИК спектроскопии, ЭСХА, сканирующей и просвечивающей электронной микроскопии (ПЭМ, СЭМ), дифракции электронов (ДЭ). РФА проводили с использованием автоматизированного дифрактометра ДРОН-4 ( $\text{CuK}_\alpha$ -излучение, графитовый монохроматор, управляющая программа EXPRESS). Для проведения рентгенофазового анализа использовали программы PHAN и PHAN% (модифицированный полнопрофильный анализ, оценка размеров блоков ( $D_{hkl}$ ) и величин микродеформаций кристаллической решетки). Морфологию поверхности образцов изучали с использованием сканирующего электронного микроскопа CamScanS4; микроструктуру образцов изучали методами просвечивающей электронной микроскопии и дифракции электронов с использованием электронного микроскопа JEOL JEM 1210. ИК спектры диффузного отражения регистрировали в диапазоне  $4000\text{--}400\text{ см}^{-1}$  с использованием ИК-Фурье спектрометра Nexus фирмы Nicolet.

### Результаты и их обсуждение

#### *Рентгенофазовый анализ*

Дифрактограммы ГА, ОМК ГА/МЦ и продукта его термообработки представлены на рис. 1, параметры элементарных ячеек и размеры кристаллитов – в табл. 1. Слабое разрешение и уширение рефлексов дифрактограмм синтезированного ГА и ОМК ГА/МЦ свидетельствует о низкой степени кристалличности образующихся продуктов. После термообработки ОМК разрешение спектра возрастает, что указывает на увеличение кристалличности образца. На дифрактограммах 1–3 воспроизводятся все линии спектра индивидуального стехиометрического ГА, а также отсутствуют пики посторонних фаз, таких как  $\text{CaCO}_3$ ,  $\text{CaO}$  и  $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ , что свидетельствует о полном протекании реакции в

растворе при выбранных условиях и образовании в ходе синтеза стехиометрического ГА.

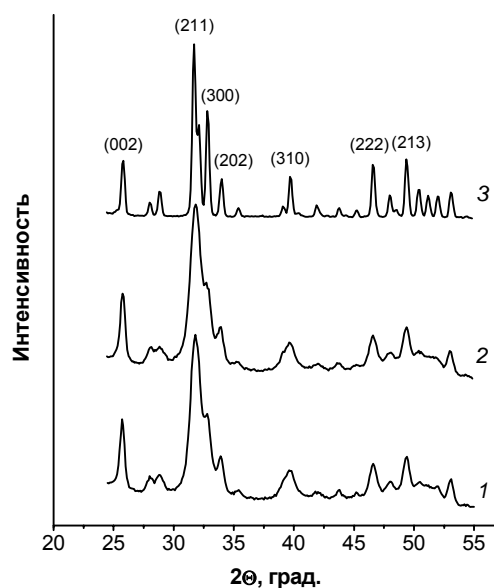


Рис. 1. Дифрактограммы ГА (1), ОМК ГА/МЦ (2), и продукта его термообработки (3)

Таблица 1. Параметры элементарных ячеек и размеры частиц ГА (1), ОМК ГА/МЦ (2), и продукта его термообработки (3)

№ образца	Параметры эл. ячейки		Размеры кристаллитов	
	a, Å	c, Å	C, нм	⊥ C, нм
1	9.4207	6.8885	38.7	21.7
2	9.4212	6.8863	37.6	18.3
3	9.4157	6.8795	130	130

По данным РФА, в ходе синтеза происходит образование стехиометрического ГА гексагональной сингонии как в присутствии, так и в отсутствии органической фракции в растворе. Рассчитанные параметры элементарных ячеек исходного ГА и ГА ОМК близки к значениям для эталонного стехиометрического ГА (по данным JCPDS № 9-432:  $a = 9,418 \text{ \AA}$ ;  $c = 6,884 \text{ \AA}$ ) [17].

Поскольку на дифрактограмме ОМК воспроизводятся все линии спектра индивидуального стехиометрического ГА, можно сделать вывод о том, что макромолекулы МЦ не вносят значительных искажений в структуру образующегося ГА. В то же время, изменение параметров элементарных ячеек и размеров частиц синтезированного ОМК позволяет предположить участие молекул МЦ в формировании кристаллической решетки ГА.

#### *Колебательная спектроскопия*

В ИК-спектрах ГА, ОМК ГА/МЦ и продукта его термообработки (рис. 2) присутствуют все типичные полосы поглощения основных структурных элементов апатита.

В ИК-спектре ГА (рис.1,1) присутствуют полосы, характерные для стехиометрического ГА: полоса  $\nu(\text{OH})$  при  $3570 \text{ см}^{-1}$ , полосы валентных колебаний  $\text{PO}_4$  групп:  $1092$  (слабое плечо),  $1033$  и  $963 \text{ см}^{-1}$ , и деформационных колебаний  $\text{PO}_4$  групп:  $604$ ,  $566$  и  $470 \text{ см}^{-1}$ . В спектрах присутствуют также полосы колебаний карбонатных групп ( $1482$ ,  $1420$  и  $875 \text{ см}^{-1}$ ), частично замещающих  $\text{PO}_4$  и  $\text{OH}$  группы ГА при его синтезе за счет поглощения  $\text{CO}_2$  из атмосферы. Развитая поверхность

нанопорошка ГА способствует сорбции значительного количества воды; валентные колебания сорбированной и кристаллизационной воды характеризуются фоном в области  $3500\text{--}2900\text{ см}^{-1}$ , деформационные колебания Н–О–Н характеризуются полосой  $1671\text{ см}^{-1}$ . В ходе термообработки интенсивность этих полос поглощения значительно снижается.

ИК-спектр ОМК ГА/МЦ имеет все характерные для чистого ГА полосы поглощения, что также свидетельствует об образовании ГА в ходе реакции соосаждения ГА и МЦ из водного раствора. В то же время в ИК-спектре композита практически отсутствуют характерные для МЦ полосы поглощения, что, по-видимому, обусловлено малым количеством биополимера (2 вес. %) в ОМК, а также перекрытием полос функциональных групп ГА и МЦ.

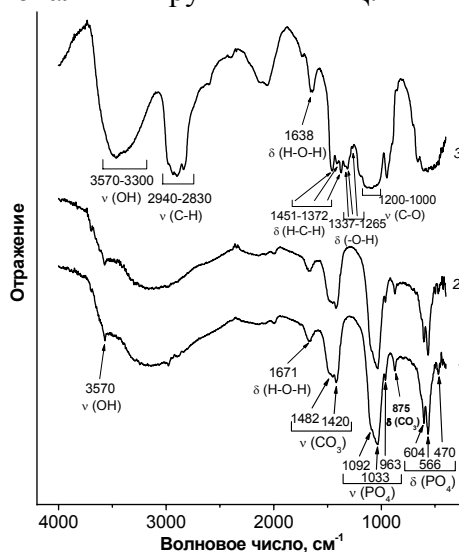


Рис. 2. ИК спектры отражения ГА (1), ОМК (2) и МЦ (3)

#### Электронная микроскопия

По данным электронной микроскопии, для микроструктуры ОМК ГА/МЦ характерно образование агломератов наночастиц ГА с размерами порядка  $150\text{ нм}$  в длину и  $30\text{ нм}$  в ширину (рис. 3), разупорядоченный (рис. 4) в подобных образованиях. Объединяясь между собой, эти агломераты образуют пористую структуру с размерами пор около  $50\text{--}100\text{ мкм}$  и характерным рельефом поверхности ОМК (рис. 5). Подобная пористая структура ОМК является оптимальной для взаимодействия имплантата на его основе с тканями организма и положительно сказывается на замедлении миграции ГА из внедренного имплантата в окружающие ткани [1,18].

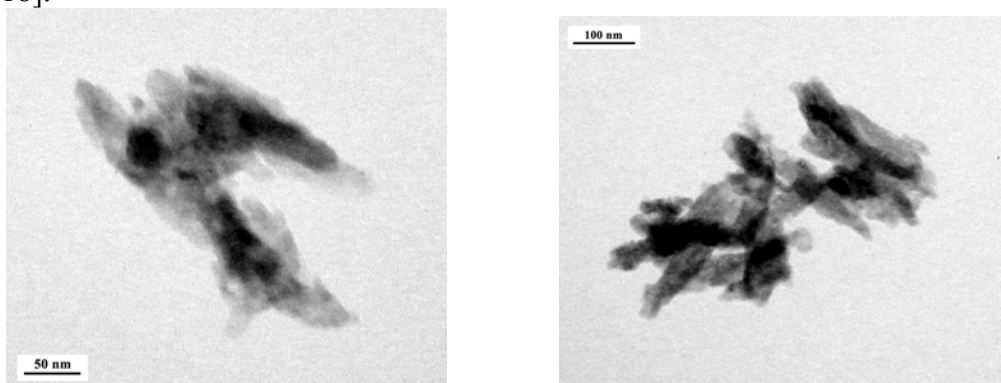


Рис. 3. Агломераты наночастиц ГА ОМК ГА/МЦ по данным ПЭМ



Рис. 4. Картина дифракции электронов на разупорядоченных в агломератах ОМК ГА/МЦ нанокристаллах ГА

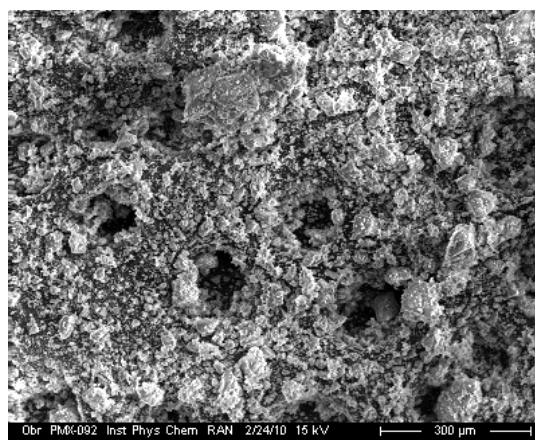
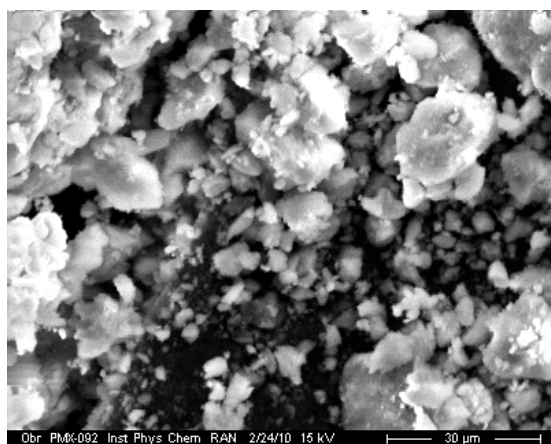


Рис. 5. Сканирующие электронные микрофотографии ОМК ГА/МЦ

Результаты проведенного химического анализа (ЭСХА) свидетельствуют об однородности состава по всему объему синтезированных образцов. В составе образцов ОМК присутствуют углерод, кальций, фосфор и кислород. Последние три из перечисленных элементов характерны для неорганической компоненты ОМК.

Объяснение агломерации наночастиц ГА может быть основано на предположении взаимодействия ГА с макромолекулами МЦ и участия в формировании кристаллической решетки ГА ОН групп молекул МЦ. Возникновение муаровой бахромы [19] на картинах дифракции электронов (рис. 4) свидетельствует о явлении интерференции дифракционных картин от незначительным образом разориентированных наночастиц ГА. Такую разориентацию можно объяснить привязкой наночастиц ГА к отдельным участкам деформированной молекулы МЦ, размеры которых соответствуют размерам агломератов наночастиц ГА, составляющих величину порядка 150 нм.

### Заключение

Полученные результаты свидетельствуют о возможности синтеза нового класса ОМК на основе наночастиц ГА и МЦ путем процесса совместного осаждения

из системы  $\text{Ca}(\text{OH})_2\text{-H}_3\text{PO}_4\text{-МЦ-H}_2\text{O}$ . Использованный подход для создания имплантационных материалов позволит решить ряд важных задач, связанных с применением нанокристаллического ГА в имплантологии. Во-первых, ОМК на основе полисахаридов, в значительной степени повышая растворимость ГА [18], увеличивают эффективность имплантата. Во-вторых, улучшению характеристик имплантата на основе синтезированных ОМК способствует уменьшение вероятности миграции ГА в окружающие ткани за счет связи наночастиц ГА с макромолекулами МЦ. В-третьих, высокая прочность синтезированных ОМК, сопоставимая с прочностью керамики, позволяет предположить широкие возможности использования ОМК этого класса *in vivo* в качестве биорастворимых имплантатов с высокой степенью биоактивности и остеокондуктивности. Кроме того, представленные результаты открывают широкие возможности использования распространенных натуральных полисахаридов в качестве лекарственных препаратов для передовых медицинских технологий.

### Список литературы

1. Hench L.L. Bioceramics. // Journal of American Ceramic Society. 1998. V. 81. No 7. P. 1705–1728.
2. Wei M., Evans J.H., Bostrom T. Synthesis and characterization of hydroxyapatite, fluoride-substituted hydroxyapatite and fluorapatite. // Journal of Materials Science: Materials in Medicine. 2003. V. 14. No 4. P. 311–320.
3. Батраков В. Биоактивный гидроксипатит. // Химия и Жизнь - XXI век. 1998. №7. С. 27–30.
4. Захаров Н.А., Беляевская Т.В., Чалых А.Е. Ультрадисперсные порошки биосовместимого  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ : синтез, термообработка, свойства. // Конденсированные среды и межфазные границы. 2006. Т. 8. № 1. С. 18–24.
5. Путляев В.И. Современные биокерамические материалы. // Соросовский образовательный журнал. 2004. Т. 8. № 1. С. 44–50.
6. Орловский В.П., Суханова Г.Е., Ежова Ж.А. Гидроксипатитная биокерамика // Журнал Российского Химического Общества. 1991. Т. 36. № 6. С. 683–690.
7. Лукин Е. С., Горелик Е. И., Сафина М. Н. Биоактивная высокопористая керамика на основе гидроксипатита и ее применение для пластики кости // Фундаментальные основы инженерных наук. 2006. Т. 1. С. 166–171.
8. Аврушин А.С., Тихилов Р.М., Аболин А.Б. Уровни организации минерального матрикса костной ткани и механизмы, определяющие параметры их формирования. // Морфология. 2005. Т. 27. № 2. С. 78–82.
9. Захаров Н.А., Ежова Ж.А., Коваль Е.М. Образование наноразмерных биоконструктов  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ /полисахарид (карбоксиметилцеллюлоза, хитозан) в условиях соосаждения из водных растворов. // Сорбционные и хроматографические процессы. 2007. Т.7. Вып. 4. С. 653–664.
10. Fei Chen, Zhou-Cheng Wang, Chang-Jian Lin. Preparation and characterization of nano-sized hydroxyapatite particles and hydroxyapatite/chitosan nano-composite for use in biomedical materials. // Materials Letters. 2002. V. 57. No 12. P. 858–861.
11. Ежова Ж.А., Захаров Н.А., Коваль Е.М. Синтез и физико-химическое исследование желатинсодержащих гидроксипатитов кальция. // Журнал неорганической химии. 2009. Т. 54. № 3. С. 526–530.
12. Захаров Н.А., Ежова Ж.А., Коваль Е.М. Влияние малых добавок протеинов (коллаген, лизин) на кристаллизацию биосовместимого  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$  из водных

растворов. // Сорбционные и хроматографические процессы. 2007. Т. 7. Вып. 5. С. 791–799.

13. Захаров Н.А., Ежова Ж.А., Коваль Е.М. Наноразмерный биокompозит гидроксиапатит кальция/карбоксиметилцеллюлоза. // Неорганические материалы. 2005. Т. 41. № 5. С. 1–8.

14. Ежова Ж.А., Коваль Е.М., Захаров Н.А. Синтез и физико-химическое исследование гидроксиапатита кальция, содержащего карбоксиметилцеллюлозу. // Журнал неорганической химии. 2006. Т. 51. № 2. С. 375–379.

15. Гальбрайт Л.С. Целлюлоза и ее производные // Соросовский образовательный журнал. 1996. № 11. С. 47–53.

16. Целлюлоза и ее производные: в 2-х т. / Под ред. Н. Байклза и Л. Сегала; перевод с англ. под ред. доктора техн. наук проф. З.А. Роговина. – М.: Мир. 1974.

17. Powder Diffraction File (inorganic phases). Swarthmore: Joint Committee on Powder Diffraction Standards (JCPDS) File # 9-432.

18. Murugan R., Ramakrishna S. Bioresorbable composite bone paste using polysaccharide based nano hydroxyapatite // Biomaterials. 2004. V. 25. P. 3829–3835.

19. Stoemenos J.P., Heera V. Epitaxial aluminum carbide formation in 6H-SiC by high-dose Al implantation. // Applied Physics Letters. 1999. V. 74. No 18. P. 2602–2604.

---

**Захаров Николай Алексеевич** - зав. сектором биосовместимых материалов; д.ф.-м.н.; с.н.с.; ИОНХ РАН; Москва; тел. (495)-955-4884

**Zakharov Nikolay A.** - head of the biocompatible materials sector; Doctor of Physical and Mathematical Sciences; senior research scientist; IGIC RAS; Moscow; e-mail: [zakharov@igic.ras.ru](mailto:zakharov@igic.ras.ru)

**Сенцов Максим Юрьевич** – аспирант; ИОНХ РАН; Москва

**Sentsov Maxim Ju.** - PhD student; IGIC RAS; Moscow; e-mail: [sentsov.maxim@gmail.com](mailto:sentsov.maxim@gmail.com)

УДК 544.42.032:544.723

## **Формально-кинетический подход к описанию необменной сорбции тритерпенового сапонина сорбентом MN-200**

Ворфоломеева Е.В., Мироненко Н.В., Брежнева Т.А.,  
Селеменев В.Ф., Михина И.А.,

*ГОУ ВПО «Воронежский государственный университет», Воронеж*

**Пожидаева М.В.**

*Военный авиационный инженерный университет, Воронеж*

Поступила в редакцию 29.06.2010 г.