

УДК 542.65

ПОЛУЧЕНИЕ ПОРОШКОВ ГИДРОКСИАПАТИТА КАЛЬЦИЯ БИМЕДИЦИНСКОГО НАЗНАЧЕНИЯ МЕТОДОМ ОСАЖДЕНИЯ ИЗ ЖИДКОЙ ФАЗЫ

А.С. Чубукин*Харьковский национальный медицинский университет, 61022, Харьков, пр.Ленина, 4,*

E-mail: chubalex@mail.ru

Поступила в редакцию 1 ноября 2013 года

Принята 18 ноября 2013 года

В последнее время во всем мире ведутся разработки биосовместимых материалов с целью их использования в травматологии, ортопедии и стоматологии. Наиболее близкими к минеральной составляющей костной ткани являются материалы на основе гидроксиапатита кальция ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$). Известно, что биологическая совместимость, а также взаимодействие ГА с живым объектом в целом зависит от его химической чистоты, размера и морфологии кристаллов. Поэтому получение синтетического аналога минеральной составляющей кости является актуальной задачей. В данной работе проводился поиск эффективных способов получения порошков гидроксиапатита, обладающих высокой степенью кристалличности и стехиометрического состава. Для достижения этой цели проводился синтез порошков гидроксиапатита методом осаждения из жидкой фазы с использованием трех различных пар прекурсоров ($\text{Ca}(\text{OH})_2\text{-H}_3\text{PO}_4$; $\text{CaCO}_3\text{-(NH}_4)_2\text{HPO}_4$; $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2\cdot 4\text{H}_2\text{O} - (\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$) с последующим исследованием их фазового состава методом рентгеноструктурного анализа (РСА). Результаты исследований показали, что наиболее эффективным является способ синтеза, в котором в качестве прекурсоров используются $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2\cdot 4\text{H}_2\text{O}$ и $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$. Полученные данным методом синтеза продукты представляли собой химически чистые порошки гидроксиапатита, обладающие высокой степенью кристалличности и стехиометрического состава

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гидроксиапатит, метод осаждения из жидкой фазы, прекурсоры, стехиометрия.

ОТРИМАННЯ ПОРОШКІВ ГІДРОКСІАПАТИТУ КАЛЬЦІЮ БІМЕДИЧНОГО ПРИЗНАЧЕННЯ МЕТОДОМ ОСАДЖЕННЯ З РІДКОЇ ФАЗИ

О.С. Чубукін*Харківський національний медичний університет, 61022, Харків, пр.Ленина, 4*

Останнім часом у всьому світі ведуться розробки біосумісних матеріалів з метою їх використання в травматології, ортопедії та стоматології. Найбільш близькими мінеральної складової кісткової тканини є матеріали на основі гідроксиапатиту кальцію ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$). Відомо, що біологічна сумісність, в також взаємодія гідроксиапатиту з живим об'єктом залежить від хімічної чистоти, розміру та морфології кристалів. Тому отримання синтетичного аналогу мінеральної складової кістки є актуальною проблемою. В цій роботі проводився пошук ефективних способів отримання порошків гідроксиапатиту методом осадження з рідкої фази з використанням трьох різних пар прекурсорів ($\text{Ca}(\text{OH})_2\text{-H}_3\text{PO}_4$; $\text{CaCO}_3\text{-(NH}_4)_2\text{HPO}_4$; $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2\cdot 4\text{H}_2\text{O} - (\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$) з наступним дослідженням їх фазового складу методом рентгеноструктурного аналізу (РСА). Результати досліджень показали, що найбільш ефективним методом є способ синтезу у якому в якості прекурсорів використовуються $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2\cdot 4\text{H}_2\text{O}$ та $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$. Отримані цим методом синтезу продукти являли собою хімічно чисті порошки гідроксиапатиту з високим ступенем кристалічності та стехіометричного складу.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: гідроксиапатит, метод осадження з рідкої фази, прекурсор, хімічна чистота, стехіометрія.

OBTAINING OF HYDROXYAPATITE POWDERS FOR BIOMEDICAL APPLICATIONS BY THE LIQUID PHASE DEPOSITION METHOD

A.S. Chubukin

Kharkov National Medical University, 61022, Kharkov, Lenin av.,4

In recent years all over the world are being developed biocompatible materials for use in traumatology, orthopedics and dentistry. The closest of the mineral component to bone are based materials, calcium hydroxyapatite. It is known that biological compatibility, and also interaction of hydroxyapatite with living object as a whole depends on its chemical purity, size and morphology of its crystals. Therefore obtaining of chemically pure synthetic analogue of bone mineral component is the actual task. In the present work the effective producing methods of chemically pure hydroxyapatite powders with high degree of crystallinity and a stoichiometric composition was searched. For reaching this purpose synthesis of hydroxyapatite powders by deposition method from a liquid phase using three various pairs of precursors ($\text{Ca}(\text{OH})_2\text{-H}_3\text{PO}_4$; $\text{CaCO}_3\text{-(NH}_4)_2\text{HPO}_4$; $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2\cdot 4\text{H}_2\text{O - (NH}_4)_2\text{HPO}_4$), with the subsequent analysis of their phase composition by a X-ray diffraction analysis method (XRD). The results of analysis have demonstrated that the most effective synthesis method was that one where precursors $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2\cdot 4\text{H}_2\text{O}$ and $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ are used. Derived by this method of synthesis products represented the chemically pure hydroxyapatite powders with high degree of crystallinity and a stoichiometric composition.

KEY WORDS: hydroxyapatite, liquid phase deposition method, precursors, bioactivity, chemical purity, stoichiometry.

Интерес к гидроксиапатиту обусловлен большим значением его для биологических исследований и практической медицины вследствие того, что он является главной неорганической составляющей костной ткани живого организма и обладает высокой биологической совместимостью. Гидроксиапатит применяется в качестве материала время имплантатов и покрытий в стоматологии и ортопедии. Для этих целей используется как естественный (биологический) гидроксиапатит, так и искусственно синтезированный. При этом получают порошки с широким спектром дисперсности частиц от 2 до 100 мкм. Взаимодействие ГА с живым объектом зависит от его химической чистоты, размера и морфологии кристаллов. Поэтому получение химически чистого синтетического аналога минеральной составляющей кости является задачей актуальной и востребованной.

При создании биосовместимых материалов заданного состава и морфологии остро стоит проблема разработки методов их синтеза.

Основными методами синтеза ГА являются растворные и твердофазные. Растворные методы включают осаждение, гидротермальный синтез, гидролиз фосфатов кальция [1]. Эти методы наиболее многообразны и, при использовании различных технических приемов, позволяют получать химически чистые порошки с регулируемой формой кристаллов, степенью кристалличности, заданным соотношением Са/Р (для биологического ГА определено отношение Са/Р=1,67).

Хорошие результаты по степени кристалличности и химической чистоте были получены при использовании методов осаждения из водных растворов с использованием различных источников кальция и фосфора [2, 3].

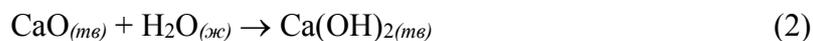
Целью этой работы являлось определение наиболее эффективных способов, получения химически чистых порошков ГА с высокой степенью кристалличности и стехиометрического состава.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Синтез порошков ГА проводили тремя способами.

Первый способ синтеза является модификацией более раннего [2]. Этот способ осуществляется простым смешиванием кальция и фосфатосодержащих суспензий в стехиометрическом соотношении, приводящих к образованию гидроксиапатита. В

качестве исходных компонентов (прекурсоров) использовались раствор $\text{Ca}(\text{OH})_2$ и H_3PO_4 . Химические реакции этого метода синтеза приведены ниже



Первым шагом, было получение CaO из CaCO_3 с последующим использованием гидратированного оксида кальция в качестве воднорастворенного источника кальция. В процессе приготовления $\text{Ca}(\text{OH})_2$ сперва 100 граммов CaCO_3 прокаливались при 1010°C в течение 2,5 ч с последующим получением CaO . Затем $\text{Ca}(\text{OH})_2$ получали путем смешения суспензии CaO с дистиллированной водой. Полученную суспензию просушивали при 60°C в течение 2 часов, для получения $\text{Ca}(\text{OH})_2$.

Для приготовления ГА порошков отдельно смешивали 60 гр $\text{Ca}(\text{OH})_2$ и 30 мл H_3PO_4 с 1000 мл деионизированной воды. Приготовление суспензии $\text{Ca}(\text{OH})_2$ производилось путем смешивания этих компонентов в течение 2 час, с добавлением капля по капле в исходный раствор ортофосфоной кислоты H_3PO_4 . Полученную смесь выдерживали в течение 30 дней. В течение этого периода, для изучения кинетики осаждения фаз, через определенные интервалы времени проводился отбор образцов для рентгеноструктурного анализа. Окончательно суспензию, содержащую осадки фильтровали и сушили в вакууме при 80°C в течение 2 часов. После чего, твердые порошкообразные продукты прокаливали при температуре 1000°C в течение 3 часов

Второй способ синтеза, представляет собой методику, в которой в качестве прекурсоров используются порошки CaCO_3 и $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$. Они имеют относительно низкие значения растворимости по сравнению с теми, что используются в первом методе.

Химическая реакция для этого способа синтеза приведена ниже



Сначала в одинаковом количестве деионизированной воды отдельно приготавливали растворы, состоящие из 0,5 моль CaCO_3 и 0,3 моль $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ с избыточным количеством растворяемого вещества (5%) по весу. Избыточное количество $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ добавлялось для ускорения растворения малорастворимых CaCO_3 порошков. Раствор $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ выливали в суспензию CaCO_3 , и нагревали при интенсивном перемешивании до 80°C .

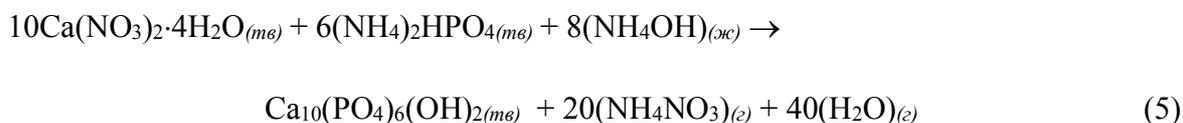
Во время приготовления регистрировались значения кислотности pH.

В процессе выдержки, через постоянные интервалы времени отбирались образцы для исследования осажденных фаз.

После выдержки в течение 2 дней, водную суспензию фильтровали для восстановления твердого осадка, а избыточный фосфат удаляли промыванием в деионизированной воде. Затем твердый продукт высушивали при 80°C в течение 2 часов. Затем проводилось прокаливание при 1000°C в течение 3 час.

Третий способ синтеза проводился в соответствии с усовершенствованной методикой [3]. В этом случае в качестве прекурсоров использовались $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ и $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$. В данном случае твердый прекурсор кальция обладал относительно

высокой растворимостью. Химическая реакция для этого способа синтеза приведена ниже.



Первоначально 0,5 моль $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ и 0,3 моль $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ отдельно смешивали с 50 мл деионизированной воды и интенсивно перемешивали. Значения кислотности pH растворов Ca и P доводили до pH = 11-12 добавлением NH_4OH .

После добавления всех компонентов, конечный раствор перемешивали в течение 2 часов после корректировки уровня pH=11-12. Затем раствор нагревали до 80°C и перемешивали в течение 1 ч при этой температуре. После нагревания значение pH составляло 6,5. Через 1 ч нагретую массу охлаждали до комнатной температуры естественным охлаждением на воздухе и перемешивали около 20 часов. Раствор фильтровали и непрерывно промывали водой, чтобы удалить любой избыток NH_4OH . Отфильтрованный осадок сушили при 80°C в течение ночи и прокаливали при 1000°C в течение 3 час.

Осуществление контроля чистоты химического и фазового состава проводилось при помощи рентгеноструктурного анализа (РСА) на автоматизированном дифрактометре ДРОН 4-07 («Буревестник», Россия) в режиме отражения (геометрия Брегга-Брентано) с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения при ускоряющем напряжении 40 кВ, на углах отражения 2θ от 20° до 40°.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Как показал рентгеноструктурный анализ продуктов, полученных в результате синтеза первым методом (ГА-1), осаждаемая фаза не является чистым гидроксиапатитом (рис.1).

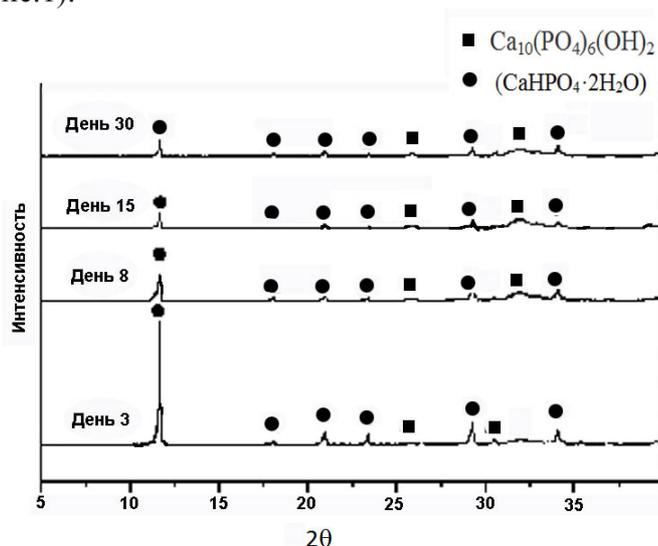


Рис.1. Рентгенограммы твердых осадков сформированных в течение разного времени выдержки при синтезе порошка ГА-1

Приведенные выше рентгенограммы демонстрируют фазовый состав продуктов, осаждающихся из маточного раствора на 3-й, 8-й, 15-й и 30-й день.

Как видно из рентгенограмм, образование слабой кристаллической структуры гидроксиапатита начинается через 3 дня. Вместе с гидроксиапатитом, непрерывно осаждается другая фаза фосфата кальция – дигидрофосфат кальция ($\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$). В конце периода выдержки в растворе длительностью в 30 дней, объем осаждаемого гидроксиапатита увеличивался, но осажденная фаза так и не становилась чистой. Через 30 дней, в осадках по-прежнему наблюдалось значительное количество дигидрофосфата кальция.

Причины образования второй фазы изучались путем исследования химического состава раствора и контроля кислотности pH маточного раствора во время осаждения. Было установлено, что значения pH раствора находилось в интервале между 11,5 и 13 ед.

Такая величина кислотности раствора свидетельствует о том, что осаждение второй фазы связано со стехиометрическими отклонениями Ca, P и ионов OH^- в маточном растворе. При устранении таких стехиометрических отклонений вероятность получения фазы чистого гидроксиапатита очень высока.

Проведенные эксперименты показали, что при добавлении незначительного количества (1-10 мл) ортофосфорной кислоты (H_3PO_4) в маточный раствор происходит формирование практически чистой фазы гидроксиапатита.

Однако, такое модифицирование маточного раствора позволяет получать чистую фазу ГА лишь на протяжении незначительного периода времени выдержки после добавления в него H_3PO_4 . При увеличении периода выдержки осаждение гидроксиапатита все равно сопровождается значительным выделением второй фазы - дигидрофосфата кальция.

При использовании второго метода синтеза порошков (ГА-II), с использованием карбоната кальция CaCO_3 , обладающего относительно низкой растворимостью, в получаемых продуктах обнаруживались следы CaO. Рентгенограмма продуктов ГА-II показывает динамику образования продуктов гидроксиапатита ГА от времени осаждения (Рис. 2)

Рентгеноструктурный анализ проводился на образцах осадков, полученных в течение 2, 4 и 6 дней выдержки раствора. Результаты РСА показывают, что в процессе образования гидроксиапатита в образцах осадков, полученных в течение 2 и 4 дней выдержки наблюдается формирование CaO. Однако, на образцах полученных в течение 6 дней выдержки никаких других фаз, кроме слабо кристаллизующегося гидроксиапатита, не наблюдалось.

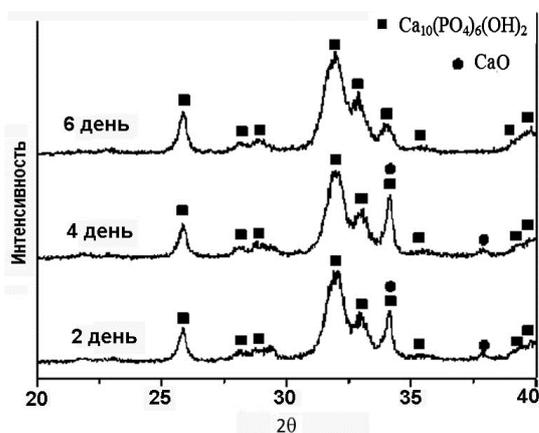


Рис.2. Рентгенограммы осадков, полученных при синтезе порошков ГА II в течение различного времени выдержки.

То есть этот продукт представлял собой фазу чистого ГА в свежесажденном состоянии. Как показано на рентгенограммах после прокаливания при 1000°C в течение 3 ч, степень кристалличности ГА порошков существенно улучшается (рис. 3)

В дополнение к этому, видно, что после прокаливания начинает формироваться СаО. Формирование СаО после прокаливания показывает, что соотношение Са/Р превышает стехиометрическое отношение Са / Р = 1,67

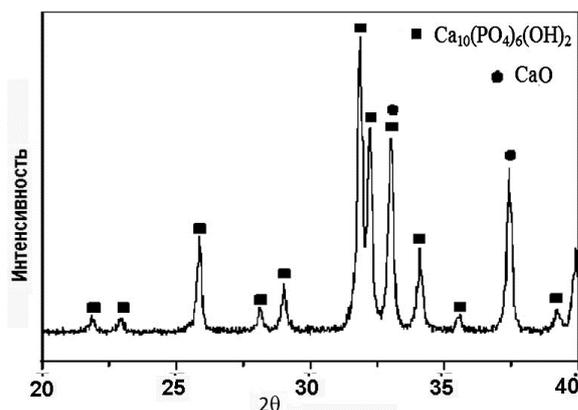


Рис.3. Рентгенограммы порошка ГА-II прокаленного при температуре 1000 °С в течение 3 часов.

Третий способ синтеза изготовления порошков (ГА-III) проводился с использованием прекурсоров $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ и $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$, обладающих более высокой растворимостью в сравнении с теми, что использовались в предыдущих случаях.

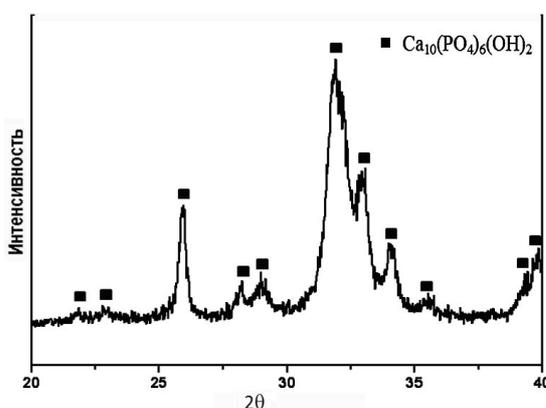


Рис. 4. Рентгенограмма свежесажденного порошка ГА- III.

Рентгенограмма продуктов свежесажденного ГА (ГА-III), полученного этим способом синтеза показывает, что кроме дифракционных пиков от ГА после 24 часового осаждения никаких других не пиков наблюдается (рис. 4).

После проведения рентгеноструктурного анализа, свежесажденный порошок ГА-III прокаливали при температуре 1000°C в течение 3 ч. После прокаливания порошок ГА-III подвергался рентгеноструктурному анализу повторно.

Рентгенограмма прокаленного ГА-III порошка демонстрирует острые, ярко выраженные дифракционные пики, имеющие высокую интенсивность, которые указывают на увеличение степени его кристалличности (рис. 5).

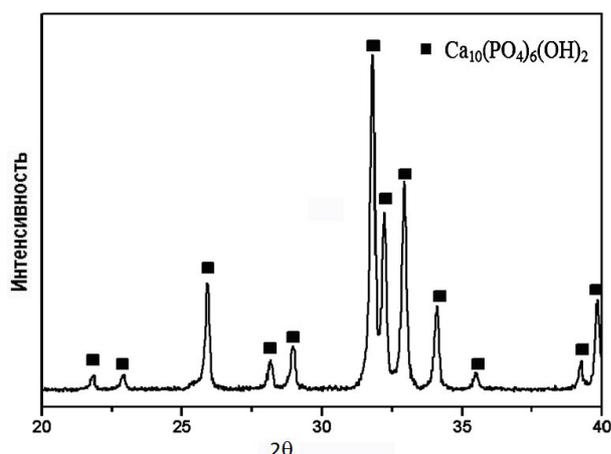


Рис. 5. Рентгенограмма порошка ГА-III прокаленного при 1000 °С в течение 3 ч.

Появления каких-либо дополнительных фаз сформированных после прокаливания не наблюдается. Это подтверждает химическую чистоту и стехиометрию полученного ГА в свежесозданном состоянии.

ВЫВОДЫ

В данной работе проводился поиск эффективных способов получения химически чистых порошков гидроксиапатита, обладающих высокой степенью кристалличности и стехиометрического состава. С этой целью исследовались продукты, полученные в результате использования метода осаждения из жидкой фазы с использованием трех различных пар прекурсоров ($\text{Ca}(\text{OH})_2\text{--H}_3\text{PO}_4$; $\text{CaCO}_3\text{--}(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$; $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2\cdot 4\text{H}_2\text{O} \text{--} (\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$).

Результатами рентгеноструктурного анализа было установлено, что наиболее эффективным способом получения химически чистых порошков гидроксиапатита, обладающих высокой степенью кристалличности и стехиометрического состава является синтез порошков гидроксиапатита, проводившийся с использованием прекурсоров $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2\cdot 4\text{H}_2\text{O}$ и $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$. Получаемые этим способом продукты осаждения не содержат никаких других фаз кроме гидроксиапатита и обладают высокой степенью кристалличности и стехиометрического состава.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. LeGeros R. Z. Biological and Synthetic Apatites / R. Z. LeGeros; [Edited by P. W. Brown and B. Constantz] // Hydroxyapatite and Related Materials. – CRC Press, Florida, USA. – 1994.
2. Nancollas Formation and dissolution mechanisms of calcium phosphates in aqueous systems / Nancollas, J. Zhang; [Edited by P. W. Brown, B. Constantz] // Hydroxyapatite and Related Materials, CRC Press, Florida, USA – 2004.
3. Hydroxylapatite synthesis and characterization in dense polycrystalline form / M. Jarcho, C. Bolen, M. Thomas [et al.] // Journal of Materials Science. – 2006 – 11(11). – P. 2027–2035.