

КАЛЬЦИЙФОСФАТНЫЕ БИОМАТЕРИАЛЫ В ФОРМЕ ВАТЫ

Крутько В.К., Мусская О.Н., Кулак А.И.

Крутько В.К.

*Кандидат химических наук, доцент, заведующий лабораторией, Государственное научное учреждение «Институт общей и неорганической химии Национальной академии наук Беларуси»,
г. Минск, Беларусь
tsuber@igic.bas-net.by*

Мусская О.Н.

*Кандидат химических наук, доцент ведущий научный сотрудник, Государственное научное учреждение «Институт общей и неорганической химии Национальной академии наук Беларуси»,
г. Минск, Беларусь
muskaja@igic.bas-net.by*

Кулак А.И.

*Доктор химических наук, академик, директор, Государственное научное учреждение «Институт общей и неорганической химии Национальной академии наук Беларуси»,
г. Минск, Беларусь
kulak@igic.bas-net.by*

Целью работы являлся синтез кальцийфосфатов с волокнистой микроструктурой в форме ваты. В условиях гидротермального синтеза из растворов нитрата кальция и гидрофосфата аммония в присутствии 1 М раствора карбамида в течение 18–52 ч кипячения получен октакальцийфосфат с волокнистой микроструктурой, который при 37°C высыхает в виде кальцийфосфатаной ваты. Волокнистый октакальцийфосфат значительно гидратирован и после отжига при 800°C кристаллизуется в трикальцийфосфат (80 %) и пирофосфат кальция (20 %). Кальцийфосфатная вата может быть использована в качестве резорбируемых биоматериалов с доставкой лекарственных средств.

Ключевые слова: кальцийфосфатные биоматериалы; октакальцийфосфат, волокнистая микроструктура, резорбируемость

CALCIUM PHOSPHATE BIOMATERIALS ACTIVATED BY APATITE STRUCTURES

Krut'ko V.K.

PhD Sci. (Chemistry), Assistant Professor, Head of the Laboratory, Institute of General and Inorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk
tsuber@igic.bas-net.by

Musskaya O.N.

PhD Sci. (Chemistry), Assistant Professor, Leading Researcher, Institute of General and Inorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk
muskaja@igic.bas-net.by

Kulak A.I.

Dr. Sci. (Chemistry), Academician, Director, Institute of General and Inorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk
kulak@igic.bas-net.by

The aim of this study was to synthesize calcium phosphates with a fibrous microstructure in the form of cotton wool. Hydrothermal synthesis from calcium nitrate and ammonium hydrogen phosphate solutions in the presence of a 1 M urea solution over 18–52 hours of boiling yielded octacalcium phosphate with a fibrous microstructure, which dries at 37°C to form calcium phosphate wool. The fibrous octacalcium phosphate is significantly hydrated and, after annealing at 800°C, crystallizes into tricalcium phosphate (80 %) and calcium pyrophosphate (20 %). Calcium phosphate wool can be used as resorbable biomaterials for drug delivery.

Key words: calcium phosphate biomaterials; octacalcium phosphate, fibrous microstructure, resorbability

В последнее время многие исследования посвящены получению деформируемых кальцийфосфатных (КФ) биоматериалов [1–4] таких как гидроксиапатит и его аналоги с высокой гибкостью, мягкостью и эластичностью на основе нанопроволок. Предложены разные стратегии решения проблемы хрупкости КФ биоматериалов путем создания КФ нанопроволок в качестве деформируемых биоматериалов для регенерации костей, заживления ран кожи, создания искусственной надкостницы, биомедицинской бумаги, рассасываемой ваты и др. Гидротермальный синтез позволяет получать функциональные материалы с уникальной морфологией (наночастицы, наносферы, нанотрубки, наностержни, нанонити, наноленты) и микроструктурой [5–8]. Применяемые минерализаторы способствуют образованию наночастиц с узким распределением по размерам с контролируемой формой. Добавление модификаторов поверхности позволяет ингибировать рост кристаллов и способствует получению наночастиц заданного размера. Целью работы являлось получить мягкий КФ биоматериал в форме ваты с волокнистой микроструктурой.

Гидротермальный синтез проводили в круглодонной колбе с холодильником на кипящей водяной бане при 90°C в реакционной смеси растворов 1,14 М нитрата кальция (Sigma Aldrich), 0,10 М гидрофосфата аммония (Carl Roth), 1,0

М карбамида (ч., Реахим) и 0,5 М азотной кислоты (х.ч., ЗАО «База №1 Химреактивов») с рН 7 в течение 18–52 ч кипячения. Для идентификации рыхлые осадки высушивали при 37°C и отжигали при 800°C в течение 5 ч. Морфологию образцов после высушивания изучали на настольном сканирующем электронном микроскопе ZEM 18 (Мелитек, Россия). Рентгенофазовый анализ (РФА) проводили на дифрактометре Колибри сер. № 6 (Буревестник, Россия) при $\text{CuK}\alpha=0,15405$ нм. ИК-спектроскопию проводили на ИК-Фурье спектрометре Tensor-27 с Hyperion микроскопом (Bruker, Германия) и 15-кратным G1r-объективом, КР-спектры записывали на 3D сканирующем лазерном Рамановском спектрометре Confotec MR350 (Solinstruments, Беларусь) при $\lambda=532$ нм (объектив $\times 100$). Термический анализ проводили на синхронном термическом анализаторе STA 409 PC LUXX (Netzsch, Германия) на воздухе при скорости нагрева 7°C/мин (28 мг масса навески).

Рыхлый КФ осадок начинал формироваться только после 5 ч кипячения, дальнейшее время кипячения способствовало образованию большего количества осадка, который высыхал до мягких конгломератов ваты (рис. 1, а). Согласно СЭМ, после 18 ч кипячения КФ вата представлена тонкими и толстыми нановолокнами (рис. 1, б), хаотично ориентированными, и околосферическими зародышами диаметром до 10 нм, из которых формируются нановолокна. Увеличение времени кипячения до 52 ч приводило к утолщению КФ волокон до 30 нм (рис. 1, в), которые собирались в плотные пучки с хаотичной ориентацией, околосферические зародыши отсутствовали.

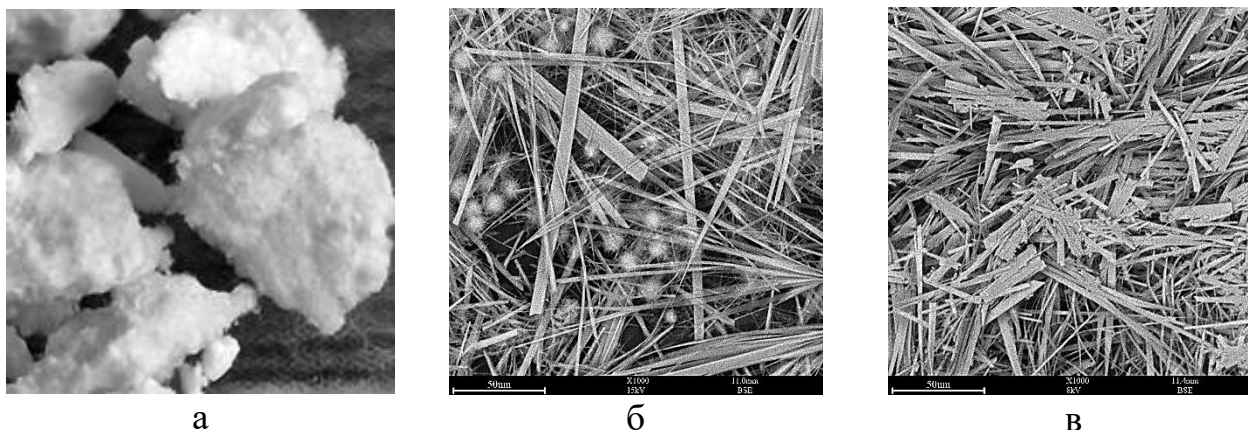


Рис. 1. Фотоснимок КФ ваты (а) и СЭМ-изображения КФ ваты после 18 ч (б) и 52 ч (в) кипячения.

Синтезированная в гидротермальных условия КФ вата представлена октакальцийфосфатом (ОКФ) формулой $\text{Ca}_8\text{H}_2(\text{PO}_4)_6 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ с основным интенсивным рефлексом при 2θ 4,7° (рис. 2, а), что согласуется с картотеккой эталонов PDF-2, [26-1056]. Увеличение времени кипячения с 18 ч до 52 ч приводило к увеличению размеров кристаллитов ОКФ, что проявляется на дифрактограмме значительным повышением интенсивности основных рефлексов (рис. 2, а, дифрактограмма 2) без изменения фазового состава. Отжиг при 800°C приводил к кристаллизации ОКФ преимущественно в β -трикальцийфосфат (β -ТКФ) формулой $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ (80 %) с рефлексами при 2θ 29,5°, 31,0°, 34,3° и β -пирофосфат кальция (β -ПФК)

формулой $\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$ (20 %) с основным рефлексом при 2θ $26,6^\circ$ (рис. 2, а, дифрактограмма 3). Термические превращения ОКФ протекали в несколько стадий (рис. 2 б, в), интенсивность которых зависела от длительности кипячения осадка. На первой стадии при $38\text{--}140^\circ\text{C}$ удалялась кристаллогидратная вода (16 % потеря массы) и интенсивно протекала для образца после 18 ч кипячения (рис. 2, б, кривая 1). На второй при $140\text{--}248^\circ\text{C}$ и третьей при $248\text{--}320^\circ\text{C}$ стадиях эндотермические эффекты связаны с дальнейшей дегидратацией ОКФ и разложением остатков карбамида (рис. 2 в). На четвертой стадии при $350\text{--}800^\circ\text{C}$ происходили релаксационные переходы КФ с термическим превращением ОКФ в β -ПФК и кристаллизацией β -ТКФ (рис. 2, в), что согласуется с данными РФА.

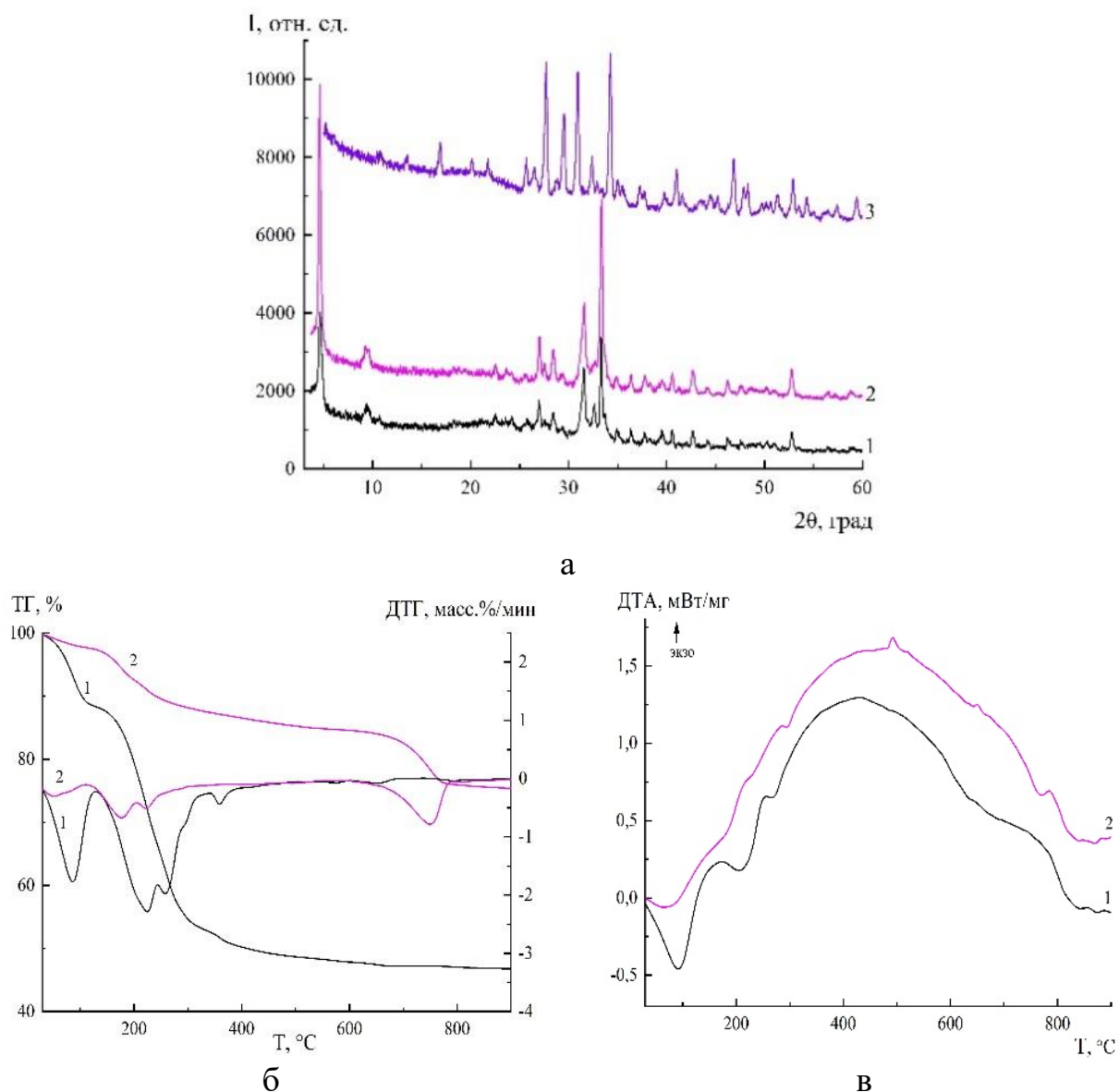


Рис. 2. Дифрактограммы (а) и термограммы, включающие ТГ-ДТГ (б) и ДТА (в) кривые, КФ образцов после: 1 — 18 ч кипячения; 2 — 52 ч кипячения; 3 — отжига при 800°C .

На ИК-спектрах высушенных образцов (рис. 3, а) проявляются характерные для ОКФ полосы: при $1245\text{--}1020\text{ см}^{-1}$ колебаний (Р)О–Н и валентных

колебаний O–P–O, при 1015–600 см⁻¹ колебаний P–O(H) и деформационных колебаний O–P–O. Широкая полоса при 3700–2800 см⁻¹ соответствуют колебаниям H–O–H кристаллогидратной воды. Полосы при 1460 см⁻¹ и 1340 см⁻¹ соответствует валеным колебаниям O–C–O карбонат-ионов, внедренных в кристаллическую решетку ОКФ. Уширенная полоса при 1680–1640 см⁻¹ относится к колебаниям C=O и N–H карбамида. На ИК-спектре ОКФ после отжига при 800°C (рис. 3, а, кривая 3) нет полос колебаний H–O–H, C=O, O–C–O, N–H за счёт удаления воды, карбонат-ионов и выгорания остатков карбамида. Присутствие на ИК-спектре полос в диапазоне при 1190–900 см⁻¹ колебаний O–P–O и при 1210, 720 см⁻¹ колебаний P–O–P свидетельствует о кристаллизации ОКФ в ПФК и ТКФ. На КР-спектрах КФ образцов после высушивания также представлены характерные полосы ОКФ (рис. 3, б): при 437, 589 см⁻¹ деформационных колебаний и при 961, 1020, 1049 см⁻¹ валентных колебаний O–P–O, при 717 см⁻¹ колебаний карбонат-ионов в структуре ОКФ, а полоса при 1164 см⁻¹ принадлежит N–H колебаниям карбамида.

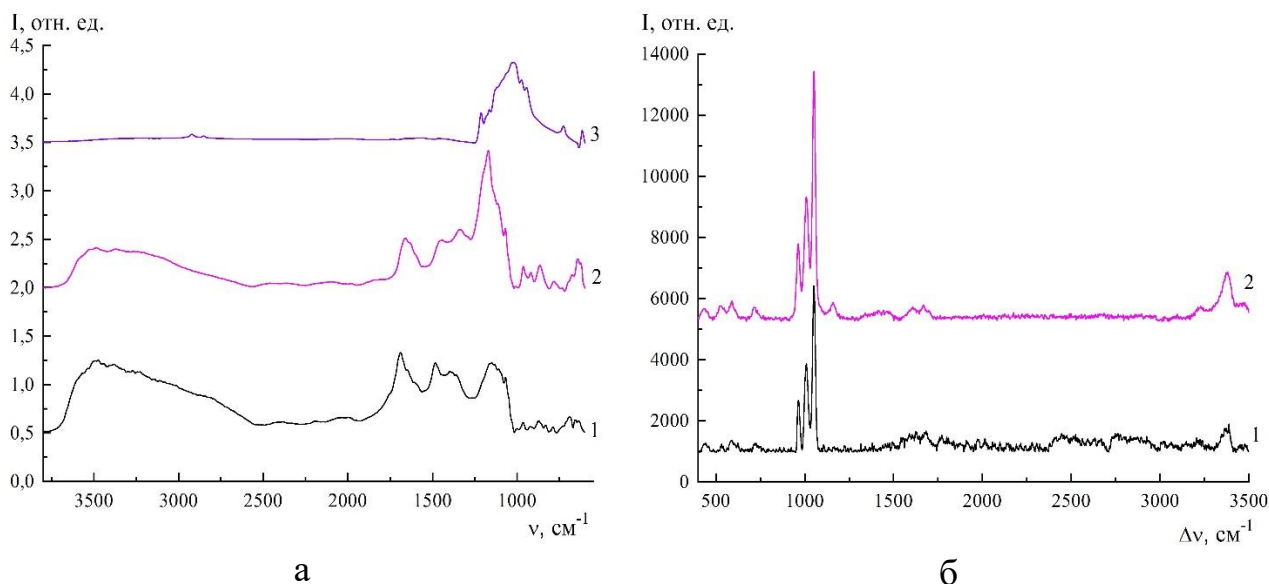


Рис. 3. ИК-спектры (а) и КР-спектры (б) КФ образцов после:
1 — 18 ч кипячения; 2 — 52 ч кипячения; 3 — отжига при 800°C.

Таким образом, гидротермальным синтезом из растворов нитрата кальция и гидрофосфата аммония в присутствии 1 М раствора карбамида при 90°C в течение 18–52 ч кипячения получен однофазный октакальцийфосфат с волокнистой микроструктурой, который при 37°C высыхает в форме ваты. Волокнистый октакальцийфосфат значительно гидратирован и после отжига при 800°C кристаллизуется в β-трикальцийфосфат (80 %) и β-пирофосфат кальция (20 %). Синтезированная кальцийфосфатная вата потенциально может быть использована в качестве резорбируемых кальцийфосфатных биоматериалов с доставкой лекарственных средств за счет высокой способности сорбировать, удерживать воду и резорбироваться.

Работа выполнена при финансовой поддержке ГПНИ “Химические процессы и технологии” на 2026–2030 гг. по заданию 2.1.04.3 и гранта БРФФИ № X25MC-004.

Список литературы

1. DileepKumar, V.G. A Review on the Synthesis and Properties of Hydroxyapatite for Bio-medical Applications / V.G. DileepKumar, M.S. Sridhar, P. Aramwit, V.K. Krut'ko, O.N. Musskaya, I.E. Glazov, N. Reddy // *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition*. – 2022. – V. 33 (2). – P. 229–261. <https://doi.org/10.1080/09205063.2021.1980985>
2. Glazov, I.E. Formation of hydroxyapatite-based hybrid materials in the presence of platelet-poor plasma additive / I.E. Glazov, V.K. Krut'ko, T.V. Safronova, N.A. Sazhnev, N.R. Kil'deeva, R.A. Vlasov, O.N. Musskaya, A.I. Kulak // *Biomimetics*. – 2023. – Vol. 8, No. 3. – P. 297–1–12. <https://doi.org/10.3390/biomimetics8030297>
3. Zhu, Y.-J. Deformable biomaterials based on ultralong hydroxyapatite nanowires / Y.-J. Zhu, B.-Q. Lu // *ACS Biomaterials Science & Engineering*. – 2019. – Vol. 5, No. 10. – P.4951–4961. [doi:10.1021/acsbiomaterials.9b01183](https://doi.org/10.1021/acsbiomaterials.9b01183)
4. Yu, H.-P. Bioinspired fiberboard-and-mortar structural nanocomposite based on ultralong hydroxyapatite nanowires with high mechanical performance / H.-P. Yu, Y.-J. Zhu, Z.-C. Xiong, B.-Q. Lu // *Chemical Engineering Journal*. – 2020. – Vol. 399. – Article 125666. [doi:10.1016/j.cej.2020.125666](https://doi.org/10.1016/j.cej.2020.125666)
5. Goto, T. Simultaneous synthesis of hydroxyapatite fibres and β -tricalcium phosphate particles via a water controlled-release solvothermal process / T. Goto, S. Yin, Y. Asakura, S. H. Cho, T. Sekino // *CrystEngComm*. – 2023. – Vol. 25, No. 14. – P.2021–2026. [doi:10.1039/d2ce01703b](https://doi.org/10.1039/d2ce01703b)
6. Li, Ch. A facile hydrothermal method for synthesis of submillimeter-long octacalcium phosphate and hydroxyapatite as drug carriers with sustained release behaviors / Ch. Li, X. Ge, G. Li, Q. Gao, R. Ding // *Advanced Powder Technology*. – 2014. – Vol. 25, No. 6. – P.1661–1666. [doi:10.1016/j.appt.2014.06.001](https://doi.org/10.1016/j.appt.2014.06.001)
7. Biernat, M. Influence of low-temperature reaction time on morphology and phase composition of short calcium phosphate whiskers / M. Biernat, Z. Jaegermann, P. Tymowicz-Grzyb, G. Konopka // *Processing and Application of Ceramics 13* [1]. – 2019. – P.57–64. [doi:10.2298/PAC1901057B](https://doi.org/10.2298/PAC1901057B)
8. Nosrati, H. Crystallographic study of hydrothermal synthesis of Hydroxyapatite nano-rods using Brushite precursors / H. Nosrati, R.S. Mamoori, F. Dabir // *Journal of Tissues and Materials*. – 2019. – Vol. 2, No. 3. – P.1–8. [doi:10.22034/jtm.2019.199830.1022](https://doi.org/10.22034/jtm.2019.199830.1022)