

Химия неорганических биоматериалов на основе фосфатов кальция

А. Г. Вересов, В. И. Путляев, Ю. Д. Третьяков

АЛЕКСАНДР ГЕНРИХОВИЧ ВЕРЕСОВ — ассистент Факультета наук о Материалах МГУ им. М.В. Ломоносова. Область научных интересов: физика, химия, механика материалов, создание неорганических биоматериалов на основе фосфатов кальция.

ВАЛЕРИЙ ИВАНОВИЧ ПУТЛЯЕВ — кандидат химических наук, доцент Химического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова. Область научных интересов: неорганическая химия, создание новых материалов с заданными свойствами, химия твердого тела.

ЮРИЙ ДМИТРИЕВИЧ ТРЕТЬЯКОВ — академик РАН, доктор химических наук, профессор, заведующий кафедрой неорганической химии Химического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова. Область научных интересов: неорганическая химия и химия твердого тела, разработка новых неорганических материалов.

119992 Москва, Ленинские горы, МГУ им. М.В. Ломоносова, Химический факультет, тел. (095) 929-20-74, E-mail veres@inorg.chem.msu.ru

Введение

Современная медицина немыслима без применения искусственных имплантатов — биоматериалов для замены поврежденных тканей и органов. Проблема создания новых перспективных материалов для тканевой инженерии особенно актуальна в новом веке, поскольку население мира стремительно стареет, а большинство проблем со здоровьем проявляются у человека на рубеже 60-летнего возраста. Объемы биоматериалов, требуемых для лечения, оцениваются десятками тонн, причем наибольшую долю среди них составляют имплантаты для восстановления дефектов костной ткани [1–16].

Костная ткань — это уникальный по составу и свойствам биогенный материал на основе ультрадисперсного минерала — карбонатсодержащего нестехиометрического гидроксилапатита:

$\text{Ca}_{10-x-y/2}(\text{HPO}_4)_x(\text{CO}_3)_y(\text{PO}_4)_{6-x-y}(\text{OH})_{2-x}$ и белка коллагена. Материал костной ткани характеризуется многоуровневой структурной организацией компонентов [2]. В этой связи требования, предъявляемые к костным имплантатам, выглядят взаимоисключающими: материал с высокой прочностью, малыми модулями Юнга (на уровне 20 ГПа), предпочтительно пористый (с диаметром пор не менее 200 мкм, что обеспечивает прорастание костной ткани и быструю резорбцию). Материал должен быть биохимически совместим с тканями организма, а в идеале он должен стимулировать процессы естественного восстановления кости — остеосинтеза [1, 2]. Логика развития направления «биоматериалы» выводит в настоящее время на первый план так называемый регенерационный подход, в котором акцент делается не на замещение дефекта имплантатом с подходящими механическими характеристиками, а на быструю биодеградацию материала и замену его формируемой костной тканью. Таким образом, на первое место у таких материалов выходят их биологические и физико-химические свойства, которые существенно зависят от способа их получения.

Есть все основания полагать, что химическое и морфологическое соответствие биоматериала и костно-

го минерала является одним из основных принципов, лежащих в основе конструирования новых материалов биомедицинского назначения. Отклонения по составу и размерам кристаллов искусственного материала от природного аналога могут быть использованы для направленного синтеза биоматериалов с заданной биологической активностью [17].

Традиционно в ортопедии используется кальций-фосфатная керамика на основе гидроксилапатита $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ (декакальций гексафосфат дигидроксид) и трикальциевого фосфата $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ (трикальций дифосфат), которые в химическом плане наиболее близки минеральной составляющей кости [1–16]. Высокотемпературные твердофазные реакции приводят к получению крупнокристаллического материала, что нежелательно: апатит костной ткани представлен частицами с размером менее 50 нм. Плотная гидроксилапатитовая керамика является малоактивным материалом, при ее использовании крайне замедлены процессы резорбции имплантата и кинетика роста контактной костной ткани. Большая удельная поверхность фосфатов кальция, полученных низкотемпературными «растворными» методами (до 100 м²/г), делает их более активными по сравнению с высокотемпературными фосфатами кальция ($s_{\text{уд}} \sim 1$ м²/г) [11].

Настоящий обзор посвящен химическим аспектам получения и использования порошковых, керамических и цементных биоматериалов на основе фосфатов кальция, а также сравнению физико-химических характеристик материалов, синтезированных в различных условиях.

Кристаллохимия апатитов

С точки зрения близости химического состава искусственного материала к кости фосфаты кальция являются наиболее подходящими материалами на роль заменителей костной ткани. Долгое время считалось, что гидроксилапатит (ГАП) $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ — идеальный в плане биосовместимости материал для восстановления поврежденных зубов и костей. Первая документированная попытка использовать ГАП в качестве остеозамещающего материала относится к

Таблица 1

Распределение двухвалентных ионов по позициям кальция при образовании изоморфных твердых растворов $\text{Ca}_{10-n}\text{M}_n(\text{PO}_4)_6\text{X}_2$.

к.ч. — координационное число; n_{max} — максимально возможное число ионов на формульную единицу

Катион М	n_{max}	X	Преимущественное заполнение позиции	Радиус иона*, Å
Ca^{2+}	10	OH^-	CaI, CaII	1,21 (к.ч. = 7), 1,32 (к.ч. = 9)
Be^{2+}	?*	OH^-	CaI	0,41 (к.ч. = 4)
Mg^{2+}	10?	OH^-	CaI	0,86 (к.ч. = 6), 1,03 (к.ч. = 8)
Sr^{2+}	10	OH^-	CaII	1,35 (к.ч. = 7), 1,39 (к.ч. = 8)
Ba^{2+}	0,6	F^-	CaII	1,53 (к.ч. = 7), 1,61 (к.ч. = 9)
Fe^{2+}	1,5	F^-	CaI, CaII	0,75, 0,92 (к.ч. = 6)
Mn^{2+}	1,37	F^-	CaI	1,07 (к.ч. = 8)
Pb^{2+}	10	OH^-	CaII	1,47 (к.ч. = 9)

* По Шеннону и Прюиту; ** «?» означает отсутствие достоверных данных о максимальном количестве данного иона в формуле

1920 г. (т.е. ранее первой структурной работы, датированной 1930 г. и посвященной фторапатиту). Однако широкое коммерческое применение ГАП в указанных целях наступило только через 60 лет. Гидроксилапатит прекрасно совместим с мускульной тканью и с кожным покровом, после имплантации он может напрямую срастаться с костной тканью в организме [1–5]. Высокая биосовместимость гидроксилапатита объясняется кристаллохимическим подобием искусственного материала костному «минералу» позвоночных.

Известно большое число неорганических соединений, относящихся к структурному типу апатита с общей формулой $\text{A}_{10}\text{X}_6\text{Y}_2$ [18–22], где:

$\text{A} = \text{Ca}^{2+}, \text{Sr}^{2+}, \text{Ba}^{2+}, \text{Mg}^{2+}, \text{Pb}^{2+}, \text{Na}^+, \text{Mn}^{2+}, \text{Fe}^{2+}, \text{Cd}^{2+}, \text{Eu}^{2+}, \text{Nd}^{3+}, \text{Al}^{3+} \dots$

$\text{X} = \text{PO}_4^{3-}, \text{CO}_3^{2-}, \text{SiO}_4^{4-}, \text{VO}_4^{3-}, \text{AsO}_4^{3-} \dots$

$\text{Y} = \text{F}^-, \text{Cl}^-, \text{OH}^-, \text{O}^{2-}, \text{S}^{2-}, \text{CO}_3^{2-}$ и т.п.

Кристаллическая структура ГАП принадлежит к пространственной группе $\text{P6}_3/\text{m}$ гексагональной системы ($a = b = 9,432 \text{ \AA}$ и $c = 6,881 \text{ \AA}$) (рис. 1) [18–22]. Название минерала происходит от греческого «апатао» — обманываю, поскольку красиво окрашенные природные разновидности апатита часто путали с бериллами и турмалином. Несмотря на очень широкий спектр окраски природных апатитов, вызванной изоморфными примесями, низкая твердость минерала (он является эталоном значения твердости 5 по 10-балльной шкале Мооса) не позволяет рассматривать его в качестве полудрагоценного поделочного камня.

В структуре апатита различают два типа катионных позиций. Одна из них — CaI представляет собой девятивершинники CaO_9 , где среднее межатомное расстояние $\text{Ca}-\text{O}$ составляет $2,55 \text{ \AA}$, а объем полиэдра равен $30,2 \text{ \AA}^3$ (колонки этих координационных полиэдров при $z = 0, 1/2$ (Ca^{2+}) расположены вдоль тройной оси). Второй тип катионных позиций — CaII (при $z = 1/4, 3/4$) представляет собой семивершинники CaO_6F (CaO_7) со средним межатомным расстоянием $2,45 \text{ \AA}$ и объемом $22,0 \text{ \AA}^3$. Три винтовые оси из CaII

образуют треугольники на зеркальной плоскости, формируя каналы вдоль кристаллографической оси c . Ионы OH^- гидроксилапатита находятся в каналах на расстоянии $\sim 0,3 \text{ \AA}$ вне плоскости Ca^{2+} треугольника, менее крупные ионы F^- фторапатита лежат в плоскости (рис. 1) [18–22]. Кристаллическая структура ГАП определяет термодинамически равновесную форму кристаллов в виде шестигранной призмы (иглы), вытянутой вдоль оси c .

Важной характеристикой ГАП является стехиометрия его состава, которую принято выражать отношением Ca/P . Для объяснения отклонений от идеальной стехиометрии $\text{Ca}/\text{P} = 1,67$ состав ГАП записывают формулой $\text{Ca}_{10-x}(\text{HPO}_4)_x(\text{PO}_4)_{6-x}(\text{OH})_{2-x}$ ($1,5 < \text{Ca}/\text{P} < 1,67$, т.е. $0 < x < 1$). Переменный состав соединения вызван тем, что при синтезе ГАП в растворе присутствуют ионы H_3O^+ и HPO_4^{2-} , которые могут замещать соответственно ионы Ca^{2+} и PO_4^{3-} в кристаллической структуре гидроксилапатита [7, 22]. Наличие молекул H_2O на месте гидроксильных групп в нестехиометрическом ГАП, так же, как и замещение гидрофосфат-ионами фосфатных PO_4^{3-} -групп, можно объяснить присутствием протона в положении CaII [22].

Полиэдр CaI существенно крупнее по размерам, чем CaII (на 38% по объему). Поэтому следовало бы ожидать, что более крупные чем Ca^{2+} катионы будут преимущественно заселять позиции CaI при образовании соответствующих твердых растворов. Экспериментальные данные часто противоречат этому предположению (табл. 1). Доминирующим фактором, определяющим заполнение катионных позиций, является характер химической связи, образуемой двухвалентным катионом в определенном положении кристаллической структуры. Фактор размерного подобия ионов заместителя с ионами кальция менее значим. Можно предложить различные механизмы катионных замещений в структуре апатита (\square = вакансия) [19]:

- $\text{M}^{2+} = \text{Ca}^{2+}$ (1)
- $\square + 2\square = \text{Ca}^{2+} + 2\text{F}^-$ (2)
- $\square + 2\text{ZO}_4^{2-} = \text{Ca}^{2+} + 2\text{PO}_4^{3-}$ (3)
- $\text{M}^+ + \square = \text{Ca}^{2+} + \text{F}^-$ (4)
- $2\text{M}^+ = \text{Ca}^{2+} + \square$ (5)
- $\text{M}^+ + \text{M}^{3+} = 2\text{Ca}^{2+}$ (6)

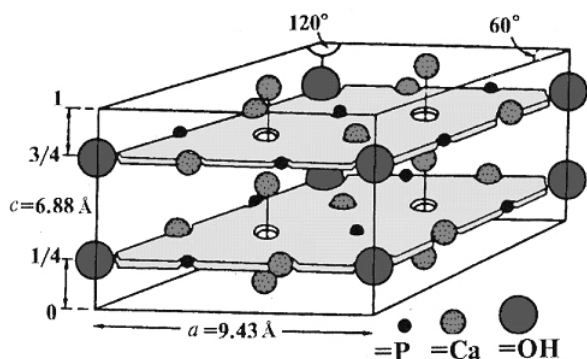
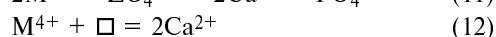
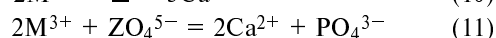
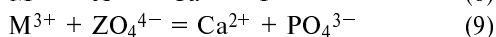
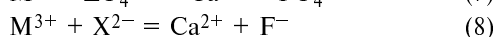
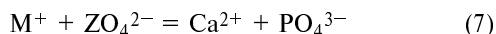
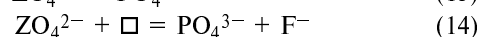


Рис. 1. Упрощенный вид элементарной ячейки гидроксилапатита [22]

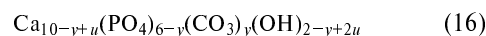


Для одно- и трехзарядных катионов более характерно заполнение позиций CaII, поскольку в этом случае больше возможностей для зарядовой компенсации при соответствующем гетеровалентном замещении в анионных подрешетках. Предложенные механизмы замещения фосфатных PO_4^{3-} групп помимо (3), (7), (9) и (11) включают:



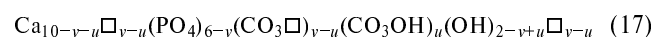
Известно, что костный минерал содержит в заметном количестве (~ 8% масс.) карбонат-ионы, существует также природный минерал сходного состава — даллит. Считается, что карбонат-ионы могут занимать две разные позиции в структуре ГАП, замещая гидроксил и/или фосфат-ионы с образованием карбонатгидроксилапатита (КГАП) А- и Б-типа, соответственно [23—33]. Апатит биологического происхождения относится к Б-типу. Замещение фосфат-ионов карбонат-ионами приводит к уменьшению размеров кристаллов и степени кристалличности ГАП, что сильно затрудняет исследование природных биоминералов. Модели образования карбонатзамещенного ГАП строятся на результатах ИК-спектроскопии, рентгеновских исследований и данных химического анализа с учетом

условия электронейтральности соединения. Так, в модели Коля и Небергала предполагается, что ион фосфата замещается ионом карбоната с образованием вакансий в кальциевой подрешетке и в позициях гидроксила:



где $0 \leq y \leq 2$, $0 \leq 2u \leq y$.

В общем случае карбонатгидроксилапатит смешанного типа можно представить формулой [23]:



где $0 \leq y \leq 2$, $0 \leq 2u \leq y$; \square — вакансия, u — параметр, отражающий зависимость состава от условий получения.

Замещение карбонатным ионом гидроксила в апатите А-типа приводит к расширению элементарной ячейки вдоль оси a и небольшому сжатию вдоль оси c , что сопровождается изменением пространственной группы с $R\bar{6}_3/m$ на $P6$. В случае КГАП Б-типа наоборот наблюдается уменьшение параметра a и увеличение c . Это вызывает закономерные изменения в равновесной форме кристалла: вытянутая вдоль оси c игла «сплющивается» до пластины, что очень похоже на морфологию биогенного апатита [27, 28].

Помимо ГАП известно большое число ортофосфатов кальция (ФК), которые находят применение в медицинской практике (см. табл. 2, рис. 2, 3). Важными параметрами, характеризующими фосфаты кальция, являются стехиометрия $n(Ca)/n(P)$ и растворимость. В общем случае, чем меньше отношение количеств веществ $n(Ca)/n(P)$, тем более «кислым» и более растворимым является ФК.

Таблица 2

Фосфаты кальция

Формула, название	Обозначение (рус./англ.)	Са/Р	Интервал стабильности pH (25 °С)	Произведение растворимости	
				рПР (25 °С)	рПР (37 °С)
$Ca(H_2PO_4)_2$ монокальциевый фосфат	МКФ (МСРА)	0,5	—*	1,14	—
$Ca(H_2PO_4)_2 \cdot H_2O$ монокальциевый фосфат моногидрат	МКФМ (МСРМ)	0,5	0—2	1,14	—
$CaHPO_4 \cdot 2H_2O$ дикальциевый фосфат дигидрат	ДКФД (ДСРД)	1	2—6	6,59	6,63
$CaHPO_4$ дикальциевый фосфат	ДКФ (ДСРА)	1	2—6**	6,90	7,02
$Ca_8(HPO_4)_2(PO_4)_4 \cdot 5H_2O$ октакальциевый фосфат	ОКФ (ОСР)	1,33	5,5—7	96,6	95,9
$Ca_x(PO_4)_y \cdot zH_2O$ аморфный фосфат кальция	АФК (АСР)	1,2—2,2	> 5	25,7—32,7	—
$Ca_{10-x}(HPO_4)_x(PO_4)_{6-x}(OH)_{2-x}$ ($0 < x < 1$) нестехиометрический гидроксилапатит (кальций дефицитный)	нГАП (СДНА)	1,5—1,67	6,5—9,5	~ 85,1	~ 85,1
$Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$ гидроксилапатит	ГАП (НА)	1,67	9,5—12	116,8	117,2
α - $Ca_3(PO_4)_2$ α -трикальциевый фосфат	α -ТКФ (α -ТСР)	1,5	—***	25,5	25,5
β - $Ca_3(PO_4)_2$ β -трикальциевый фосфат	β -ТКФ (β -ТСР)	1,5	—***	28,9	29,5
$Ca_4P_2O_9$ тетракальциевый фосфат	ТТКФ (ТТСР)	2	—***	38—44	37—42

* Устойчив при $t > 100$ °С; ** условия получения — концентрированные растворы солей, $t > 60$ °С; *** твердофазный синтез

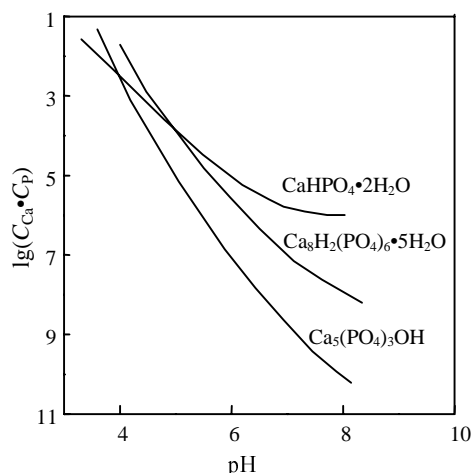


Рис. 2. Изотермы растворимости различных фосфатов кальция при 37 °С

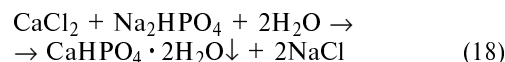
В зависимости от условий термодинамической стабильности все ФК принято подразделять на *низкотемпературные* и *высокотемпературные* [1, 2, 11, 12, 22, 34–37]. Синтез низкотемпературных фосфатов кальция возможен в водных растворах (при $t \leq 100$ °С). Напротив, высокотемпературные ФК получают только в результате твердофазного синтеза. Существуют комбинированные методы синтеза, основанные на превращении фосфатов кальция одной группы в ФК другой группы.

Фосфаты кальция, получаемые в водных растворах

Все методики синтеза фосфатов кальция в растворе условно можно разделить на две большие группы: а) *осаждение*, б) *гидролиз* (в том числе и все так называемые *гидротермальные* методики).

Использование методов осаждения или гидролиза для получения порошковых биоматериалов основано на разной растворимости фосфатов кальция. Из числа

биосовместимых низкотемпературных ФК наибольший интерес представляют гидроксилapatит и *дидкальциевый фосфат дигидрат* (ДКФД) $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (кальций гидрофосфат дигидрат). ДКФД наиболее растворим из биосовместимых ФК, ГАП — наименее растворим (см. табл. 2). При 60–100 °С ДКФД постепенно превращается в CaHPO_4 (ДКФ). $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ был обнаружен в области костной мозоли, в почечных камнях, зубном налете, холестериновых тромбах [7]. В лаборатории ДКФД может быть легко получен при смешивании растворов, содержащих ионы Ca^{2+} и HPO_4^{2-} при $\text{pH} = 3\text{--}4,5$, например по реакции:



Было высказано предположение, что ДКФД является промежуточным продуктом минерализации костного матрикса, а также, что он ответствен за развитие кариеса. В физиологических растворах (с нейтральным значением pH) ДКФД является метастабильной фазой по отношению к другим ортофосфатам кальция: $\text{Ca}_8(\text{HPO}_4)_2(\text{PO}_4)_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (при $\text{pH} \sim 6\text{--}7$), $\text{Ca}_9(\text{HPO}_4)(\text{PO}_4)_5\text{OH}$ (при $\text{pH} > 7$).

Примесь Mg^{2+} ингибирует формирование гидроксилapatита из ДКФД (или ДКФ). Дикальциевые фосфаты очень быстро резорбируются (растворяются) *in vivo*, и растущая костная ткань не успевает заполнять образующиеся полости. Поэтому эти соединения не находят самостоятельного применения как заменители костной ткани, а используются как компоненты кальцийфосфатных цементных смесей (см. раздел «Получение гидроксилapatита методом гидролиза» данной статьи), зубных паст, при производстве удобрений, фосфатных стекол, пищевых добавок [7].

Возможность образования фосфатов кальция при осаждении или гидролизе в водном растворе в зависимости от условий синтеза можно наглядно оценить с использованием изотерм растворимости ФК (рис. 2)

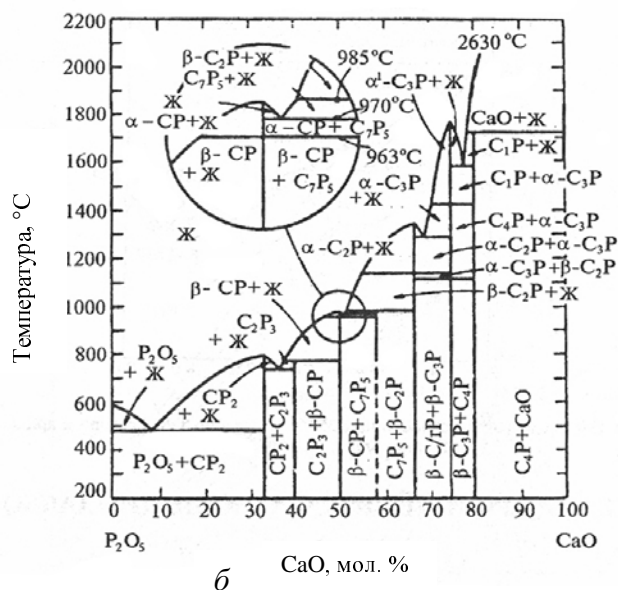
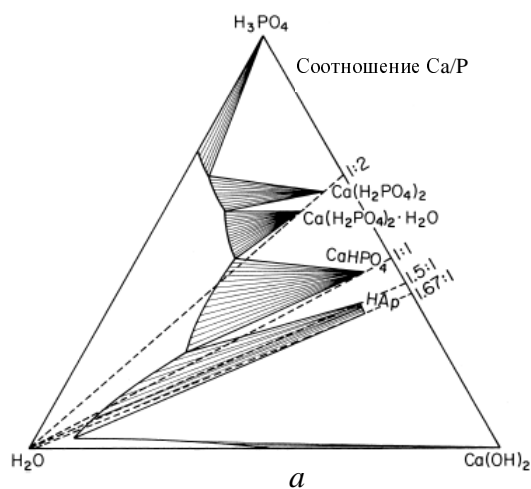


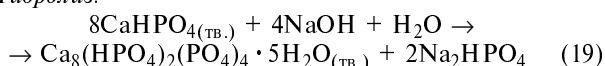
Рис. 3. Фазовые диаграммы системы $\text{H}_3\text{PO}_4\text{--Ca(OH)}_2\text{--H}_2\text{O}$ (а) и $\text{CaO--P}_2\text{O}_5$ (б).

Обозначения: С — CaO , Р — P_2O_5 , СР — $\text{Ca}(\text{PO}_3)_2$, C_2P — $\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$, C_3P — $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$, C_4P — $\text{Ca}_4\text{P}_2\text{O}_9$, C_7P_5 — $\text{Ca}_7\text{P}_{10}\text{O}_{32}$, C_2P_3 — $\text{Ca}_2\text{P}_6\text{O}_{17}$, Ж — жидкость [22,34].

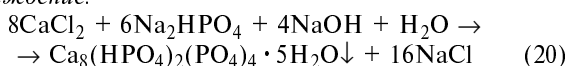
[37]. Изотермы растворимости отражают изменение состава раствора (по определенному иону), находящегося в равновесии с различными фазами в зависимости от рН. Любая точка выше соответствующей изотермы отражает состав раствора, пересыщенного относительно данного фосфата кальция. Чем ниже расположена изотерма фосфата кальция на диаграмме, тем более термодинамически устойчива данная фаза, находящаяся в равновесии с насыщенным раствором, по отношению к другим ФК (изотермы которых лежат выше). Так, можно видеть, что при $pH > 4,2$ *единственным термодинамически стабильным фосфатом кальция в водном растворе является ГАП*.

К числу биосовместимых помимо ДКФД и ГАП также относятся и метастабильный *октакальциевый фосфат* (ОКФ) $Ca_8(HPO_4)_2(PO_4)_4 \cdot 5H_2O$ (октакальций дигидро гексафосфат пентагидрат), который часто образуется как промежуточный продукт при получении термодинамически более устойчивых фаз (например, гидроксилapatита) в узкой области нейтральных значений рН из растворов с концентрациями: $[Ca] < 5$ мМ и $[P] < 60$ мМ при температуре ~ 40 °С [22]:

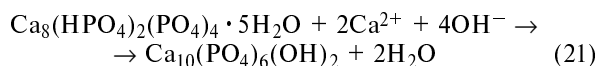
Гидролиз:



Осаждение:

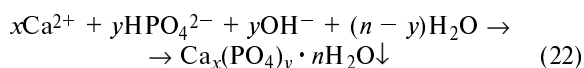


ОКФ имеет важное биологическое значение, поскольку это кинетически стабильный компонент зубных и мочевых камней. Считается, что октакальциевый фосфат наряду с аморфным фосфатом кальция является прекурсором (предшественником) при формировании костного апатита [7]:



Гидроксилapatит, полученный гидролизом октакальциевого фосфата, подобно исходному $Ca_8(HPO_4)_2(PO_4)_4 \cdot 5H_2O$ имеет пластинчатый габитус. С точки зрения кристаллохимии структуру ОКФ можно описать, как чередование вдоль оси *a* стопок «апатитного слоя» состава $4[Ca_3(PO_4)_2 \cdot 0,5H_2O]$ со структурой почти аналогичной ГАП и «гидратированного слоя» состава $4[CaHPO_4 \cdot 2H_2O]$ со структурой ДКФД [22]. Существует модель нестехиометрии ГАП, как результата когерентного (синтактического) срастания чередующихся слоев ОКФ и стехиометрического ГАП. Однако достаточных доказательств этой несомненно плодотворной гипотезы пока не получено.

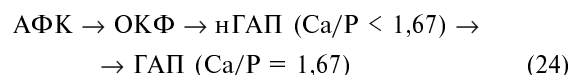
Аморфный фосфат кальция (АФК) $Ca_x(PO_4)_y \cdot zH_2O$ — еще одна фаза, помимо ОКФ часто предшествующая образованию гидроксилapatита в водной среде в широкой области произведения начальных концентраций $[Ca] \cdot [P] = 25-5 \cdot 10^5$ мМ² [38—47]:



Состав АФК (*x/y*) зависит от условий осаждения: сообщается о получении аморфного фосфата кальция с $n(Ca)/n(P) = 1,18$ (при $pH = 6,6$), $1,53$ (при $pH =$

$=11,7$) и даже $2,5$ [7]. АФК также является биосовместимым высокорезорбируемым материалом. Долгое время ошибочно полагали, что именно АФК, а не нанокристаллический ГАП, является основной неорганической составляющей кости [20]. На основании данных радиального распределения атомной плотности Познером была предложена кластерная модель АФК с ячейкой состава $Ca_9(PO_4)_6$ и размером $9,5$ Å, которая в дальнейшем нашла экспериментальное подтверждение [38, 39]. Так, в водных растворах на начальном этапе осаждения ГАП методом динамического светорассеяния были обнаружены частицы размером ~ 1 нм, что соответствует размеру ионного ассоциата $Ca_9(PO_4)_6$ [38]. Следовательно, первоначальное осаждение АФК «подготовлено» самой структурой раствора, содержащего фосфат-ионы и катионы Ca. О сильном межионном взаимодействии в таком растворе свидетельствует следующий факт: если соединить концентрированные растворы соли кальция и любого фосфата, то первым наблюдаемым явлением, еще до выпадения АФК, будет внезапное увеличение вязкости раствора, напоминающее образование геля. С использованием метода просвечивающей электронной микроскопии Аббоной и сотр. было обнаружено два морфологических типа АФК: сферические частицы (АФК 1) диаметром $20-200$ нм с течением времени трансформируются в волокнистый продукт (АФК 2) [40—43]. Более позднее исследование позволило выявить мезопористую структуру сферических частиц аморфного фосфата кальция с широким распределением пор по размерам — от 5 до 50 нм (рис. 4) [46, 47]. Отмечено явление наследования пористости нанокристаллами ГАП, полученными из мезопористого АФК. Предложен механизм образования мезопористого АФК на основе ионных кластеров Познера, имеющий черты золь-гель перехода. На первом этапе происходит быстрое образование отдельных ионных ассоциатов, выступающих в качестве элементарных «строительных блоков», затем идет агрегация первичных частиц с последующим расслаиванием (упорядочением) полученного аморфного геля АФК. Согласно предложенной модели представление о двух модификациях АФК (по аналогии с кристаллами) для неравновесной, эволюционирующей системы некорректно. Изменения микроморфологии связаны с непрерывной структурной перестройкой сеток АФК по мере расщепления геля и дальнейшей кристаллизации ГАП.

Возможны два пути кристаллизации ГАП из АФК в нейтральных и щелочных растворах [22]:



где nГАП — нестехиометрический ГАП.

Скорость кристаллизации аморфного фосфата кальция в гидроксилapatит увеличивается с ростом рН [22]. Двухзарядные (Mg^{2+} , Zn^{2+}) и трехзарядные (Al^{3+}) катионы, карбонат CO_3^{2-} , полифосфаты ($P_2O_7^{4-}$), поликарбоксилаты являются ингибиторами кристаллизации ГАП из АФК, протекающей по механизму растворение-осаждение [8, 43, 44].

Из числа ортофосфатов кальция *нестехиометрический гидроксилapatит* $Ca_{10-x}(HPO_4)_x(PO_4)_{6-x}(OH)_{2-x}$

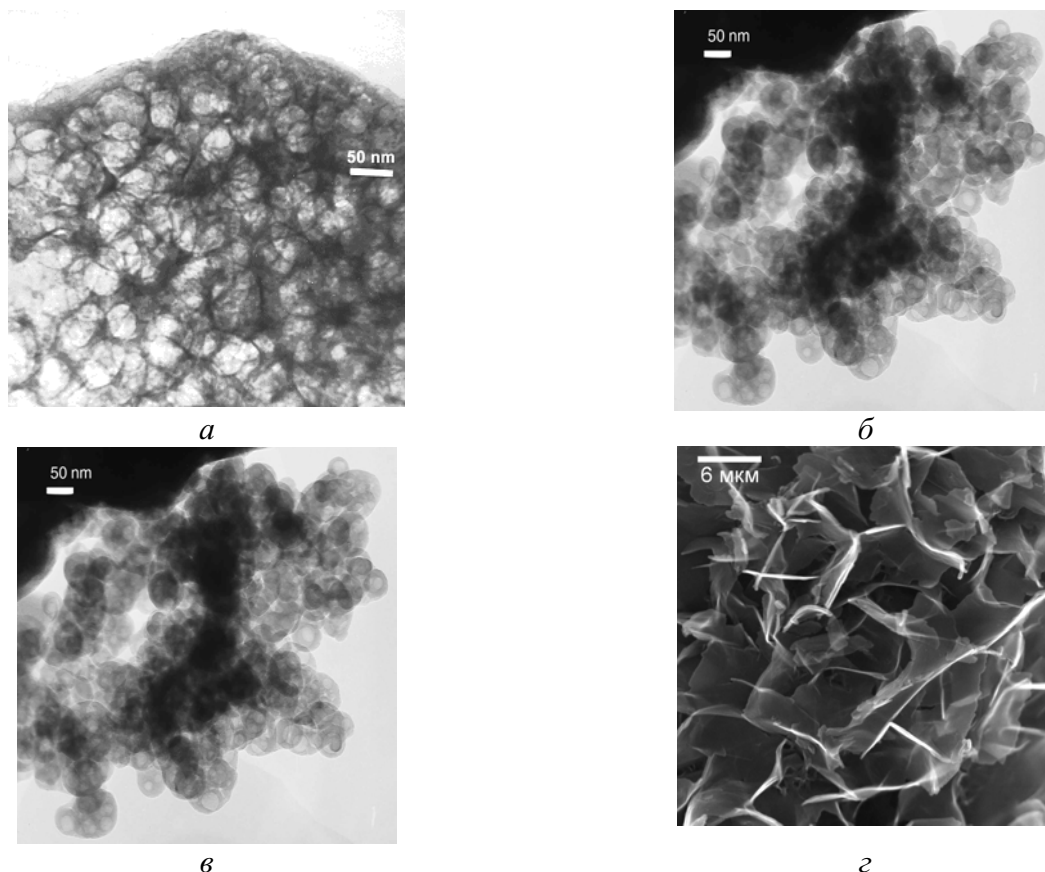
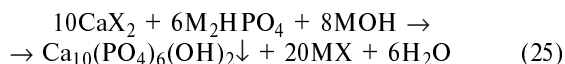


Рис. 4. Микрофотографии образцов мезопористого аморфного фосфата кальция (а), гидроксилапатита с различной микроморфологией (б–г)

($0 \leq x \leq 1$) считается наиболее близким химическим аналогом костного минерала [1–20]. Поэтому именно разработка методов синтеза гидроксилапатита до недавнего времени представляла наибольший интерес [48–69].

При осаждении ГАП из щелочных водных растворов получают мелкокристаллические осадки с размером частиц менее 100 нм (рис. 4). Степень кристалличности гидроксилапатита и его стехиометрия $n(\text{Ca})/n(\text{P})$ увеличивается с повышением температуры синтеза и продолжительности остаривания осадка.

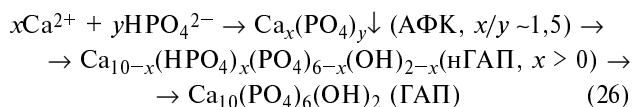


где $\text{M} = \text{Na}^+, \text{K}^+, \text{NH}_4^+, \text{H}^+$; $\text{X} = \text{Cl}^-, \text{NO}_3^-, \text{CH}_3\text{COO}^-, \text{OH}^-$.

Гидротермальные методики (синтез в растворах при высоких температурах) позволяют получать достаточно совершенный кристаллический материал с соотношением $n(\text{Ca})/n(\text{P})$, близким к стехиометрическому 1,67 [67].

Таким образом, общая схема процессов, протекающих в водных растворах, содержащих ионы кальция и фосфата при $\text{pH} > 5$, выглядит следующим образом:

Осаждение:

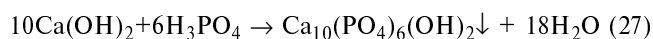


Ранее уже отмечалось, что важным параметром, определяющим биосовместимость материала, является не только состав, но и морфология кристаллов ФК. Синтетические кристаллы гидроксилапатита должны быть подобны костным в форме уплощенных призм размером $60 \times 20 \times 5$ нм. Сложность одновременного контроля большого числа управляющих параметров синтеза гидроксилапатита методом осаждения (рН, состав и концентрации реагентов и примесей, порядок и скорость перемешивания, температура, время) на практике может привести к плохой воспроизводимости состава и морфологии получаемых частиц (рис. 4). Поэтому в настоящее время все большее внимание уделяется методикам синтеза ГАП при условии *постоянного состава* раствора.

Основные факторы, определяющие размер и габитус кристаллов ГАП, получаемых в водных растворах, — температура и наличие примеси [54–57]. При высоких температурах ($\sim 80^\circ\text{C}$) форма частиц в основном определяется совместным влиянием рН и начальных концентраций растворов. При высоких температурах водных растворов обычно получают игольчатые кристаллы ГАП с размерами от нескольких нанометров до миллиметров (рис. 4) [22]. Частицы нитевидной формы зачастую канцерогенны, поэтому получение вискерсов ГАП актуально лишь в плане армирования керамических материалов для повышения их прочности и трещиностойкости [2].

При синтезе ГАП методом осаждения влияние факторов, в том числе и совместное, обусловлено ионными равновесиями в растворе, поскольку изменение температуры, рН, исходной концентрации приводит к изменению концентраций ионных форм [60]. Так, расчеты для растворов низкой концентрации при 20 °С ($[Ca^{2+}] = 10$ мМ) показывают, что при получении ГАП из нитрата кальция (см. уравнение 25) в начальный момент времени при рН ~ 7 доминирующими ионными формами в растворе являются Ca^{2+} , $[CaHPO_4]^0$ и HPO_4^{2-} . При рН ~ 12 в растворе преобладают $CaPO_4^-$, $CaOH^+$ и Ca^{2+} . При нагревании до 80 °С при рН ~ 7 возрастает доля $CaPO_4^-$ и $CaHPO_4$, соответственно, уменьшается содержание ионов Ca^{2+} и фосфата. С ростом рН возрастает величина относительного пересыщения раствора $\sigma_{ГАП}$ (в расчете на образование гидроксилapatита) — при 20 °С $lg(\sigma_{ГАП}) = 1,7$ (рН = 7,4) и $lg(\sigma_{ГАП}) = 2,7$ (рН = 12). Можно говорить о тенденции увеличения размеров кристаллов ГАП с увеличением активностей ионных ассоциатов $CaPO_4^-$ и $CaOH^+$ в растворе. Фрагмент Ca—ОН имеется в структуре ГАП: ионы кальция образуют каналы вдоль оси [001], внутри которых расположены гидроксильные группы (рис. 1). Максимальная плотность таких пар относится к направлениям, перпендикулярным оси *c* кристалла. Отрицательный заряд поверхности кристаллов ГАП в щелочной среде должен способствовать «захвату» ионов Ca^{2+} и $CaOH^+$, что и обеспечивает рост кристаллов.

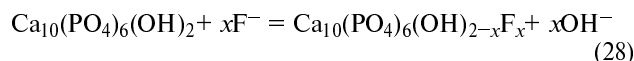
Небольшие количества примесей в растворе могут изменять скорость роста и морфологию кристаллов. «Отравляющие» рост примеси обычно наблюдаются либо адсорбированными на перегибах и ступенях роста, либо образуют эпитаксиальный слой, кристаллографически подобный растущей грани. В первом случае изменение формы роста связано с изменением скорости движения ступени (физическое блокирование ступени примесью). Во втором случае происходит экранирование грани от маточного раствора. На морфологию кристаллов ГАП помимо адсорбции оказывает влияние и изоморфное замещение ионов Ca^{2+} , PO_4^{3-} , OH^- в структуре гидроксилapatита на другие ионы, присутствующие в растворе; среди них наиболее радикально изменяют скорость роста кристаллов и их габитус — CO_3^{2-} , F^- , Mg^{2+} , Zn^{2+} [22, 28, 44]. По этому наиболее «чистым» методом синтеза гидроксилapatита следует считать реакцию нейтрализации:



Присутствие в растворе карбонат-ионов приводит к росту кристаллов карбонатапатита А-типа $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_{2-x}(CO_3)_{x/2}$ или карбонатапатита Б-типа $Ca_{10-x}Na_x(PO_4)_{6-x}(CO_3)_x(OH)_2$ с различным фактором в зависимости от содержания карбоната [23—33]. Б-карбонатапатит более точно соответствует составу взрослой костной ткани, чем незамещенный ГАП [5]. Сообщается о возможности получения полностью замещенного А-карбонатапатита $Ca_{10}(PO_4)_6CO_3$ в системе $CaCl_2-(NH_4)_2HPO_4-(NH_4)_2CO_3-NH_3-H_2O$ при 25 °С [25].

Ионы фтора сравнительно легко замещают гидроксил в растворах, формируя фторапатит (ФАП) $Ca_{10}(PO_4)_6F_2$ на поверхности ГАП, поскольку ФАП

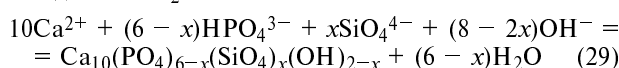
($-lgPR_{ФАП} = 119-122$) менее растворим, чем ГАП ($-lgPR_{ГАП} = 117$) [27, 28, 58]:



С меньшей растворимостью ФАП связано использование фторсодержащих зубных паст для профилактики кариеса [7]. Фторид-ион способствует осаждению в водных растворах крупных столбчатых кристаллов фторапатита с четкой гексагональной огранкой.

Катионы магния, напротив, существенно тормозят рост кристаллов гидроксилapatита, при $Mg/Ca > 0,2$, ингибируя кристаллизацию последнего из аморфного фосфата кальция. Ионы цинка на три порядка больше, чем ионы магния, подавляют скорость роста апатита в направлении [0001] [43, 44]. В результате цинк, как и карбонат-ион в апатите Б-типа, способствует образованию мелких пластинчатых кристаллов.

Увеличение биологической активности фосфатов кальция может быть достигнуто за счет роста удельной поверхности порошков ФК при уменьшении размеров кристаллитов и изменения физико-химических характеристик поверхности. Второй подход основывается на химическом модифицировании ФК с целью получения материалов, которые бы активно резорбировались при контакте с жидкостями организма. В этой связи особое внимание в настоящее время уделяется разработке методов синтеза карбонатсодержащего гидроксилapatита Б-типа. Другим активно исследуемым ФК подобного типа является кремнийсодержащий ГАП [70—76]. На примере стеклокерамик, полученных в системе $CaO-Na_2O-SiO_2-P_2O_5$, показано, что присутствие кремния в объеме материала и на его поверхности ускоряет сращивание имплантата с костью (остеоинтеграцию) [5, 77]. Вопрос о предельной степени замещения фосфатных групп силикатными в структуре апатита остается открытым. Однофазные образцы удается получить стандартным методом осаждения с использованием дополнительных кремнийсодержащих реагентов $(C_2H_5O)_4Si$, $(CH_3COO)_4Si$ или коллоидного SiO_2 :



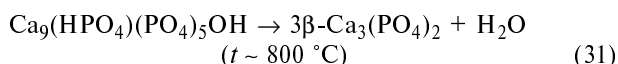
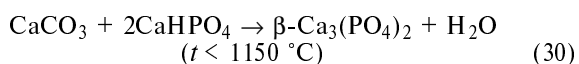
С ростом степени замещения фосфатных групп ГАП силикатными (до 4% масс. кремния) форма частиц изменяется с равноосной на игольчатую. Исходя из общих положений теории изоморфной смесимости, заметная разница в размерах тетраэдрических анионов (расстояния $Si-O = 1,66$ Å, $P-O = 1,55$ Å) должна приводить к дестабилизации структуры при замещении фосфат-иона на силикат-ион. Наиболее благоприятные возможности для релаксации возникающих микронапряжений в структуре связаны с поверхностной сегрегацией силикатных ионов в апатите. Следовательно, есть основания полагать, что основная масса кремния в однофазных образцах сосредоточена в поверхностном слое частиц ГАП [76].

Фосфаты кальция, получаемые твердофазными методами

При высоких температурах в системе $CaO-P_2O_5$ (рис.3б) могут быть получены фазы состава $Ca_3(PO_4)_2$ (α, β -трикальциевый фосфат) и $Ca_4P_2O_9$ (тетракальциевый фосфат) [1, 2, 12, 22, 36]. Ряд авторов считает, что фаза, кристаллохимически подобная $\beta-Ca_3(PO_4)_2$,

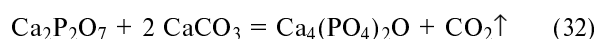
может быть синтезирована и в водном растворе. Однако в отсутствие достаточного количества магния, необходимого для ее термодинамической стабилизации, это представляется маловероятным. Твердофазный синтез фосфатов кальция проводится, как правило, при температурах 1000–1500 °С [2, 15, 22].

Однофазный *трикальциевый фосфат* (β -ТКФ) β -Ca₃(PO₄)₂ (β -трикальций дифосфат, «истинный» ортофосфат кальция, или витлокит) легко может быть получен в ходе твердофазного синтеза [22, 36]:

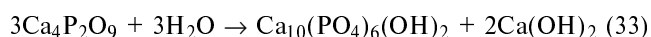


При температуре выше ~ 1150 °С β -ТКФ переходит в высокотемпературную α -Ca₃(PO₄)₂ модификацию, растворимость которой в воде существенно выше (табл. 2). В присутствие примеси магния температура перехода повышается вплоть до 1350 °С. α -Ca₃(PO₄)₂ — наиболее часто используемый компонент кальций-фосфатных цементов, получение однофазного продукта α -формы при твердофазном синтезе затруднено из-за образования примеси β -модификации (до 15% масс. при медленном охлаждении продукта синтеза на воздухе). Растворение обоих ТКФ сопровождается гидролизом с образованием ГАП.

Тетракальциевый фосфат (ТТКФ) Ca₄(PO₄)₂O (тетракальций оксидифосфат) — наиболее основной среди ортофосфатов кальция. ТТКФ получают в ходе твердофазного синтеза при $t > 1300 \text{ }^\circ\text{C}$ по реакции [22, 36]:

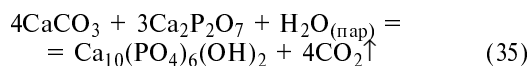
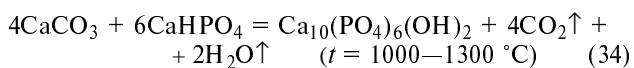


Тетракальциевый фосфат растворим намного лучше, чем гидроксилapatит (табл. 2). При его растворении происходит гидролиз по схеме:

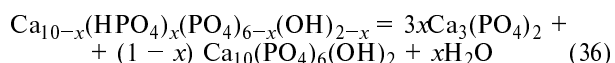


ТТКФ не был обнаружен в биологических системах, в то же время он часто используется на практике как компонент кальций-фосфатных цементов.

Уникальность стехиометрического ГАП в сравнении со всеми перечисленными ранее ФК заключается в том, что он может быть получен как в водных растворах, так и твердофазным методом [11, 22]:



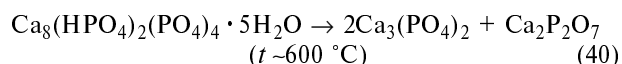
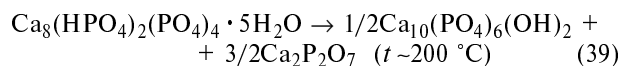
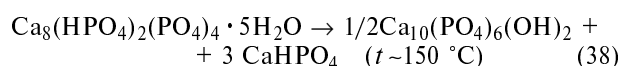
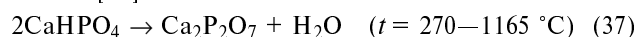
Получение гидроксилapatита твердофазным методом зависит как от температуры синтеза и исходной стехиометрии, так и от парциального давления паров воды $p_{\text{H}_2\text{O}}$. В присутствии паров воды стехиометрический гидроксилapatит устойчив вплоть до температуры 1360 °С. Синтез нестехиометрического гидроксилapatита (нГАП) твердофазным методом не проводят, так как он легко разлагается по схеме:



Прием разложения нГАП широко используется для получения керамических композитов на основе β -Ca₃(PO₄)₂ и ГАП (с соотношением 40% масс./60% масс.) с контролируемой скоростью резорбции материала в организме за счет различия в растворимости составляющих компонентов [11, 78].

Твердофазный синтез ГАП, требующий продолжительного отжига при высоких температурах, позволяет получать крупнокристаллический материал, содержащий агломераты диаметром до 30 мкм [22]. Плохая спекаемость ГАП, а также большой размер кристаллов — препятствие на пути получения прочной керамики [3]. Крупнокристаллическую ГАП керамику, которая резорбируется крайне медленно — в течение десятков лет, часто классифицируют как *биоинертную* (т.е. плохо соединяющуюся с костной тканью).

В отличие от ГАП все остальные ФК, получаемые в водных растворах, при нагревании на воздухе неустойчивы [22]:



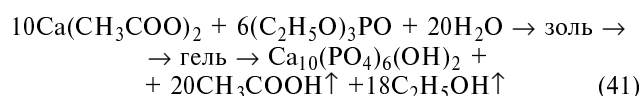
Фосфаты кальция, которые получают твердофазным методом синтеза, напротив, нестабильны в водной среде, они гидролизуются с образованием гидроксилapatита или дикальций фосфата, что часто используют в различных синтетических методиках.

Комбинированные методы получения гидроксилapatита

Использование комбинированных методик низко- и высокотемпературных синтезов ФК находит широкое применение на практике: методами золь-гель технологии и осаждения получают прекурсоры порошков и керамик, высокотемпературные фосфаты кальция подвергают гидролизу при получении ГАП в водных растворах и цементных смесях [48–52, 79–91].

Получение гидроксилapatита золь-гель методом

Золь-гель методы синтеза направлены на получение однородного продукта при относительно невысоких температурах синтеза 400–700 °С. Для получения требуемого продукта исходные реагенты переводят в коллоидный раствор, затем — в гель, сухую массу которого после удаления растворителя подвергают термическому разложению [48–52]. Основным недостатком данного подхода является относительно высокая стоимость исходных реагентов. При получении гидроксилapatита в качестве прекурсоров берут этилат, ацетат или нитрат кальция и алкилфосфаты (или фосфиты, которые гидролизуются значительно быстрее), а в качестве растворителя используют водно-спиртовые смеси:



Получение гидроксилapatита методом гидролиза

При получении ГАП методом гидролиза (т.е. за счет взаимодействия реагента с водой) плохо растворимых ор-

тофосфатов кальция CaHPO_4 , $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, $\alpha, \beta\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$, $\text{Ca}_8(\text{HPO}_4)_2(\text{PO}_4)_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, $\text{Ca}_4(\text{PO}_4)_2\text{O}$ состав раствора можно считать квазиравновесным — он задан произведениями растворимости твердых фаз [79—91]. Основные параметры, определяющие протекание процесса гидролиза:

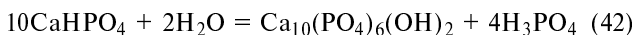
1) соотношение массы порошка к объему жидкости, г/л (при малом количестве воды получают цементные системы);

2) температура синтеза (высокие температуры $> 70^\circ\text{C}$ приводят к ускоренному росту игольчатых кристаллов ГАП);

3) pH среды;

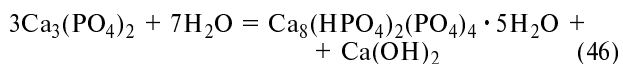
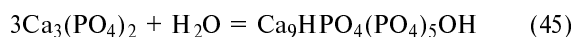
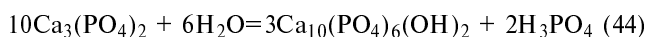
4) скорость перемешивания.

В зависимости от стехиометрии выбранного фосфата кальция, реакция гидролиза индивидуального соединения может приводить к подкислению (при $n(\text{Ca})/n(\text{P}) < 1,67$) или подщелачиванию (при $n(\text{Ca})/n(\text{P}) > 1,67$) исходного раствора [37]:



Большинство ортофосфатов кальция являются «кислыми»; причем накопление кислоты по реакции (42) приводит к быстрому торможению последней, степень превращения индивидуального фосфата кальция при гетерогенной реакции гидролиза невысока. Для обеспечения полноты протекания реакции гидролиза кислых фосфатов кальция, как правило, используют щелочные буферные растворы.

Подавляющее число работ посвящено исследованию гидролиза трикальциевого фосфата $\alpha\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ — наиболее часто используемого компонента кальций фосфатных цементов (как в смесях, так и в индивидуальном виде). В медицине находят применение резорбируемая керамика на основе α - и β -ТКФ [2, 5, 22, 78]. Стехиометрия трикальциевого фосфата соответствует стехиометрии кальцийдефицитного гидроксилпатита нГАП ($\text{Ca}/\text{P} = 1,5$) (из-за этого в старой литературе существует определенная путаница в названиях). Можно провести превращение ТКФ в нГАП без введения в систему дополнительного количества щелочи (см. реакцию 28). В общем случае, реакция взаимодействия трикальциевого фосфата с водой зависит от pH:



Приводимые в литературе результаты по кинетике гидролиза α -ТКФ и морфологии получаемого гидроксилпатита часто противоречивы [86—91]. В ряде случаев отмечено относительно быстрое протекание гидролиза $\alpha\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ (100% за 21 ч при 37°C), в нескольких работах сообщается о медленной кинетике процесса ($< 5\%$ конверсии за 3 ч) [86—89]. Отмечено ускорение гидролиза при $\text{pH} < 7,5$ [22].

Некоторые авторы считают, что в заметной степени гидролиз $\alpha\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ может протекать только в смеси с гидроксилпатитом и $\beta\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ [90]. Это подразумевает, что зародышеобразование — лимити-

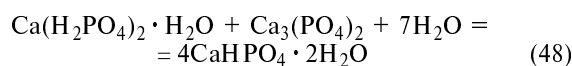
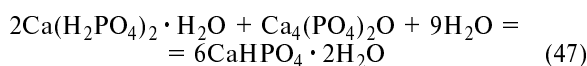
рующая стадия реакции. Ориентированное нарастание апатита на ТКФ (топотаксия) в процессе гидролиза облегчается из-за структурного подобия ГАП и α -ТКФ. Выделяют две стадии гидролиза трикальциевого фосфата. Первая стадия (степень превращения $\sim 20\%$) связана с реакциями на поверхности исходных частиц, кинетика второй стадии определяется диффузией ионов через слой продукта [90]. При исследовании кинетики гидролиза $\alpha\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ в интервале температур $20\text{—}100^\circ\text{C}$ был сделан вывод о том, что реакция протекает в диффузионном режиме при невозрастающей скорости зародышеобразования и одномерном или планарном росте зародышей. С ростом температуры значительно увеличивается скорость реакции гидролиза ТКФ. При 40°C полное превращение ТКФ в ГАП происходит за 2 суток, тогда как при 100°C для полного гидролиза требуется менее 2 ч. Однако температура существенно влияет не только на скорость гидролиза ТКФ, но также и на морфологию продуктов реакции. Так, при 40°C наблюдается рост взаимно перекрывающихся пластинчатых кристаллов ГАП (перпендикулярно поверхности частиц ТКФ), размер которых после 24 ч гидролиза составляет 1—2 мкм в плоскости (рис. 4). При кипячении суспензии ТКФ образуются кристаллы ГАП игольчатой (нитевидной) формы. На скорость гидролиза α -трикальций фосфата заметно влияют условия его получения. Наибольшую реакционную способность демонстрируют образцы, полученные по твердофазной реакции. Образцы, полученные термическим разложением аморфного фосфата кальция или гидроксилпатита обычно малоактивны в водной среде [22].

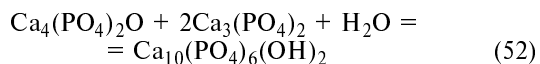
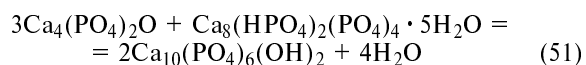
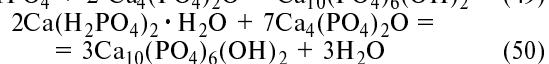
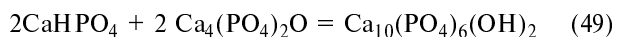
Цементы на основе фосфатов кальция

Разработка цементов на основе фосфатов кальция (КФЦ) — перспективная область материаловедения, привлекающая повышенное внимание исследователей. Цементную массу получают при перемешивании порошков фосфатов кальция и малого количества раствора. При этом происходит гидролиз: частичное растворение фосфатов кальция и образование наименее растворимого в данных условиях продукта, растущие частицы которого формируют микропористый монолит [92—98].

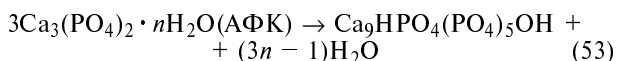
К настоящему времени предложено множество композиций, основанных на смесях (имеющих в составе до пяти компонентов) различных фосфатов кальция: $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, $\text{Ca}_4(\text{PO}_4)_2\text{O}$, CaHPO_4 , $\text{Ca}_8\text{H}_2(\text{PO}_4)_6 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, α -, $\beta\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$, АФК. Несмотря на большое число разнообразных исходных составов, в системе возможно образование только двух конечных продуктов — $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ и $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (соответствующий минерал — «брушит») [11].

Можно также отметить два основных типа цементных реакций. К первому типу относятся кислотно-основные взаимодействия, в ходе которых относительно «кислый» фосфат кальция (т.е. $\text{Ca}/\text{P} < 1,5$) реагирует с основным ($\text{Ca}/\text{P} > 1,67$) с образованием «нейтрального» продукта [37].





К реакциям второго типа относят те, в которых исходный фосфат кальция и продукт имеют одинаковую стехиометрию (см. также уравнение 45):



Классификацию кальцийфосфатных смесей проводят в зависимости от продуктов, образующихся в цементе камне: а) брушитовые КФЦ и б) апатитовые КФЦ (см. соответственно уравнения 47 и 52) [11]. Брушитовые (истинные, или гидравлические, т.е. связывающие воду) цементы характеризуются излишне высокой скоростью резорбции в организме, поэтому подавляющее число работ посвящено получению и исследованию апатитовых цементов.

При изучении цементных масс основное внимание привлекают: последовательность протекающих химических реакций, процедура замешивания, реологические свойства, механические параметры, тепловыделение (как результат экзотермических реакций), усадка (изменение объема цементной массы при отверждении), биорезорбируемость (скорость растворения в организме или модельной среде).

Образование цементного камня связано с образованием и ростом кристаллов ГАП и их взаимным срастанием. Фосфаты кальция в форме цементов являются не очень прочными материалами, их прочность на сжатие (1–100 МПа) сильно превосходит прочность на изгиб (1–10 МПа). Для сравнения, прочность традиционно используемых полиметилметакрилатных (ПММА) цементов достигает 30 МПа. Механическая прочность цементов зависит от состава смеси. Главным определяющим фактором является количественное соотношение между порошком и растворной компонентой (Тв/Ж). При увеличении соотношения Тв/Ж пористость материала уменьшается; однако 10% уменьшение пористости приводит к двукратному увеличению прочности на сжатие. Типичные значения пористости КФЦ материалов — 30–60%, размер пор близок к 1 мкм. Фосфатные цементы часто имеют открытую пористость, но малые размеры пор не позволяют костной ткани прорасти внутрь материала. КФЦ теряет в среднем 30% по массе за счет послонной резорбции спустя год после имплантации.

Несмотря на указанные выше недостатки, фосфатные цементы обладают рядом преимуществ по сравнению с традиционной керамикой:

1) в цементных системах формируется легкорезорбируемый нанокристаллический апатит;

2) цементную массу легко адаптировать к костным дефектам сложной формы;

3) кальций-фосфатные цементы биоактивны и остеиндуктивны (т.е. способствуют активному росту новой костной ткани).

Физико-химические методы анализа биоактивности материалов

Биоактивность — комплексная характеристика совместимых с организмом материалов, учитывающая, помимо воздействия на биологические процессы роста и дифференциации клеток, также: а) скорость растворения материала в слабокислой среде, создаваемой определенными группами клеток; б) скорость осаждения гидроксилатапата из межтканевой жидкости организма на поверхности материала [1].

Среди требований, которые предъявляют к биоактивным материалам, применяемым в медицинской практике для восстановления целостности костной ткани, на первом плане стоят относительно высокая скорость растворения (на уровне десятков мкм в год) и активная роль поверхности в биохимических реакциях, протекающих на границе раздела кость/имплантат, с участием клеток, специфических для процесса остеосинтеза. Говоря о скорости резорбции материала, находящегося в контакте с межтканевой жидкостью организма, принято сравнивать новые материалы с уже используемыми в медицине — керамикой на основе гидроксилатапата и на основе β-трикальциевого фосфата [1–11, 99–101]. Крупнокристаллическая керамика на основе ГАП резорбируется крайне медленно, так что включения искусственного материала можно обнаружить в кости по прошествии многих лет [7, 11]. Это естественным образом коррелирует с производением растворимости ПРГАП ~ 10⁻¹¹⁷ (при 25 °С). Керамика, полученная с использованием β-Ca₃(PO₄)₂ (ПР_β-ТКФ ~ 10⁻²⁹), растворяется столь быстро, что растущая кость не успевает заполнить появляющиеся полости. Как отмечалось выше, скорость растворения материала зависит от величины его поверхности и ее физико-химических характеристик (строения, состава, дефектности). Последние определяют отклик организма на инородный имплантат. Биоактивные материалы характеризуются быстрым срастанием с костной тканью посредством образования промежуточного слоя ГАП, образующегося по механизму: растворение фосфата кальция — осаждение гидроксилатапата или за счет осаждения ГАП на поверхности имплантата из пересыщенной межтканевой жидкости [6, 17].

Практически важная процедура оценки такой интегральной характеристики биоматериала как биоактивность подразумевает тестирование *in vivo*. Такая процедура является дорогостоящей, требует больших затрат времени, сопряжена с риском, ее моральный и законодательный аспекты недостаточно проработаны и по сей день. Вследствие указанных обстоятельств ведется активная разработка методик, позволяющих на раннем этапе (т.е. на доклинической стадии) ранжировать материалы по степени биоактивности в ходе выполнения относительно простых экспериментов *in vitro*, моделирующих упомянутые выше реальные процессы в организме человека — растворение материала и осаждение ГАП на поверхности материала из растворов, подобных жидкостям организма [5, 102].

Исследование биоактивности материалов проводят с использованием раствора, моделирующего ионный состав межтканевой жидкости человеческого организма (SBF — Simulated Body Fluid): pH = 7,4 (Трисбуфер), 142 мМ Na⁺, 5 мМ K⁺, 1,5 мМ Mg²⁺, 2,5 мМ

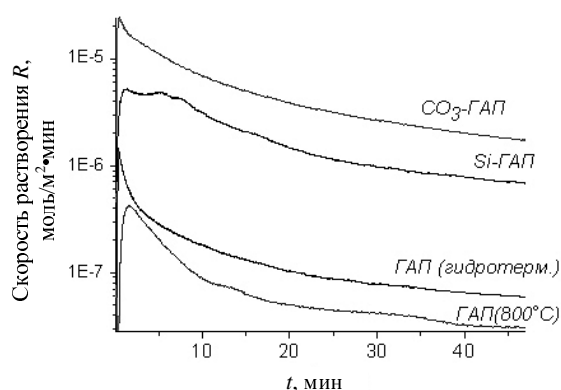
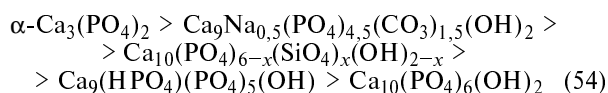


Рис. 5. Анализ биоактивности материалов *in vitro*: зависимости удельных скоростей растворения апатитов от времени

Ca^{2+} , 147,8 мМ Cl^- , 27 мМ HCO_3^- , 1 мМ HPO_4^{2-} , SO_4^{2-} . Компактные образцы анализируемого материала помещают в раствор SBF на несколько суток при 37 °С. Процесс осаждения карбонатгидроксиапатита из модельного раствора на поверхность материала контролируют методами рентгенофазового анализа, ИК-спектроскопии и растровой электронной микроскопии. Эксперименты по растворимости материалов проводят в 0,1 М ацетатном буфере. Так, на основании полученных экспериментальных данных порошки фосфатов кальция были ранжированы в следующий ряд по степени резорбируемости (растворения) в кислой среде:



Следует отметить значительное различие скоростей растворения у чистого и модифицированных ГАП на начальных стадиях растворения (до 1 ч) и, в особенности, высокую начальную скорость растворения карбонатсодержащего ГАП (рис. 5). Это свидетельствует о том, что химическое модифицирование чистого ГАП карбонат- и силикат-ионами приводит к получению более резорбируемых образцов по сравнению с незамещенным ГАП.

Считая адсорбцию протона из раствора на поверхности материала важным элементарным актом процесса растворения, можно попытаться проанализировать полученный ряд растворимости апатитов с точки зрения кислотно-основных свойств поверхности. Если допустить обогащение поверхности частиц соответствующим примесным анионом за счет сегрегации, то наиболее основными поверхностями должны быть поверхности немодифицированного и силилированного ГАП, поскольку константа основности карбонат-аниона меньше таковых для фосфатного и силикатного анионов. Отсюда можно сделать заключение о характере модифицирующего действия анионов.

По-видимому, большое значение имеет деформация ϵ , вносимая анионом в поверхностный слой; она является наибольшей для карбонатсодержащего ГАП среди других изученных материалов. Зависимость удельной скорости растворения от локальной деформации, производимой примесным анионом, $R = f(\epsilon)$ — должна быть возрастающей функцией. Можно с полным основанием трактовать величину ϵ как микроискажения решетки, приводящие, в частности, к дополнительному уширению рентгеновских линий. В этой связи прецизионный рентгенографический анализ материала, позволяющий определить компоненты тензора микродеформаций, может стать интересным априорным методом оценки биоактивности материала по цепочке: микродеформация—скорость растворения—биоактивность.

В растворах искусственной межтканевой жидкости наибольшую «активность» поверхности демонстрирует кремнийсодержащий материал, несмотря на более высокую растворимость карбонатсодержащего ГАП. Высокую поверхностную активность Si-ГАП, как и в случае биоактивных стекол, связывают с образованием на поверхности материала силанольных $-\text{SiOH}$ -групп, активно участвующих в процессе минерализации интерфейса. Такой материал интенсивно обменивается ионами кальция и фосфата с раствором, силанольные группы прочно связывают ионы кальция, способствуя формированию слоя аморфного фосфата кальция на поверхности, расслоение и кристаллизация которого приводит к формированию ажурного слоя, состоящего из частиц карбонатгидроксиапатита размером ~ 10 нм (рис. 6). Различия в толщине такого слоя служат мерой биоактивности материала.

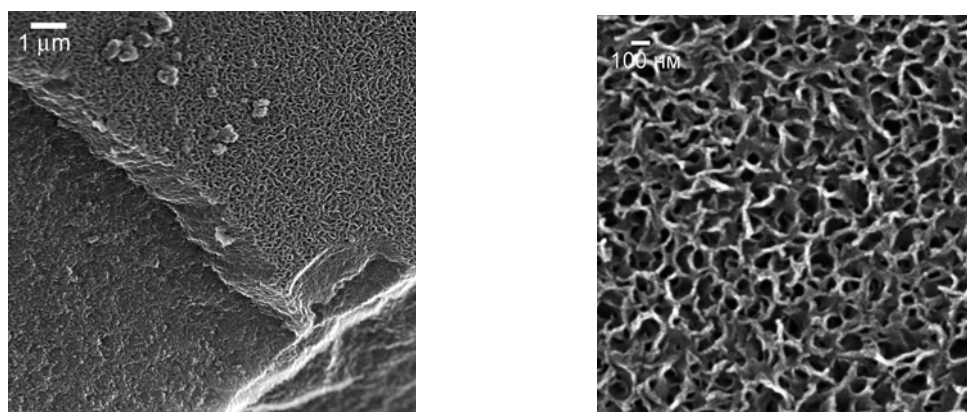


Рис. 6. Микрофотографии образцов ГАП после обработки в растворе искусственной межтканевой жидкости

Области применения материалов на основе фосфатов кальция

Благодаря составу и уникальным физико-химическим характеристикам, материалы на основе фосфатов кальция находят широчайшее использование в медицине в виде керамики, цементов и композитов [2, 99–108]. Их используют при восстановлении небольших дефектов костной и зубной ткани и операциях на позвоночнике, как глазные и ушные имплантаты, в костной пластике при челюстно-лицевых операциях, в виде покрытий металлургических имплантатов и др. Материаловедческому аспекту использования биоматериалов посвящен ряд обширных обзоров [1–16].

Возможно, развитие биотехнологий позволит создавать участки сложных тканей и органов, и тем самым отпадет необходимость в синтетических материалах при решении задач современной медицины. Так, например, уже сегодня сообщается о возможности искусственного получения больших участков человеческой кожи. Однако, основные усилия исследователей в ближайшие годы будут сосредоточены на получении новых гибридных материалов. Создание таких материалов потребует использования новейших достижений в области неорганической химии, биохимии, цитологии, молекулярной биологии и генной инженерии. Уже сейчас отчетливо вырисовываются перспективы новых направлений использования фосфатов кальция в системах направленной доставки лекарственных веществ в качестве пористых керамических носителей для костных клеток, факторов роста, генов и других биоактивных молекул. Вследствие ограниченного объема обзора в нем не затронут весьма актуальный с биолого-медицинской точки зрения аспект химии фосфатов кальция — *предотвращение* образования ФК и исследование процесса их растворения, что очень важно в плане борьбы с патологической кальцификацией тканей, например, на завершающей стадии атеросклероза, в результате образования фосфатных камней в организме [4].

Данный обзор содержит материалы систематических исследований, проводимых на Факультете наук о материалах МГУ и в лаборатории неорганического материаловедения кафедры неорганической химии Химического факультета МГУ в рамках программы поддержки ведущих научных школ России (грант НШ-2033.03.2003). В обзор вошли некоторые результаты работ, выполненных при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (гранты РФФИ № 02-03-33271, № 03-03-42524-з), программы «Университеты России» (грант № УР.06.03.006), грантов МНП МГУ и МКНТ № 1.2.24.

ЛИТЕРАТУРА

- Hench L.L. J. Am. Ceram. Soc., 1998, v. 81, № 7, p. 1705–1728.
- Suchanek W., Yoshimura M. J. Mater. Res., 1998, v. 13, № 1, p. 94–117.
- Doremus R.H. J. Mater. Sci., 1992, v. 27, p. 285–297.
- LeGeros R.Z. Kardiol., 2001, v. 90, Suppl. 3, p. 116–124.
- Vallet-Regi M. J. Chem. Soc., Dalton Trans., 2001, p. 97–108.
- Kokubo T., Kim H.M., Kawashita M. Biomaterials, 2003, v. 24, p. 2161–2175.
- Dorozhkin S.V., Epple M. Angew. Chem. Int. Ed., 2002, v. 41, p. 3130–3146.
- LeGeros R.Z. Clinical orthopedics and related research, 2002, v. 395, p. 81–98.
- Pinchuk N.D., Ivanchenko L.A. Poroshk. Metall, 2003, v.42, № 7-8, p. 357–371.
- Dubok V.A. Ibid., 2000, v. 39, №7-8, p. 381–394.
- Bohner M. Eur. Spine J., 2001, v. 10, p. 114–121.
- DeGroot K. J. Ceram. Soc. Jap., 1991, v. 99, № 10, p. 943–953.
- Orlovskii V.P., Barinov S.M. Russian J. Inorg. Chem., 2001, v. 46, Suppl. 2, p. 129–149.
- Orlovskii V.P., Komlev V.S., Barinov S.M. Inorg. Mater., 2002, v. 38, № 10, p. 973–984.
- Орловский В.П., Суханова Г.Е., Ежова Ж.А., Родичева Г.В. Ж. Всес. хим. об-ва им. Д.И. Менделеева, 1991, т. 36, № 6, с. 683–690.
- Вересов А.Г., Пуляев В.И., Третьяков Ю.Д. Рос. хим. ж. (Ж. Рос. хим. об-ва им. Д.И. Менделеева), 2000, т. 44, № 6, с. 32–46.
- Puleo D.A., Nanci A. Biomaterials, 1999, v. 20, p. 2311–2321.
- Hughes J.M., Rakovan J. In: Phosphates: geochemical, geobiological and materials importance. Reviews in mineralogy and geochemistry. Eds. M.J. Kohn, J. Rakovan, L.M. Hughes, 2002, v. 48, p. 1–12.
- Pan Y., Fleet M. In: Phosphates: geochemical, geobiological and materials importance. Reviews in mineralogy and geochemistry. Eds. M.J. Kohn, J. Rakovan, L.M. Hughes, 2002, v. 48, p. 13–49.
- Elliot J.C. In: Phosphates: geochemical, geobiological and materials importance. Reviews in mineralogy and geochemistry. Eds. M.J. Kohn, J. Rakovan, L.M. Hughes, 2002, v. 48, p. 427–455.
- White T.J., Li Z.D. Acta Cryst. B, 2003, v. 59, p. 1–16.
- Канзава Т. Неорганические фосфатные материалы. Пер. с япон. Киев: Наукова думка, 1998, с. 17–109.
- Barralet J., Best S., Bonfield W. J. Biomed. Mater. Res., 1998, v. 41, p. 79–86.
- Gross K.A., Berndt C. In: Phosphates: geochemical, geobiological and materials importance. Reviews in mineralogy and geochemistry. Eds. M.J. Kohn, J. Rakovan, L.M. Hughes, 2002, v. 48, p. 631–673.
- Родичева Г.В., Орловский В.П., Привалов В.И. и др. Ж. неорг. химии, 2001, т. 46, № 11, с. 1798–1802.
- Manjubala I., Sivakumar M., Najma Nikkath S. J. Mater. Sci., 2001, v. 36, p. 5481–5486.
- Eans E.D., Hailer A.W. Calcif. Tissue Int., 1998, v. 63, p. 250–257.
- Eans E.D., Hailer A.W. Ibid., 2000, v. 66, p. 449–455.
- Morgan H., Wilson R.M., Elliot J.C. e. a. Biomaterials, 2000, v. 21, p. 617–627.
- Pieters I. e. a. Inorg. Chem., 1996, v. 35, p. 5791–5797.
- Cassela A.R., Campos R.C., Garrigues S. e. a. J. Anal. Chem., 2000, v. 367, p. 556–561.
- Gibson I.R., Bonfield W. J. Mater. Sci. Mater. Med., 2002, v. 13, p. 685–693.
- De Mayer E.A.P., Verbeek R.M.H., Pieters I.Y. J. Crystal Growth., 1996, v. 169, p. 539–547.
- Brown P.W. J. Am. Ceram. Soc., 1992, v. 75, № 1, p. 17–22.
- Martin R.I., Brown P.W. Ibid., 1997, v. 80, № 5, p. 1263–1266.
- Везер В. Фосфор и его соединения. М.: Издательство научной литературы, 1962, с. 394–411.
- Fernandez E., Gil F.J., Ginebra M.P. e. a. J. Mater. Sci. Mater. Med., 1999, v. 10, p. 169–176.
- Onuma K., Ito A. Chem. Mater., 1998, v. 10, p. 3346–3351.
- Yin X., Scott M.J. J. Chem. Phys., 2003, v. 118, № 8, p. 3717–3723.
- Abbona F., Baronet A. J. Crystal Growth., 1996, v. 165, p. 98–105.
- Christoffersen J., Christoffersen M.R., Kibalczyk W., Andersen F.A. Ibid., 1989, v. 94, p. 767–777.
- Christoffersen M.R., Christoffersen J., Kibalczyk W. Ibid., 1990, v. 106, p. 349–354.

43. Kibalczyk W., Christoffersen J., Christoffersen M.R. e. a. *Ibid.*, 1990, v. 106, p. 355–366.
44. Ito A., Kanzaki N., Onuma K. e. a. *J. Phys. Chem. B*, 2000, v. 104, p. 4189–4194.
45. Tadic D., Peters F., Eppe M. *Biomaterials*, 2002, v. 23, p. 2553–2559.
46. Tadic D., Veresov A., Putlayev V., Eppe M. *Mat.-wiss. und Werkstofftech.*, 2003, Bd.34, № 12, S. 1048–1051.
47. Соин А.В., Путьяев В.И., Вересов А.Г. *Вестник ВГТУ, сер. Материаловедение*, 2002, вып. 1.12, с. 36–40.
48. Jilavenkatessa A., Condrate R.A. *J. Mater. Sci.*, 1998, v. 33, p. 4111–4119.
49. Tkalec E., Sauer M., Nonninger R., Schmidt H. *Ibid.*, 2001, v. 36, p. 5253–5263.
50. Liu D.M., Troczynski T., Tseng W.J. *Biomaterials*, 2001, v. 22, p. 1721–1730.
51. Liu D.M., Yang Q., Troczynski T., Tseng W.J. *Ibid.*, 2002, v. 23, p. 1679–1687.
52. Hsieh M.F., Perng L.H., Chin T.Sh., Perng H.G. *Ibid.*, 2001, v. 22, p. 2601–2607.
53. Орловский В.П., Родичева Г.В., Ежова Ж.А. и др. *Ж. неорг. химии*, 1992, т. 37, вып. 4, с. 881–883.
54. Lazic S. *J. Crystal Growth*, 1995, v. 147, p.147–154.
55. Liu C., Huang Y., Shen W., Cui J. *Biomaterials*, 2001, v. 22, p. 301–306.
56. Bouyer E., Gitzhofer F., Boulos M.I. *J. Mater. Sci. Mater. Med.*, 2000, v. 11, p. 523–531.
57. Rodriguez-Lorenzo L.M., Vallet-Regi M. *Chem. Mater.*, 2000, v. 12, p. 2460–2465.
58. Liu Y., Sethuraman G. *J. Colloid Interface Sci.*, 1997, v. 186, p. 102–109.
59. Heughebaert J.C. *Ibid.*, 1990, v.135, p. 20–32.
60. Chander S., Fuerstenau D.W. *Ibid.*, 1979, v. 70, № 3, p. 506–516.
61. Kivrak N., Tas A. *J. Am. Ceram. Soc.*, 1998, v. 81, № 9, p. 2245–2252.
62. Slosarczyk A. e. a. *Ibid.*, 1996, v. 79, № 10, p. 2539–2544.
63. Кибальчиц В., Комаров В. Ж. *неорган. химии*, 1980, т. 25, № 2, с. 565–567.
64. Melikhov I., Dorozhkin S., Nikolaev A. *Russ. J. Phys. Chem.*, 1990, v. 64, p. 1746.
65. Suchanek W., Yashimura M. *J. Mater. Res.*, 1995, v. 10, № 3, p. 521–529.
66. Mortier A., Lemaitre J. *J. Solid State Chem.*, 1989, v. 78, p. 215–219.
67. Yoshimura M., Suda H. *Hydroxyapatite and related materials*. Eds. P.W. Brown, B. Constantz. CRC Press Inc., 1994, p. 45–72.
68. Brown P.W., Martin R.I. *Calcif. Tissue Int.*, 1997, v. 60, p. 538–546.
69. TenHuisen K.S., Brown P.W. *J. Biomed. Mater. Res.*, 1997, v. 36, p. 233–241.
70. Kim S.R., Lee J.H., Kim Y.T. e. a. *Biomaterials*, 2003, v. 24, p. 1389–1398.
71. Gibson I.R., Best S.M., Bonfield W. *J. Biomed. Mater. Res.*, 1999, v. 44, p. 422.
72. Patel N., Best S.M., Bonfield W. e. a. *J. Mater. Sci. Mater. Med.*, 2002, v. 13, p. 1199–1206.
73. Sayer M., Stratilatov A.D., Reid J. e. a. *Biomaterials*, 2003, v. 24, p. 369–382.
74. Лазоряк Б.И., Голубев В.Н., Азиев П.Г. *Кристаллография*, 1988, т. 33, вып. 5, с. 1113–1121.
75. Arcos D., Rodriguez-Carvajal J., Vallet-Regi M. *Chem. Mater.*, 2004, v. 16, p. 2300–2308.
76. Plokhikh N.V., Soin A.V., Kuznetsov A.V., Veresov A.G., Putlayev V.I., Tret'yakov Yu.D. *Mendeleev Commun.*, 2004, v. 14, № 4, p. 178–179.
77. Саркисов П.Д., Михайленко Н.Ю., Хавлава В.М. *Стекло и керамика*, 1993, № 9–10, с. 5–11.
78. Yang X., Wang Z. *J. Mater. Chem.*, 1998, v. 8, № 10, p. 2233–2237.
79. Brown P.W., Martin R.I. *J. Phys. Chem. B.*, 1999, v. 103, p. 1671–1675.
80. Brown P.W., Fulmer M. *J. Am. Ceram. Soc.*, 1991, v. 74, № 5, p. 934–940.
81. Brown P.W., Hocker N., Hoyle S. *Ibid.*, 1991, v. 74, № 8, p. 1848–1854.
82. Fulmer M., Brown P.W. *J. Mater. Res.*, 1993, v. 8, № 7, p. 1687–1993.
83. Martin R.I., Brown P.W. *J. Biomed. Mater. Res.*, 1997, v. 35, p. 299–308.
84. Graham S., Brown P.W. *J. Crystal Growth*, 1996, v. 165, p. 106–115.
85. Kumar M., Xie J., Chittur K., Riley C. *Biomaterials*, 1999, v. 20, p. 1389–1399.
86. Yubao L., Xingdong Z., de Groot K. *Ibid.*, 1997, v. 18, № 10, p. 737–741.
87. Ginebra M., Ferdinand E., Driessed C.M., Planell J.A. *J. Am. Ceram. Soc.*, 1999, v. 82, № 10, p. 2808–2812.
88. TenHuisen K.S., Brown P.W. *Biomaterials*, 1998, v. 19, p. 2209–2217.
89. TenHuisen K.S., Brown P.W. *J. Am. Ceram. Soc.*, 1999, v. 82, № 10, p. 2813–2818.
90. Lin F.H., Liao Ch.J., Chen K.Sh. e. a. *Biomaterials*, 2001, v. 22, p. 2981–2992.
91. Bigi A., Boanini E., Botter R. e. a. *Ibid.*, 2002, v. 23, p. 1849–1854.
92. Kokubo T., Yoshihara S., Nishimura N. e. a. *J. Am. Ceram. Soc.*, 1991, v. 74, № 7, p. 1739–1741.
93. Bermudez O., Boltong M.G., Driessens F.C.M., Planell J.A. *J. Mater. Sci. Mater. Med.*, 1994, v. 5, p. 67–71.
94. Bermudez O., Boltong M.G., Driessens F.C.M., Planell J.A. *Ibid.*, 1994, v. 5, p. 160–163.
95. Bermudez O., Boltong M.G., Driessens F.C.M., Planell J.A. *Ibid.*, 1993, v. 4, p. 389–393.
96. Driessens F.C.M., Boltong M.G., Bermudez O., Planell J.A. *Ibid.*, 1993, v. 4, p. 503–508.
97. Driessens F.C.M., Boltong M.G., Bermudez O. e. a. *Ibid.*, 1994, v. 5, p. 164–170.
98. Sinitsina O., Veresov A., Putlayev V. e. a. *Mendeleev Commun.*, 2004, v. 14, № 4, p. 179–180.
99. Fabbri M., Celotti G.C., Ravaglioli A. *Biomaterials*, 1994, v. 15, № 15, p. 474–477.
100. Fabbri M., Celotti G.C., Ravaglioli A. *Ibid.*, 1995, v. 16, № 15, p. 225–228.
101. Zyman Z.Z. *J. Biomed. Mater. Res.*, 1991, v. 46, p. 135–140.
102. Klein C.P.A.T., Driessen A.A., de Groot K., van den Hoof A. *Ibid.*, 1983, v. 17, p. 769–784.
103. Wen H.B., van den Brink J., de Wijn J.R. e. a. *J. Crystal Growth*, 1998, v. 186, p. 616–623.
104. Bakos D., Soldan M., Hernandez-Fuents I. *Biomaterials*, 1999, v. 20, p. 191–195.
105. Yaylaoglu M.B., Korkusur P., Ors U. e. a. *Ibid.*, 1999, v. 20, p. 711–719.
106. Guild F.J., Bonfield W. *J. Mater. Sci. Mater. Med.*, 1998, v. 9, p. 497–502.
107. TenHuisen K.S., Martin R.I., Klimkiewicz M., Brown P.W. *J. Biomed. Mater. Res.*, 1995, v. 29, p. 803–810.
108. Hirota K., Nishihara K., Tanaka H. *Biomed. Mater. Eng.*, 1993, v. 3, № 3, p. 147–151.