

УДК 546.05, 546.02

DOI: 10.15372/ChUR2020202

Механохимический синтез карбонат- и фторзамещенного гидроксиапатитов

С. В. МАКАРОВА¹, Н. В. БУЛИНА^{1,2}, М. В. ЧАЙКИНА¹, И. Ю. ПРОСАНОВ¹, В. Р. ХУСНУТДИНОВ¹¹Институт химии твердого тела и механохимии СО РАН,
Новосибирск (Россия)

E-mail: sveta070796@mail.ru

²Новосибирский государственный университет,
Новосибирск (Россия)

Аннотация

Механохимическим способом получены гидроксиапатит (ГАП), фторапатит и ГАП с частичным замещением на фторид- и карбонат-ионы. При внедрении фторид-иона происходит замещение гидроксильной группы в структуре ГАП, в случае карбонат-иона замещается фосфатная группа. Методом Ритвельда уточнены параметры решетки и размер области когерентного рассеяния полученных образцов. Установлено, что введение заместителей в структуру ГАП уменьшает значения параметров решетки, что обусловлено меньшим размером ионов-заместителей. Синтезированные порошки можно применять в медицине в качестве биорезорбируемых материалов.

Ключевые слова: механохимический синтез, гидроксиапатит, карбонатзамещенный гидроксиапатит, фторапатит, фторзамещенный гидроксиапатит

ВВЕДЕНИЕ

Гидроксиапатит (ГАП) является основным компонентом костной и зубной тканей. Синтетический ГАП – биосовместимый, osteoconductive и биоразлагаемый материал, идеально подходящий для осуществления регенерации костной ткани [1–3]. Благодаря этим свойствам ГАП интересен в качестве материала для создания костных имплантатов [4, 5]. Гидроксиапатит широко применяется в виде гранул и керамических изделий для заполнения костных дефектов в черепно-лицевой хирургии, где не требуется высокая механическая прочность [6, 7]. Технология 3D-печати открывает широкие возможности применения ГАП при изготовлении биорезорбируемых имплантатов со сложной конструкцией и заданными формами [8].

На свойства материалов для изготовления имплантатов влияет наличие ионов заместителей в структуре апатита. Замещения на фторид-

и карбонат-анионы в структуре ГАП являются одними из важных. Известно, что фторапатит более химически стабилен, чем ГАП, особенно в кислой среде. Благодаря этому свойству фторапатит широко используется в стоматологических препаратах для защиты эмали [9]. Карбонатапатит обладает высокой биосовместимостью с минеральной составляющей кости человека, его наличие увеличивает скорость биорезорбируемости ГАП [10].

Существуют различные способы синтеза ГАП, такие как осаждение, золь-гель метод, керамический и механохимический методы [11]. Механохимический синтез (МХС) является достаточно простым методом получения наноразмерного ГАП, в котором не используются растворители, поэтому отсутствует необходимость проводить дополнительные этапы очистки продукта [12, 13]. При МХС химические реакции стимулируются энергией, выделяемой при ударе и трении шаров, непрерывно вращающихся с большой ско-

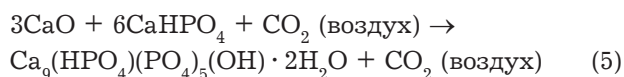
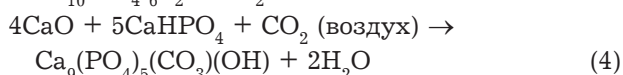
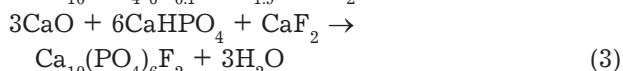
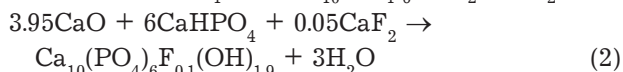
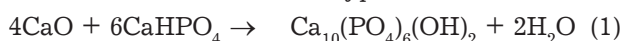
ростью. Выделяемая энергия зависит от технических характеристик мельницы [14, 15].

Цель работы – синтез фтор- и карбонатзамещенных ГАП методом МХС при использовании планетарной шаровой мельницы.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Синтез фтор- и карбонатзамещенных ГАП проводился механохимическим методом в планетарной мельнице АГО-2 (Россия) со стальными барабанами. Объем каждого барабана составлял 150 мл, масса мелющих стальных шаров с диаметром 0.8 см составляла 200 г, скорость вращения барабанов вокруг своей оси – 1800 об/мин. Для исключения образования натрижа железа в продуктах перед проведением синтеза осуществлена футеровка барабанов смесью исходных реагентов. Время МХС – 30 мин.

В качестве реагентов использовали безводный гидроортофосфат кальция CaHPO_4 (квалификация “ч.”), отожженный оксид кальция CaO (квалификация “ч.”) и фторид кальция CaF_2 (квалификация “ч. д. а.”). При синтезе исходные реагенты вводились в стехиометрическом соотношении в соответствии с уравнениями:



где (1) – реакция получения незамещенного ГАП; (2) – частичное замещение OH-групп ионами F^- ; (3) – полное замещение OH-групп ионами F^- ; (4) – замещение фосфат- на карбонат-ионы; (5) – Ca-дефицитный ГАП с замещением фосфат- на гидрофосфат-ионы.

Для повышения степени кристалличности синтезированные образцы отжигали при температуре 1100 °С в течение 2 ч в электрической печи ПВК 1.4-8 (Россия) со скоростью подъема температуры 10 °С/мин.

Дифрактограммы регистрировали с помощью порошкового дифрактометра D8 Advance (Bruker, Германия) в геометрии Брегга–Брентано с CuK_α -излучением. Рентгенофазовый анализ соединений проводили с использованием базы данных порошковых дифрактограмм ICDD PDF-4 (2011 г.). Уточнение параметров элементарной ячейки, размера области когерентного рассеяния (ОКР), а также расчет концентраций фаз выполняли по методу Ритвельда в программе Topas 4.2 (Bruker, Германия). ИК-спектры регистрировали с помощью спектрометра “Инфралюм-801” (Россия), используя методику таблетирования образцов путем прессования с порошком KBr. Содержание карбоната определялось манометрическим методом.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Фторапатит и фторгидроксиапатит

На рис. 1, а приведены дифрактограммы образцов после МХС. Видно, что все образцы иден-

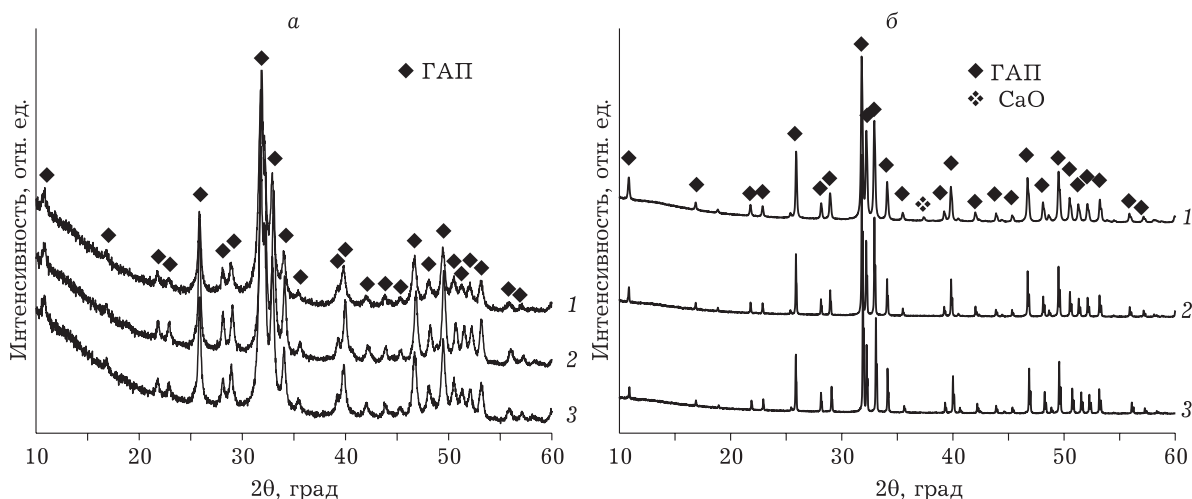


Рис. 1. Дифрактограммы образцов, полученных по реакциям (1)–(3): после МХС (а) и после отжига при 1100 °С (б). Здесь и на рис. 2–4 номера спектров соответствуют номерам реакций, по которым образцы синтезированы.

ТАБЛИЦА 1

Структурные характеристики синтезированных образцов

Номер реакции	Параметр ячейки, Å		Объем элементарной ячейки, Å ³	ОКР, нм
	<i>a</i>	<i>c</i>		
1	9.433(4)	6.895(3)	531.3(5)	20.6(8)
2	9.427(6)	6.892(5)	530.4(8)	32.0(7)
3	9.388(3)	6.890(2)	525.9(4)	26.0(7)
4	9.426(2)	6.896(3)	530.6(4)	22.6(2)
5	9.430(2)	6.889(2)	532.8(2)	21.5(2)

тичны, и рефлекс соответствуют фазе ГАП (карточка PDF [040-10-6315]). Дифрактограммы фторзамещенного ГАП после отжига также являются однофазными, а дифрактограмма незамещенного ГАП содержит примесную фазу (4 мас. %) оксида кальция (см. рис. 1, б).

Уточнение параметров решетки методом Ритвельда показало, что параметр *a* уменьшается с увеличением концентрации вводимого иона фтора (табл. 1). Параметр *c* уменьшается незначительно. Данные изменения приводят к уменьшению объема элементарной ячейки и объясняются тем, что радиус иона фтора (1.33 Å) меньше радиуса замещаемого ОН-иона (1.53 Å), который находится на оси *c* гексагональной решетки ГАП [16]. Аналогичные изменения наблюдались другими авторами для фторапатита, синтезированного методом осаждения [17]. Таким образом, уменьшение параметра *a* указывает на то, что F⁻ замещает ОН⁻. Средний размер кристаллитов образцов колеблется в нанометровом диапазоне: 20–32 нм.

На ИК-спектрах (рис. 2, а) исследуемых механохимически синтезированных образцов, по-

лученных по реакциям (1)–(3), присутствуют основные полосы поглощения фосфатной группы ГАП (570, 601, 964, 1048, 1091 см⁻¹), положения которых идентичны во всех образцах. Расположение полос поглощения гидроксильной группы (627, 3573 см⁻¹) зависит от концентрации введенного фторид-иона. Полоса поглощения валентных колебаний ОН-группы на ИК-спектре образца, полученного по реакции (2), смещается в сторону меньших частот (3552 см⁻¹). В образце, полученном по реакции (3), в котором отсутствуют гидроксильные группы, данная полоса не определяется. Либрационное колебание ОН-группы при введении F⁻ смещается в область больших частот (688 см⁻¹), при этом появляется вторая полоса поглощения (745 см⁻¹). Данные изменения наблюдались и другими авторами [17]. Смещение полос поглощения ОН-групп объясняется влиянием иона фтора, локализуемого в ближнем окружении гидроксильной группы. ИК-спектры также содержат слабые полосы поглощения карбоната-иона (870, 1400–1500 см⁻¹), вошедшего в структуру ГАП при синтезе.

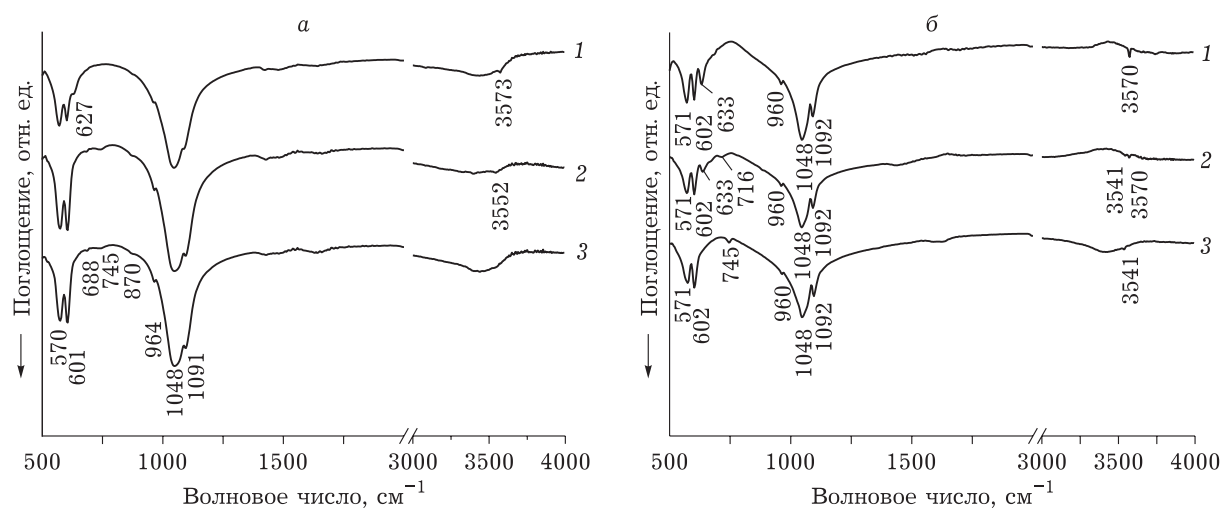


Рис. 2. ИК-спектры образцов, полученных по реакциям (1)–(3): после МХС (а) и после дополнительного отжига при 1100 °С (б). Обозн. см. рис. 1.

На ИК-спектрах отожженных образцов (см. рис. 2, б) наблюдается исчезновение полос поглощения карбонат-иона и более четкое проявление слабых полос поглощения гидроксильной группы. У образца, полученного по реакции (2), присутствуют две полосы либрационных колебаний ОН-группы (633, 716 см^{-1}) и две полосы валентных колебаний (3541 и 3570 см^{-1}). Основываясь на литературных данных [18], можно предположить, что образец содержит два типа ОН-групп: 1) относительно которых ион фтора удален далеко (характеризуются полосами 3570 и 633 см^{-1}); 2) рядом с которыми находится ион фтора (характеризуются колебаниями на частоте 3544 и 716 см^{-1}). Данные колебания указывают на вхождение F^- в структуру ГАП.

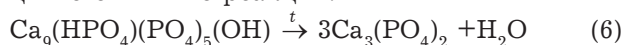
Карбонатгидроксиапатит

Как видно из приведенного выше материала, при синтезе стехиометрического ГАП по реакции (4) происходит захват молекул CO_2 , которые, встраиваясь в решетку формирующегося ГАП, занимают позиции фосфат-ионов в виде CO_3^{2-} . В связи с этим возник вопрос: возможен ли МХС ГАП, не содержащего карбонат-ион? Для этого был проведен синтез по реакции (5).

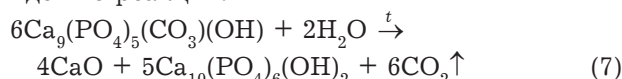
Из представленных на рис. 3, а дифрактограмм видно, что образцы, полученные по реакциям (4) и (5), идентичны, рефлексы соответствуют единственной фазе ГАП. Как следует из табл. 1, параметр a у карбонатзамещенного ГАП (4) меньше, чем у незамещенного (1) и кальций-дефицитного ГАП (5). Это объясняется тем, что ионный радиус CO_3^{2-} (1.81 Å) меньше PO_4^{3-}

(2.12 Å) [16], что приводит к уменьшению параметра a при замещении части фосфатных групп на карбонатные. Средний размер кристаллитов синтезированных образцов апатита находится в нанометровом диапазоне: 20–23 нм.

Для подтверждения получения по реакции (5) кальций-дефицитного ГАП, продукты МХС были отожжены при 1100 °С. На дифрактограммах (см. рис. 3, б) наблюдаются рефлексы фазы бета-трикальцийфосфата (β -ТКФ), который является продуктом разложения кальций-дефицитного ГАП по реакции:



Карбонатгидроксиапатит данной фазы не содержит, однако появились рефлексы CaO . Термическое разложение карбонатгидроксиапатита идет по реакции:



На ИК-спектрах исследуемых механохимически синтезированных образцов (рис. 4, а), полученных по реакциям (4) и (5), присутствуют основные полосы поглощения фосфатной группы ГАП (570, 601, 964, 1048 и 1091 см^{-1}) и гидроксильной группы ГАП (627, 3573 см^{-1}). ИК-спектр продукта реакции (4) содержит полосы поглощения карбонатной группы (875, 1426, 1469, 1639 см^{-1}), подтверждающие вхождение иона CO_3^{2-} в положение фосфат-иона [19]. На ИК-спектре продукта МХС по реакции (5) полосы карбонат-иона не наблюдаются, однако имеется слабая полоса поглощения HPO_4^{2-} (870 см^{-1}) [20]. Данные манометрического анализа подтверждают отсутствие карбоната в образце, получен-

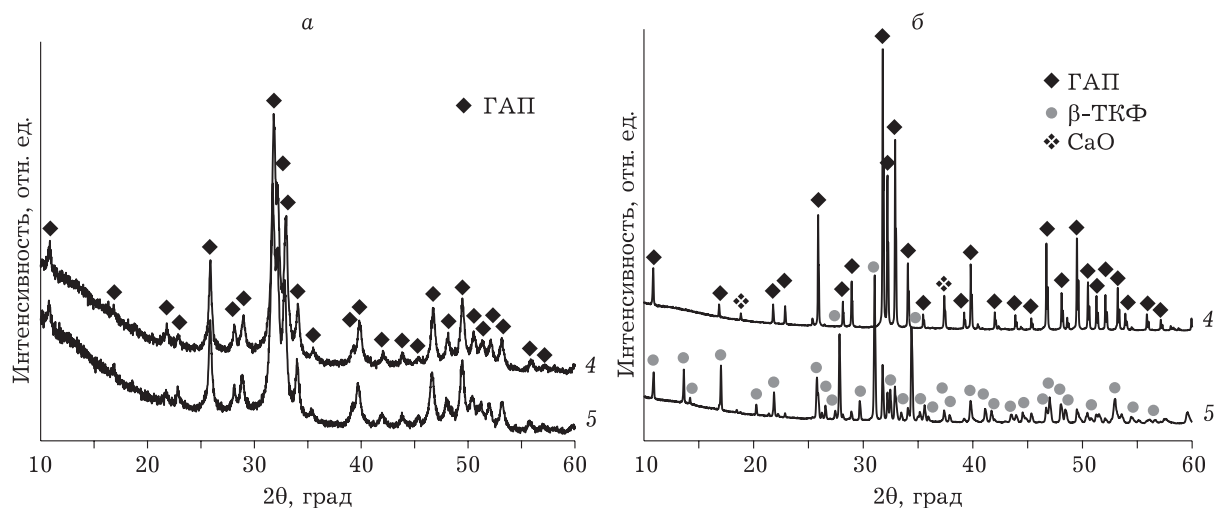


Рис. 3. Дифрактограммы образцов, полученных по реакциям (4) и (5): после МХС (а) и после дополнительного отжига при 1100 °С (б). Обозн. см. рис. 1.

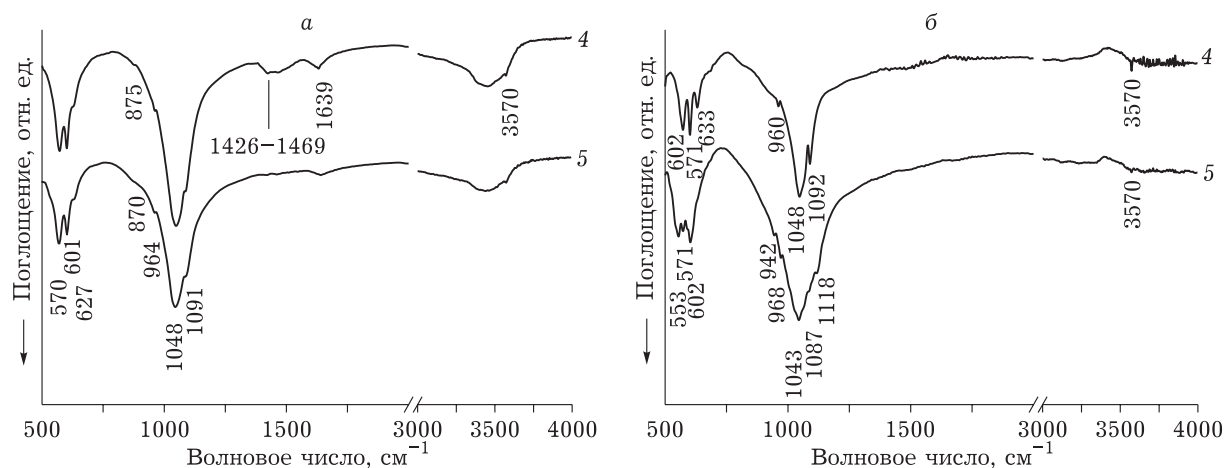


Рис. 4. ИК-спектры образцов, полученных по реакциям (4) и (5): после МХС (а) и после дополнительного отжига при 1100 °С (б). Обозн. см. рис. 1.

ном по реакции (5). В образце, синтезированном по реакции (4), содержание иона CO_3^{2-} составило 1.39 мас. %.

ИК-спектры отожженных образцов (см. рис. 4, б) не содержат полос поглощения карбонатной группы, что указывает на выход CO_3^{2-} из структуры ГАП. Спектр образца, полученного по реакции (5), содержит полосы поглощения ортофосфатной группы β -ТКФ (553, 602, 942, 968, 1043 и 1118 cm^{-1}) [21], что согласуется с данными рентгенофазового анализа, приведенными выше.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Механохимическим методом путем механической обработки в течение 30 мин синтезированы фторапатит, фторзамещенный ГАП со степенью замещения 0.1 моль на 1 моль ГАП и карбонатзамещенный ГАП со степенью замещения 1 моль на 1 моль ГАП, а также кальций-дефицитный ГАП, не содержащий карбонат-иона. Установлено, что введение фторид-ионов в структуру ГАП уменьшает параметр решетки a , а параметр c остается практически неизменным, а это указывает на замещение гидроксид-иона в структуре ГАП на фторид-ион. Введение карбонат-иона в структуру апатита также уменьшает значение параметра решетки a . Установлено, что методом механохимического синтеза возможно получение наноразмерных фтор- и карбонатзамещенных ГАП, которые в последующем можно применять в медицине для создания биорезорбируемых 3D-изделий.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ (проект № 18-29-11064).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Farag M. M., Yun H.-S. Effect of gelatin addition on fabrication of magnesium phosphate-based scaffolds prepared by additive manufacturing system // *Mater. Letters*. 2014. Vol. 132. P. 111–115.
- 2 Rodriguez G., Dias J., d'Avila M. A., Bartolo P. Influence of hydroxyapatite on extruded 3D scaffolds // *Procedia Engin.* 2013. Vol. 59. P. 263–269.
- 3 Ang T. H., Sultana F. S. A., Hutmacher D. W., Wong Y. S., Fuh J. Y. H., Mo X. M., Teoh S. H. Fabrication of 3D chitosan-hydroxyapatite scaffolds using a robotic dispensing system // *Mater. Science and Engin.: C*. 2002. Vol. 20, No. 1–2. P. 35–42.
- 4 Lee J. S., Seol Y. J., Sung M., Moon W., Kim S. W., Oh J. H., Cho D. W. Development and analysis of three-dimensional (3D) printed biomimetic ceramic // *Inter. J. Precision Engin. and Manuf.* 2016. Vol. 17, No. 12. P. 1711–1719.
- 5 Li X., Zhang S., Zhang X., Xie S., Zhao G., Zhang L. Biocompatibility and physicochemical characteristics of poly (ϵ -caprolactone)/poly (lactide-co-glycolide)/nano-hydroxyapatite composite scaffolds for bone tissue engineering // *Mater. and Design*. 2017. Vol. 114. P. 149–160.
- 6 Cortez P. P., Atayde L. M., Silva M. A., Armada-da-Silva P., Fernandes M. H., Afonso A., Santos J. D. Characterization and preliminary *in vivo* evaluation of a novel modified hydroxyapatite produced by extrusion and spherionization techniques // *J. Biomed. Mater. Res. Part B: Appl. Biomat.* 2011. Vol. 99, No. 1. P. 170–179.
- 7 Staffa G., Nataloni A., Compagnone C., Servadei F. Custom made cranioplasty prostheses in porous hydroxy-apatite using 3D design techniques: 7 years experience in 25 patients // *Acta Neurochirurgica*. 2007. Vol. 149, No. 2. P. 161–170.
- 8 Tian X., Günster J., Melcher J., Li D., Heinrich J. G. Process parameters analysis of direct laser sintering and post treatment of porcelain components using Taguchi's method // *J. Europ. Cer. Soc.* 2009. Vol. 29, No. 10. P. 1903–1915.

- 9 De Leeuw N. H. Density functional theory calculations of local ordering of hydroxy groups and fluoride ions in hydroxyapatite // *Physic. Chem. Chem. Phys.* 2002. Vol. 4, No. 15. P. 3865–3871.
- 10 Lu X., Zhao Z., Leng Y. Calcium phosphate crystal growth under controlled atmosphere in electrochemical deposition // *J. Crystal Growth.* 2005. Vol. 284, No. 3–4. P. 506–516.
- 11 Sadat-Shojai M. Synthesis methods for nanosized hydroxyapatite with diverse structures // *Acta Biomaterialia.* 2013. Vol. 9, No. 8. P. 7591–7621.
- 12 Silva C. C., Graça M. P. F., Valente M. A., Sombra A. S. B. Crystallite size study of nanocrystalline hydroxyapatite and ceramic system with titanium oxide obtained by dry ball milling // *J. Mater. Science.* 2007. Vol. 42, No. 11. P. 3851–3855.
- 13 Fahami A., Ebrahimi-Kahrizsangi R., Nasiri-Tabrizi B. Mechanochemical synthesis of hydroxyapatite/titanium nanocomposite // *Solid State Sciences.* 2011. Vol. 13, No. 1. P. 135–141.
- 14 Mochales C., Wilson R. M., Dowker S. E., Ginebra M. P. Dry mechanochemical synthesis of nanocrystalline calcium deficient hydroxyapatite: Structural characterisation // *J. Alloys and Compounds.* 2011. Vol. 509, No. 27. P. 7389–7394.
- 15 Silva C. C., Pinheiro A. G., De Oliveira R. S., Goes J. C., Aranha N., De Oliveira L. R., Sombra A. S. B. Properties and in vivo investigation of nanocrystalline hydroxyapatite obtained by mechanical alloying // *Mater. Science and Engin.: C.* 2004. Vol. 24, No. 4. P. 549–554.
- 16 Лурье Ю. Ю. Справочник по аналитической химии. М.: Химия, 1989. 448 с.
- 17 Wei M., Evans J. H., Bostrom T., Grøndahl L. Synthesis and characterization of hydroxyapatite, fluoride-substituted hydroxyapatite and fluorapatite // *J. Mater. Science: Mater. in Med.* 2003. Vol. 14, No. 4. P. 311–320.
- 18 Nikcevic I., Jokanovic V., Mitric M., Nedic Z., Makovec D., Uskokovic D. Mechanochemical synthesis of nanostructured fluorapatite/fluorhydroxyapatite and carbonated fluorapatite/fluorhydroxyapatite // *J. Solid State Chem.* 2004. Vol. 177, No. 7. P. 2565–2574.
- 19 Rehman I., Bonfield W. Characterization of hydroxyapatite and carbonated apatite by photo acoustic FTIR spectroscopy // *J. Mater. Science: Mater. in Med.* 1997. Vol. 8, No. 1. P. 1–4.
- 20 Pazourková L., Hundáková M., Peikertová P., Martynková G. S. Preparation of calcium-deficient hydroxyapatite particles on vermiculite by precipitation and sonication // *J. Australian Cer. Society.* 2017. Vol. 53, No. 2. P. 775–785.
- 21 Lin J. C., Kuo K. H., Ding S. J., Ju C. P. Surface reaction of stoichiometric and calcium-deficient hydroxyapatite in simulated body fluid // *J. Mater. Science: Mater. in Med.* 2001. Vol. 12, No. 8. P. 731–741.