



УДК 541.64; 544.77

А. Ю. Завьялова, А. С. Свинолупова, А. В. Левыкин, В. А. Лукина, С. А. Кириллова
Санкт-Петербургский государственный электротехнический
университет «ЛЭТИ» им. В. И. Ульянова (Ленина)

Полимер-неорганические нанокompозиты на основе криогеля поливинилового спирта и карбонатсодержащего гидроксиапатита кальция

Приведены результаты синтеза и физико-химического анализа карбонатсодержащего гидроксиапатита кальция. Структура и свойства полученных материалов определены методами рентгенофазового анализа, ИК-спектроскопии, сканирующей электронной микроскопии, микроиндентирования. Криогель на основе поливинилового спирта с содержанием неорганического компонента получен с использованием нескольких циклов замораживания–оттаивания. Продемонстрирована возможность получения пластин криогеля и применения их в воссоздании целостности кости.

Гидроксиапатит, поливиниловый спирт, криогель

В последнее время большое внимание уделяется созданию биоматериалов с использованием биомиметического подхода [1]. Среди этих материалов выделяются композиты на основе гидроксиапатита кальция (ГАП) – $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ и органических полимеров. Природный гидроксиапатит имеет пластинчатую форму и является основной минеральной составляющей костной ткани и зубной эмали [2]. Синтетический гидроксиапатит, благодаря своей биосовместимости и остеокондуктивности, считается наиболее перспективным керамическим материалом для восстановления и замены костной ткани (эндопротезирования) [3].

Содержание в структуре природного ГАП карбонат-иона CO_3^{2-} определяет его биологическую активность [4]. Таким образом, на практике в настоящее время в качестве остеопластического материала широко применяется карбонатсодержащий гидроксиапатит (КГАП). ГАП может адсорбировать содержащиеся в растворах ионы, которые в процессе синтеза способны встраиваться в его кристаллическую решетку [5]. При введении карбонат-ионов синтетический ГАП за счет возникающих в элементарной ячейке искажений приобретает свойство повышенной биорезорбируемости, а также более точно воспроизводит состав

биологической костной ткани. Однако биоактивность синтетического ГАП зависит от формы и размеров получаемых кристаллов.

Поликристаллический гидроксиапатит имеет высокий модуль упругости (от 40 до 117 ГПа) [6], но керамика на основе ГАП обладает низкой трещиностойкостью и прочностью по сравнению с его биологическим аналогом. Из-за хрупкости и недостаточной гибкости его сложно формовать. Создание полимерных композиционных материалов, модифицированных нанокристаллическим ГАП, позволяет решить проблемы биодеградации материала, замены его костной тканью, получения имплантов заданной формы и улучшения прочностных характеристик материала. Существуют работы по созданию композитов на основе наноразмерного ГАП, включенного в матрицы полипептидов [7], полисахаридов [8], алифатических полиэфиров [9]. Полученные микропористые скаффолды хитозана и желатина на основе ГАП демонстрируют хорошую адгезию, пролиферацию и экспрессию остеобластов; полисахариды, такие как альгинат, обеспечивают естественную структуру полимерной губки; алифатические полиэферы (например, полимолочная кислота) обладают хорошими механическими свойствами и в случае

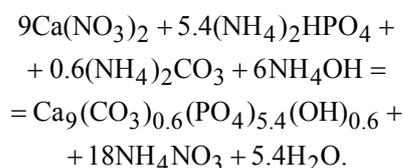
деградации образуют нетоксичные продукты. Однако из-за животного происхождения перечисленных полимеров возникают проблемы, связанные с дезинфекцией и стерилизацией исходного сырья. Таким образом, представляет интерес поиск альтернативных полимерных материалов синтетического происхождения.

Перспективным материалом для создания таких композитов являются криогели поливинилового спирта (ПВС) за счет его нетоксичности, биосовместимости и биорезорбируемости, а также простоты методики его получения и возможности регулирования физико-химических показателей получаемых криогелей. Благодаря высокой пористости и, в то же время, хорошей механической прочности и стабильности в любых биотехнологических средах, материалы на основе криогелей ПВС уже нашли широкое применение в различных областях. Полимерные системы на их основе, содержащие как ПВС, так и композиты с дисперсными неорганическими наполнителями (например, карбонатсодержащий гидроксиапатит кальция) или органическими (например, коллагеновые волокна) могут быть использованы в качестве заменителей хрящевой ткани, протезов для челюстно-лицевой хирургии, материалов для офтальмологии, защитных покрытий ран и ожогов. За счет изменения параметров синтеза можно получать пористые структуры криогеля, которые будут способствовать прорастанию остеобластов и образованию костной ткани, основой которой послужат включенные в ПВС наноразмерные структуры ГАП [10].

Таким образом, целью представленного исследования стало получение карбонатсодержащего гидроксиапатита и создание композиционных материалов на основе криогеля ПВС, содержащего КАП.

Для синтеза карбонатсодержащего гидроксиапатита использовали реактивы квалификации «х. ч.»: $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$, $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ и 25 %-й водный раствор аммиака. При синтезе криогеля использован поливиниловый спирт «SUNDY PVA 098–60» со степенью гидролиза 98.4 %.

КАП получен осаждением из водных растворов согласно уравнению реакции



Стехиометрическое количество смеси карбоната и гидрофосфата аммония по капельно добавлялось к раствору нитрата кальция при постоянном перемешивании для поддержания раствором аммиака рН среды в диапазоне 8...9.

Образовавшийся осадок подвергался старению в течении 48 и 168 ч, после чего осадок отделялся от маточного раствора декантацией и отмыванием от примесных ионов фильтрованием. Далее следовала сушка при температуре 30 °С до полного высыхания (промывание этиловым спиртом ускоряло высыхание осадка). Для формирования высокой степени кристалличности и дополнительного удаления побочных продуктов реакции порошки подвергались термообработке в течение 2 ч при 200, 700 и 900 °С.

Криогель, содержащий КАП, получался следующим образом: в 10 %-м водном растворе ПВС с помощью ультразвуковой установки серии ИЛ10 (мощность УЗ-обработки составляла 1 кВт при рабочей частоте 22 кГц) диспергировался порошок карбонатсодержащего гидроксиапатита. Обработка суспензии длилась ~7...10 мин. Далее суспензия помещалась в чашку Петри и подвергалась процедуре «замораживание – оттаивание» по схеме: замораживание при –10 °С в течение 24 ч, оттаивание при +4 °С в течение 24 ч.

В результате получалась эластичная масса, содержащая органическую и неорганическую фазы в массовом соотношении 1 : 3 и остаточную воду, содержание которой можно регулировать дополнительной сушкой в вакууме.

Фазовый состав образцов контролировался методом рентгенофазового анализа (РФА) с использованием рентгеновского дифрактометра «ДРОН-3М» на CoK_α -излучении ($\lambda = 0.178897$ нм). Идентификация пиков на дифрактограмме и определение размера кристаллитов (областей когерентного рассеяния – ОКР) выполнялись с помощью программного комплекса «PDWin 4.0» и пакета «Crystallographica Search-Match».

Микроструктура, элементный состав образцов и состав отдельных фаз определялись методами сканирующей электронной микроскопии (СЭМ) и рентгеноспектрального микроанализа (РСМА) на сканирующем электронном микроскопе «Hitachi S-570», оснащенный микрозондовой системой «Bruker Quantax 200».

Определение групп колебаний и типов атомной связи проводилось методом инфракрасной (ИК-Фурье) спектроскопии. Съемка осуществлялась фурье-спектрофотометром «ФСМ 1202». Спектры были получены в области $400 \dots 4000 \text{ см}^{-1}$.

Измерение микротвердости образцов керамики выполнялось по методу Виккерса с помощью микротвердомера «ПТМ-3М» с окулярным винтовым микрометром «МОВ-1-16^х». Согласно этому методу, число микротвердости (HV , Па) определено по формуле

$$HV = \frac{2P \sin \theta / 2}{d^2},$$

где P – нагрузка, Н; d – средняя диагональ отпечатка, м; $\theta = 136^\circ$ – угол у вершины алмазного четырехгранного наконечника Виккерса.

Результаты и их обсуждение. Согласно данным РФА (рис. 1): 1 – эталон карбонатсодержащего гидроксипатита, номер карточки картотеки ICDD 19–272; 2 – образец КГАП, время старения 48 ч; 3 – образец КГАП, время старения 48 ч, термообработка 700°C в течение 2 ч; 4 – образец КГАП, время старения 168 ч. Полученные образцы являются однофазными и имеют структуру КГАП. При анализе топологии дифрактограмм исследуемых образцов (рис. 1) было установлено,

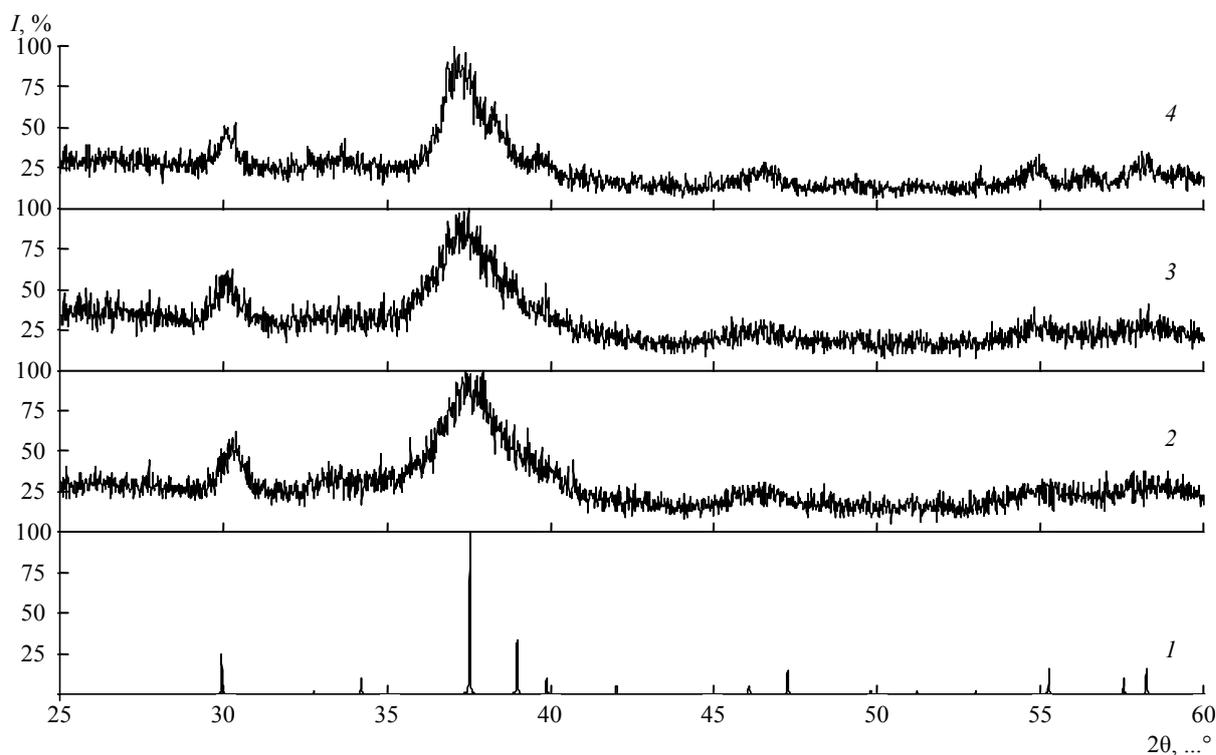


Рис. 1

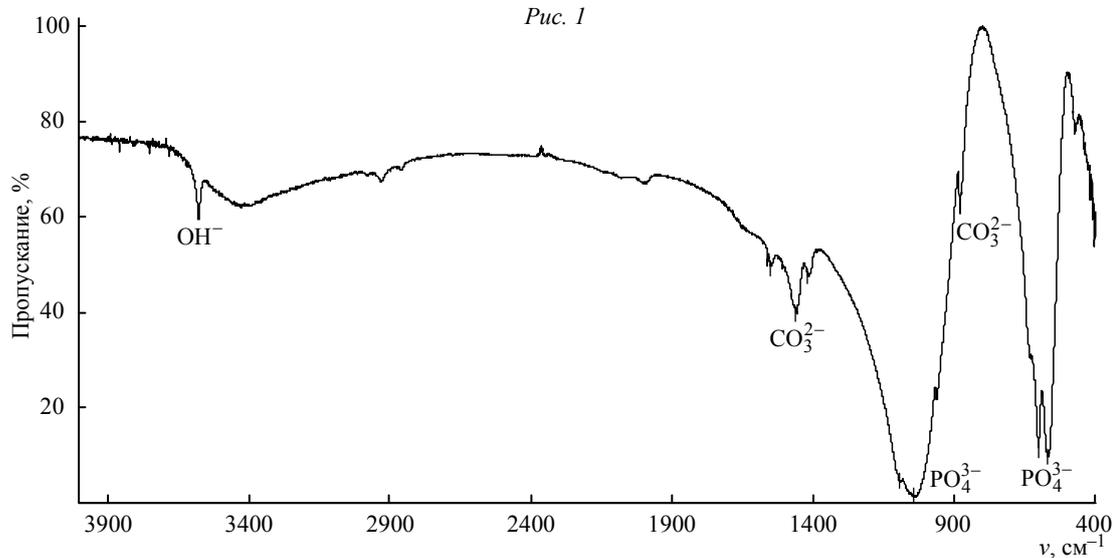


Рис. 2

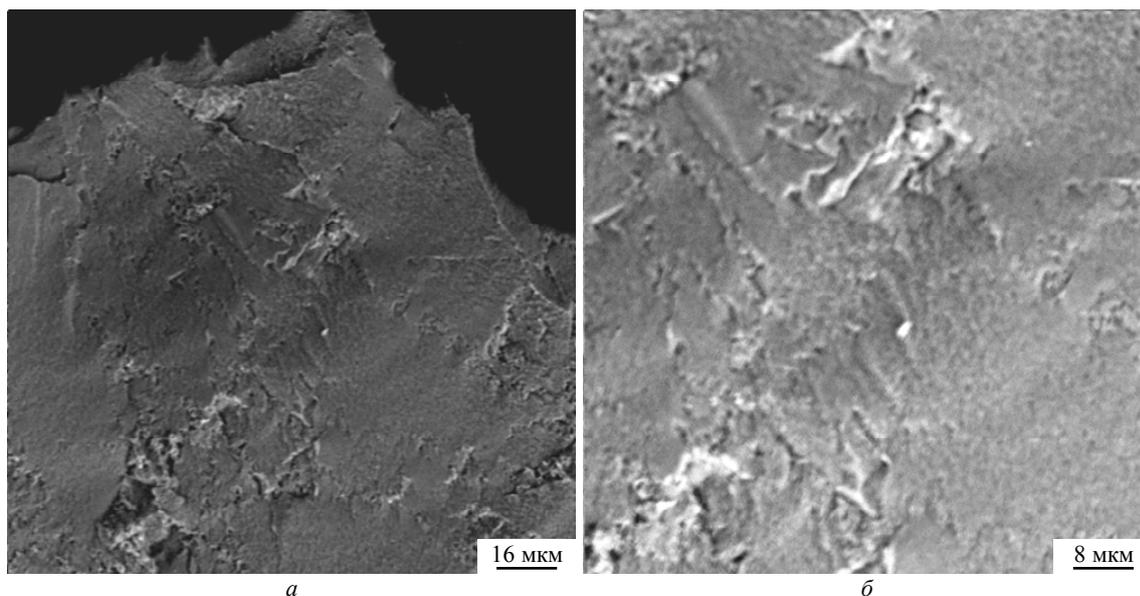


Рис. 3

что ни увеличение времени старения (2 – образец КГАП, время старения 48 ч; 4 – образец КГАП, время старения 168 ч), ни термообработка не приводят к значительному увеличению степени кристалличности КГАП (2 – образец КГАП, время старения 48 ч; 3 – образец КГАП, время старения 48 ч, термообработка 700 °С в течение 2 ч – размер кристаллитов составляет 25...30 нм).

ИК-спектр порошка КГАП, отожженного в течение 2 ч при температуре 700 °С, представлен на рис. 2. Данные ИК-спектроскопии подтверждают содержание фосфатных/гидрофосфатных и карбонатных групп в исследуемых образцах КГАП. На ИК-спектрах наблюдаются пики, соответствующие группам CO_3^{2-} (878, 1410, 1454, 1542 cm^{-1}), PO_4^{3-} (562, 600, 1023, 1084 cm^{-1}) и OH^- (3575 cm^{-1}). По данным РСМА, соотношение Ca/P в полученных образцах составляет 1.67, что соответствует стехиометрическому соотношению, заданному по синтезу.

На рис. 3 представлены микрофотографии скола таблетки КГАП, обожженной в течение 2 ч при температуре 700 °С. Следует отметить, что для образцов керамики, обожженных при 700 °С, зерна имеют субмикронные размеры. Микротвердость спеченной по методу Виккерса КГАП-керамики составила 110 МПа.

На рис. 4. показан пример использования пластин криогеля ПВС, наполненных КГАП: *а* – макет кости; *б* – имитация перелома; *в* – криогелевый вкладыш при совмещении фрагментов кости.

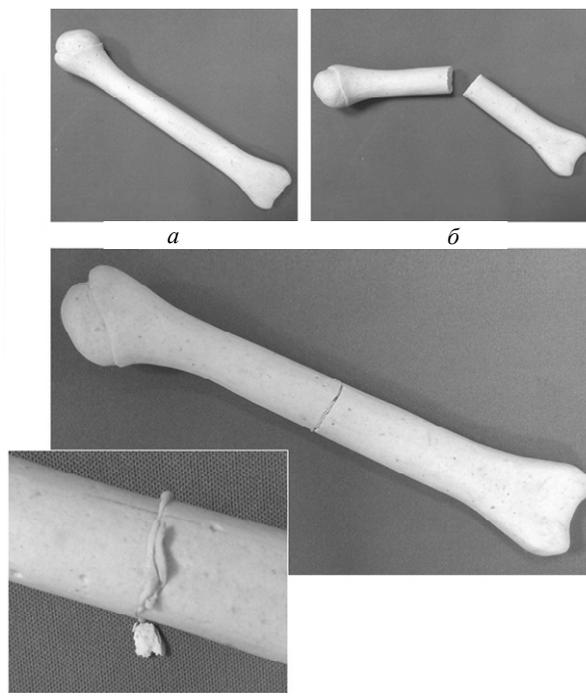


Рис. 4

Таким образом, в работе продемонстрирована перспективность использования композиционного полимер-неорганического материала на основе криогеля ПВС, содержащего КГАП в виде пластин, для воссоздания целостности кости. В зависимости от количества наполнителя можно варьировать механические свойства и биорезорбируемость получаемого материала, что позволит использовать его для восстановления различных типов костной ткани с различной степенью ее повреждения. При этом следует отметить простоту технологии полу-

чения таких композиционных материалов, что в перспективе может способствовать широкому их внедрению в медицинской практике.

Авторы выражают благодарность В. В. Кнауфу за помощь в электронно-микроскопических и микронзондовых исследованиях.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Hule R. A., Pochan D. J. Polymer nanocomposites for biomedical applications / MRS Bulletin. 2007. Vol. 32. P. 354–357.
2. Park J. Biomaterials Principles and Applications / ed. by J. B. Park, J. D. Bronzino. Boca Raton FL: CRC Press, 2007.
3. Effects of HA/ZrO₂ composite powder on mesenchymal stem cells proliferation and osteogenic differentiation / R. Quan, Y. Tang, Z. Huang, J. Xu, X. Wei, D. Yang // Ceram. Int. 2012. № 38. P. 6621–6628.
4. Путляев В. И. Современные биокерамические материалы // Соросовский образовательный журн. 2004. Т. 8, № 1. С. 44–50.
5. Керамика на основе гидроксиапатита кальция, синтезированного из ацетата кальция, гидроксида кальция и гидрофосфата калия / Т. В. Сафронова, С. А. Корнейчук, В. И. Путляев, В. К. Крутько // Стекло и керамика. 2012. № 1. С. 30–36.
6. Park J. Biomaterials: An Introduction / ed. by J. B. Park, R. S. Lakes. New York: Springer, 2007.
7. Biocompatibility and performance in vitro of a hemostatic gelatin sponge / E. Cenni, G. Ciapetti, S. Stea, A. Corradini, F. Carozzi // J. of Biomater. Sci. Polymer Ed. 2000. Vol. 11, № 7. P. 685–699.
8. Preparation and microstructure analysis of chitosan/hydroxyapatite nanocomposites / I. Yamaguchi, K. Tokuchi, H. Fukuzaki, Y. Koyama, K. Takakuda, H. Monma, J. Tanaka // J. of Biomed. Mater. Res. 2001. Vol. 55, № 1. P. 20–27.
9. Ruiz-Hitzky E., Darder M., Aranda P. Functional biopolymer nanocomposites based on layered solids / J. Mater. Chem. 2005. Vol. 15. P. 3650–3662.
10. Лозинский В. И. Криотропное гелеобразование растворов поливинилового спирта // Успехи химии. 1998. Т. 67, № 7. С. 641–655.

A. Yu. Zaviyalova, A. S. Svinolupova, A. V. Levykin, V. A. Lukina, S. A. Kirillova
Saint Petersburg Electrotechnical University «LETI»

POLYMER-INORGANIC NANOCOMPOSITES BASED ON CRYOGEL OF POLYVINYL ALCOHOL AND CARBONATE-BEARING CALCIUM HYDROXYAPATITE

Presents the results of synthesis and physicochemical analysis of carbonate-bearing calcium hydroxyapatite. Structure and properties of the obtained materials were characterized by using such methods as X-ray phase analysis, FTIR-spectroscopy, scanning electron microscopy, microindentation. The cryogel based on polyvinyl alcohol with the inorganic component content was obtained by several cycles of «freezing–thawing». The possibility of cryogel plates obtaining and using it's for bone integrity recreation was demonstrated.

Hydroxyapatite, polyvinyl alcohol, cryogel