

УДК 666.3-127; 546.41

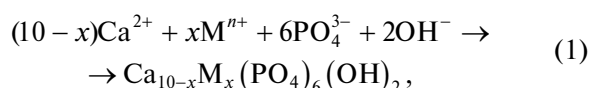
ЦИНК- И СЕРЕБРОСОДЕРЖАЩИЕ ГИДРОКСИАПАТИТЫ:  
СИНТЕЗ И СВОЙСТВА© 2012 г. И. В. Фадеева, Н. В. Бакунова, В. С. Комлев, Л. Медвецкий,  
А. С. Фомин, А. Н. Гурин, член-корреспондент РАН С. М. Барин

Поступило 07.10.2011 г.

Гидроксиапатит (ГА,  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ ) – аналог минеральной компоненты костной ткани – широко используют в медицине в качестве материала для замещения костной ткани [1–3]. Он биосовместим со средой организма человека, остеокондуктивен и является идеальным инертным носителем для клеточных культур. Для придания ГА специфических свойств можно использовать химическое модифицирование, в частности анионное и катионное замещение кальция на цинк и серебро. Особый интерес представляют цинк- и сереброзамещенные ГА. Выбор именно этих ионов связан с их биологической ролью в организме. Так, ионы цинка необходимы для синтеза коллагена и формирования костей в организме, дифференцировки клеток, функционирования различных ферментов и др. [4]. Серебро является мощным иммуномодулятором, под влиянием ионов серебра в организме повышается количество иммуноглобулинов. Серебро при введении в организм концентрируется в очагах воспаления, опухолях, печени, почках, коже [5]. Известна также антибактериальная активность Zn- и Ag-содержащих ГА [6]. Детальных исследований влияния такого замещения на характеристики продукта синтеза проведено не было. Настоящая работа направлена на изучение морфологии, размера частиц и некоторых свойств Zn- и Ag-содержащих ГА, полученных методом осаждения из водных растворов.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Синтез замещенных ГА проводили осаждением из водных растворов при 20°C согласно реакции



где  $\text{M}^{n+} = \text{Ag}^+, \text{Zn}^{2+}$ ;  $0 < x < 0.02$ .

Рассчитанное количество растворов нитрата кальция и нитрата цинка или серебра концентрации 1 моль/л (так, что общий объем смеси солей составлял 200 мл) смешивали с 200 мл концентрированного водного раствора аммиака. Далее по каплям добавляли 200 мл  $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$  в течение 10 мин. Синтез проводили в течение 2 ч и оставляли на сутки для старения в маточном растворе. Значение pH среды поддерживали выше 10.5. Полученные порошки сушили при 120°C, просеивали через сито 60 мкм, измельчали в этаноле, прокачивали при 700°C в течение 1 ч.

Образцы для dilatометрических исследований изготавливали методом двухстороннего одноосного прессования в форме балочек размером 40 × 4 × 4 мм. Образцы для биологических исследований получали этим же методом в виде цилиндров диаметром 12 мм и высотой 3 мм.

Материалы исследовали методами рентгенофазового анализа (РФА, Shimadzu XRD-6000), сканирующей электронной микроскопии (СЭМ, LEO 1420 Carl Zeiss), просвечивающей электронной микроскопии (ПЭМ, TESLA 500), ИК-спектроскопии (Nikolet Avatar 330 FT-IR). Термический анализ (ТГА и ДТА) проводили на приборе синхронного термического анализа STA 409 Luxx в температурном диапазоне 20–1200°C при скорости нагревания 10 град/мин. Площадь удельной поверхности ( $S_{\text{уд}}$ ) порошков определяли методом низкотемпературной адсорбции азота по методу Брунауэра–Эммета–Теллера (БЭТ) на приборе Tristar Micromeritics. Усадку образцов в процессе термической обработки изучали с помощью dilatометра марки DI 24 Adamel Lhomargy с постоянной скоростью нагревания 10 град/мин.

Биологическую активность серебро- и цинкзамещенных ГА с замещением при  $x = 0.01$  изучали на штамме E. coli. Использовали среду “Хилтон Мюллер”, которая представляет собой стандартную питательную среду, соответствующую нормам ВОЗ для определения уровня устойчивости

*Институт металлургии и материаловедения*

*им. А.А. Байкова*

*Российской Академии наук, Москва*

*Институт исследования материалов*

*Словацкой академии наук, Кошице, Словацкая Республика*

*Центральный научно-исследовательский институт*

*стоматологии и челюстно-лицевой хирургии,*

*Москва*

*E. coli*. Инокулят кишечной палочки приготовлен из 18–20-часовой агаровой культуры. Для стандартизации суспензии использовали спектрофотометр Bectron Dickinson. Оценка результатов произведена через 18–20 ч после инкубации исследуемых фрагментов в чашках Петри в термостате при 37°C. Учет результатов проводили по диаметру зоны ингибирования роста.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно РФА, все синтезированные порошки – однофазные соединения с апатитовой структурой. Данные по  $S_{уд}$  и рассчитанные из них значения среднего размера частиц порошков замещенных ГА представлены в табл. 1.

Значения  $S_{уд}$  цинкзамещенных ГА существенно ниже по сравнению со значениями сереброзамещенных ГА. Уменьшение  $S_{уд}$  при увеличении содержания замещающего иона (цинка или серебра) в данном случае связано с увеличением степени агрегированности частиц. Частицы меньшего размера, как известно, имеют больший радиус кривизны поверхности и, следовательно, большую активность и степень агрегированности [7]. С увеличением количества замещающего иона (цинка или серебра) в структуре апатита происходит увеличение размеров частиц. По данным ПЭМ и СЭМ, размер частиц цинкзамещенных ГА – 50–60 нм – в 2–3 раза меньше по сравнению с таковым сереброзамещенных соединений. Форма частиц сереброзамещенных ГА близка к сферической, а частиц цинкзамещенных ГА – вытянутая, стержневидная (рис. 1 и 2).

На рис. 3 приведены ИК-спектры синтезированных замещенных ГА. Узкие полосы при 3642 и 3566  $\text{см}^{-1}$  соответствуют колебаниям гидроксильных групп, входящих в состав сереброзамещенного и цинкзамещенного соединений соответственно. Широкие полосы в области 2900–3600  $\text{см}^{-1}$  относят к деформационным колебаниям молекул воды, а при 2345 и 2339  $\text{см}^{-1}$  – к деформационным колебаниям карбонатных групп, абсорбированных из углекислого газа воздуха. Полосы поглощения карбонатных групп присутствуют также в области 1300–1660  $\text{см}^{-1}$  [8].

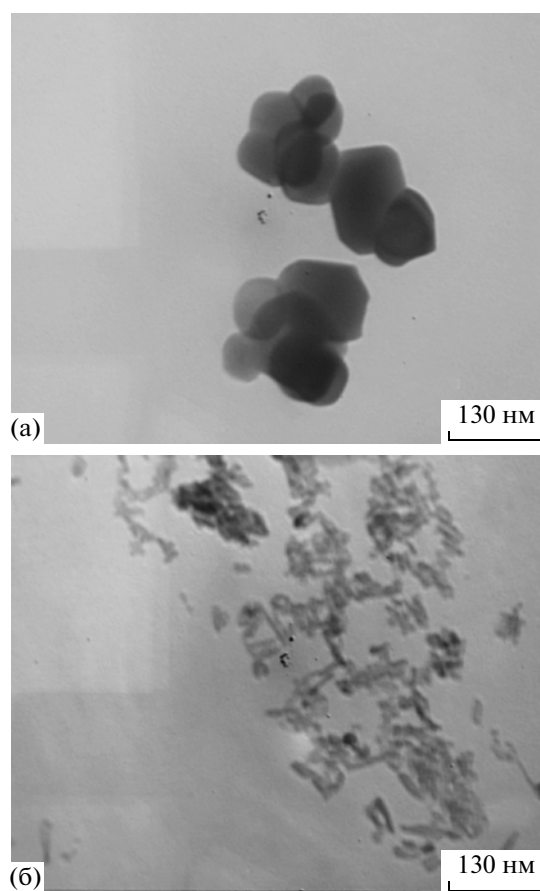
Результаты ИК-спектроскопических исследований о включении карбонат-ионов в структуру обоих соединений подтверждаются данными масс-спектров газообразных продуктов разложения замещенных ГА: для цинкзамещенных и сереброзамещенных ГА наблюдаются пики фрагментов соединений с массой 44, соответствующие выделению углекислого газа.

По данным дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), при нагревании сереброзамещенных соединений при температуре ~100°C наблюдается эндотермический эффект, вызван-

**Таблица 1.** Параметры порошков замещенных гидроксипапатитов

Степень замещения $x$	$S_{уд}$ , $\text{м}^2/\text{г}$	Средний размер частиц, нм
<b>Zn-замещенный ГА</b>		
0.005	31.8	59.7
0.01	31.1	61.2
0.015	22.4	84.8
<b>Ag-замещенный ГА</b>		
0.005	64.3	29.6
0.01	85.9	22.1
0.02	63.9	29.6

ный удалением кристаллизационной воды. При температурах 400–450°C также происходит выделение воды, связанной более прочными связями, и углекислого газа. Результаты ДСК подтверждаются данными масс-спектроскопии газообразных продуктов разложения. Поведение цинкзамещенных



**Рис. 1.** Данные ПЭМ Ag-замещенного (а) и Zn-замещенного (б) ГА со степенью замещения кальция на серебро и цинк 0.01.

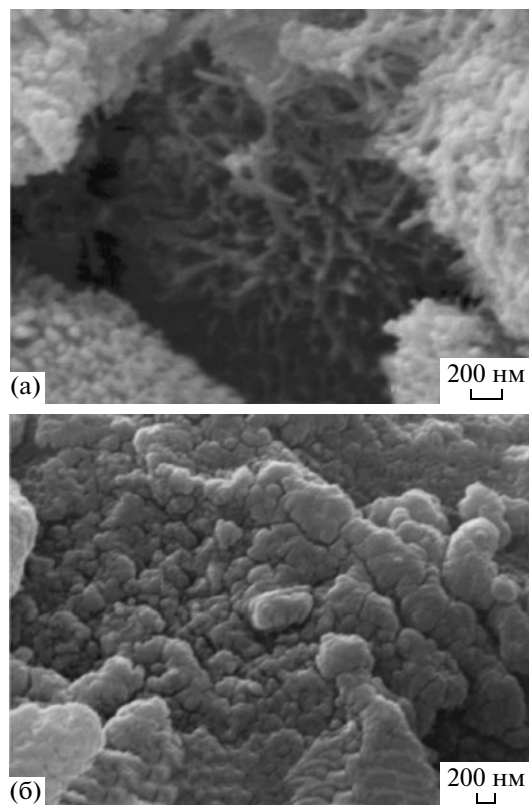


Рис. 2. Данные СЭМ Ag-замещенного (а) и Zn-замещенного (б) ГА со степенью замещения кальция на серебро и цинк 0.01.

соединений при нагревании отличается от поведения сереброзамещенных: интенсивный экзотермический эффект в области 230–270°C, по данным масс-спектрологии, связан с одновременным выделением воды и углекислого газа. Вероятно, в данном случае происходит изменение внутренней структуры соединений, сопровождающееся экзотермическим эффектом.

Относительно большая устойчивость сереброзамещенных ГА по сравнению с цинкзамещенными ГА связана, вероятно, с различием их структур. Радиусы ионов цинка, кальция и серебра равны

Таблица 2. Диаметр (в мм) зоны ингибирования роста *E. coli*

Цвет зон ингибирования роста	Ag-замещенные ГА	Zn-замещенные ГА
Прозрачный	20	30
Светлый	30	46
Темный	—	60

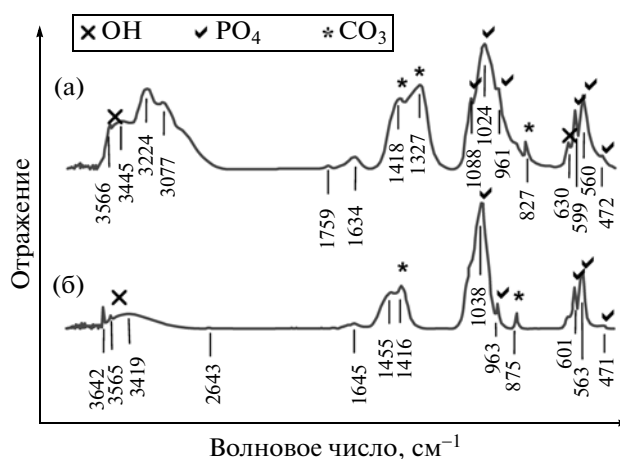


Рис. 3. ИК-спектры Ag-замещенного (а) и Zn-замещенного (б) ГА со степенью замещения кальция на серебро и цинк 0.01.

соответственно 0.083, 0.104 и 0.113 Å [1]. Разность радиусов ионов серебра и кальция вдвое меньше по сравнению с разностью радиусов ионов кальция и цинка. Поэтому в цинкзамещенных ГА возникают существенно большие напряжения и искажения структуры, что приводит к уменьшению термической устойчивости.

Поведение при обжиге замещенных ГА различно: интервал интенсивного спекания керамики на основе цинкзамещенных ГА – 530–1150°C, для сереброзамещенных гидроксиапатитов – 400–1150°C. Относительная усадка при 1150°C составляет 17% для цинкзамещенных и 19% для сереброзамещенных ГА.

Результаты исследований биологической активности по отношению к штамму *E. coli* приведены в табл. 2. Наибольший диаметр светлого кольца наблюдается для цинкзамещенного ГА, что свидетельствует о существенно большей биологической (бактерицидной) активности последнего по сравнению с сереброзамещенным ГА.

Таким образом, осаждением из водных растворов синтезированы порошки серебро- и цинксо-держащих гидроксиапатитов со степенью катионного замещения до 0.2%. Частичное замещение кальция на цинк и серебро в гидроксиапатите приводит к уменьшению размера частиц. Частицы цинксо-держащих ГА имеют пластинчатую морфологию, серебро-содержащих – равноосную форму. Поведение этих материалов при обжиге различно. Биологическая активность цинкзамещенного ГА по отношению к штамму *E. coli* в 2 раза превосходит биологическую активность сереброзамещенного ГА.

Полученные порошки серебро- и цинксо-держащих гидроксиапатитов могут использоваться в качестве компонентов кальцийфосфатных цементов.

Работа выполнена при поддержке Минобрнауки (госконтракт 16.512.12.2011 “Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России на 2007–2013 годы”) и Президиума РАН (программа П21).

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Баринов С.М., Комлев В.С.* Биокерамика на основе фосфатов кальция. М.: Наука, 2005. 204 с.
2. *Каназав Т.* Неорганические фосфатные материалы. Киев: Наук. думка, 1998. С. 17–109.
3. *Орловский В.П., Суханова Г.Е., Ежова Ж.А., Родичева Г.В.* // ЖВХО им. Д.И. Менделеева. 1991. Т. 36. № 6. С. 683–689.
4. *Cuneyt Tas A., Bhaduri S.B., Jalota S.* // Mater. Sci. Eng. C. 2007. V. 27. P. 394–401.
5. *Скальный А.В.* Биоэлементы в медицине. М.: Оникс 21 век, 2004. 272 с.
6. *Kim T.N., Feng Q.L., Kim J.Q., et al.* // J. Mater. Sci. Mater. Med. 1998. V. 9. P. 129–134.
7. *Bertoni E., Bigi A., Falini G., et al.* // J. Mater. Chem. 1999. V. 9. P. 779–782.
8. *Rau J.V., Nunziante Cesaro S., Ferro D., et al.* // J. Biomed. Mater. Res. Pt. B: Appl. Biomater. 2004. V. 71B. № 2. P. 441–447.