

СИНТЕЗ И СВОЙСТВА  
НЕОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

УДК 546.05:548.5

СИНТЕЗ КОМПОЗИЦИОННОГО МАТЕРИАЛА НА ОСНОВЕ СМЕСИ  
ФОСФАТОВ КАЛЬЦИЯ И АЛЬГИНАТ-ХИТОЗАНОВОГО  
ПОЛИЭЛЕКТРОЛИТНОГО КОМПЛЕКСА

© 2020 г. А. А. Цыганова<sup>а</sup>, \*, О. А. Голованова<sup>а</sup>, А. Н. Еловский<sup>а</sup>

<sup>а</sup>Омский государственный университет им. Ф. М. Достоевского, пр-т Мира, 55-А, Омск, 644077 Россия

\*e-mail: a.a.tsyganova1993@yandex.ru

Поступила в редакцию 23.12.2019 г.

После доработки 18.02.2020 г.

Принята к публикации 27.02.2020 г.

Получены композиционные материалы на основе смеси фосфатов кальция и альгинат-хитозанового полиэлектrolитного комплекса (ПЭК), свойства которых можно корректировать варьированием соотношения наполнитель/матрица и температуры сушки, что позволяет рассматривать применение данных материалов в ортопедии и травматологии как допустимое. Изучен состав, морфология полученных образцов и их динамическое растворение. Установлено, что внедрение порошкового материала в матрицу ПЭК не изменяет его состав, но увеличивает скорость его резорбции. Подобраны оптимальные условия синтеза композиционного материала: соотношение наполнитель/матрица, температура и продолжительность сушки.

*Ключевые слова:* композиционный материал, смесь фосфатов кальция, полиэлектrolитный комплекс, динамическое растворение

DOI: 10.31857/S0044457X20070223

ВВЕДЕНИЕ

Одним из важнейших направлений регенеративной медицины является поиск и разработка новых материалов. Синтез композитов на основе фосфатов кальция, содержащих неорганическое вещество в матрице органического полимера, активно развивается учеными с целью их использования в ортопедии и травматологии для восстановления поврежденных или утраченных участков костей человека [1–3]. Кроме того, данные композиты могут применяться в качестве биологически активного слоя имплантатов, выполненных из нержавеющей стали, хром-кобальтовых сплавов, титана и т.д. [4].

В настоящее время интерес вызывают природные полимеры животного и растительного происхождения, в частности полисахариды (пектин, альгинат, хитозан, гликоген). Широкое применение этих полимеров связано с их биологическими свойствами – биосовместимостью, противовоспалительным действием, низкой токсичностью [5, 6]. Наиболее перспективными из них являются альгинат натрия и хитозан [7–10]. Альгинат натрия – ионогенный полисахарид, получаемый в результате щелочной экстракции бурых водорослей. Благодаря таким свойствам, как водорастворимость, высокая загущающая способность и нетоксичность этот полимер нашел широкое при-

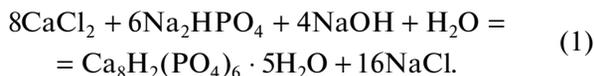
менением в медицине, пищевой, косметической, текстильной, бумажной и других отраслях промышленности [11]. Особый интерес к альгинату натрия обусловлен его способностью формировать гидрогели в водных растворах при добавлении бивалентных металлов, что позволяет разрабатывать новые материалы различного назначения [12]. Хитозан – дезацетилированное производное хитина, второй по распространенности природный полимер после целлюлозы [7, 13]. Хитозан обладает иммунологическими и противоопухолевыми свойствами, высокой биосовместимостью, а также антитромботическими и кровоостанавливающими свойствами [5]. В последние годы особый интерес исследователей уделяется новому классу биополимеров – полиэлектrolитным комплексам (ПЭК) разноименно заряженных полисахаридов. Часто ПЭК обладают физико-химическими и биологическими свойствами, отличными от свойств исходных полимеров. Согласно литературным данным, образование альгинат-хитозанового комплекса осуществляется за счет электростатических взаимодействий между карбоксильными группами альгината и аминогруппами хитозана, а также за счет дисперсионных взаимодействий и водородных связей, возникающих между отдельными макромолекулами [14–16]. Водорастворимые альгинат-хитозановые ком-

плексы находят применение как стабилизаторы в пищевой промышленности, матрицы для лекарственных препаратов и основа получения высокотехнологичного льда для охлаждения гидробионтов [17–19]. Известно, что данный комплекс биосовместим, нетоксичен и легко подвергается биодegradации, следовательно, в сочетании с фосфатным наполнителем [20] он может быть перспективным материалом для остеопластики.

Целью настоящей работы является получение композиционного материала на основе ПЭК и смеси фосфатов кальция (ФК), описание его физико-химических свойств, а также установление возможности использования в медицинских целях.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

На основе литературных данных [21, 22] был выбран способ синтеза смеси фосфатов кальция [23] путем осаждения из водного раствора. Осаждение проводили при температуре 40°C, pH 6.5 с введением добавки ионов магния в концентрации 12.5 ммоль/л. Эта добавка позволяет получать многофазные порошки фосфатов кальция, которые в перспективе могут оказаться более приживаемыми и биологически активными [24], чем в настоящее время. В основе данного способа лежит следующая химическая реакция:



Смешивание растворов проводили при охлаждении до 0–5°C. После вызревания осадка под маточным раствором в течение 48 ч твердую фазу отделяли от раствора фильтрованием, высушивали при температуре ~80°C до полного удаления химически несвязанной воды, взвешивали и исследовали с применением группы физико-химических методов.

Для получения композиционного материала в качестве биополимера использовали альгинат-хитозановый ПЭК. Готовили смесь 1 : 1 – 2%-ной водной суспензии альгината натрия и 2%-ного раствора хитозана в 0.5%-ной уксусной кислоте. В суспензию вводили порошок (смесь фосфатов кальция) в количестве 10, 30, 50 мас. % и интенсивно перемешивали. Вспенивание осуществляли с помощью магнитной мешалки. Пену помещали в тигель и высушивали при температуре 25 или 200°C.

Фазовый состав полученных образцов исследовали с помощью РФА (дифрактометр D8 Advance фирмы Bruker). Съемку рентгеновской дифрактограммы выполняли на порошковом рентгеновском дифрактометре D8 Advance фирмы Bruker в  $\text{CuK}\alpha$ -излучении (длина волны 0.15406 нм) с использованием позиционно-чувствительного

детектора Lynxeye. Область сканирования 5°–80°. Идентификацию пиков на дифрактограммах проводили с помощью картотеки JCPDS (гидроксилалатит (ГА) – JCPDS 09-0432, брусит – JCPDS 72-0713, октакальций фосфат (ОКФ) – JCPDS 26-1056) и программных пакетов DifWin 4.0 и Crystallographica Search-Match. Содержание присутствующих фаз в образцах определяли по методу корундовых чисел (метод Чанга, программа Crystallographica Search-Match).

ИК-спектры получали на спектрофотометре ФСМ 2202 (Инфраспек, Россия). В ходе исследования образец в виде порошка смешивали с KBr, насыпали в германиевую кювету и прессовали. Регистрацию спектров проводили с разрешением 4  $\text{см}^{-1}$ , общее число сканирований – 50. Запись спектра исследуемых образцов проводили в области от 400 до 4000  $\text{см}^{-1}$ . Обработку данных осуществляли с использованием программы Origin Pro 8.0. Предел обнаружения составлял 5%.

Измерение удельной поверхности образцов по методу БЭТ ( $S_{\text{БЭТ-N}_2}$ ) проводили на адсорбционном приборе “Сорбтометр” по адсорбции стандартного газа азота при 77.4 К по одной точке изотермы адсорбции азота в токе гелия (относительное давление паров азота  $p/p_0 = 0.075$ ) в течение 3 ч. Диапазон измерения удельной поверхности от 0.5 до 999  $\text{м}^2/\text{г}$ . Предел допускаемой относительной погрешности измерений удельной поверхности в режиме многократного измерения <5%.

Изучение морфологии и определение формы частиц твердых фаз проводили методом оптической микроскопии с помощью микроскопа серии XSP-140. В качестве материала для исследования использовали осадок фосфатов кальция с добавкой ПЭК. Пробы тонким слоем наносили на часовое стекло и изучали материал под микроскопом. Расчет размеров кристаллов проводили с помощью программы Tour View.

Измерения динамической вязкости осуществляли при помощи ротационного вискозиметра серии SMART (Fungilab).

Исследование резорбции полученных образцов проводили путем их динамического растворения при постоянном перемешивании в растворе 0.9%-ного хлорида натрия (pH 7.0), ацетатном буфере (pH 4.75) и растворе соляной кислоты (pH 1.0) при температуре 22°C. Через определенные промежутки времени (0–90 мин) с помощью прямой потенциометрии фиксировали значение кислотности среды и показателя концентрации ионов кальция в растворе. Кинетические кривые были обработаны в соответствии с предложенными в работах [23, 25] алгоритмами. Математическую обработку всех данных осуществляли с использованием статистических программ Statistica 10 из статистического пакета StatSoft и Static2.

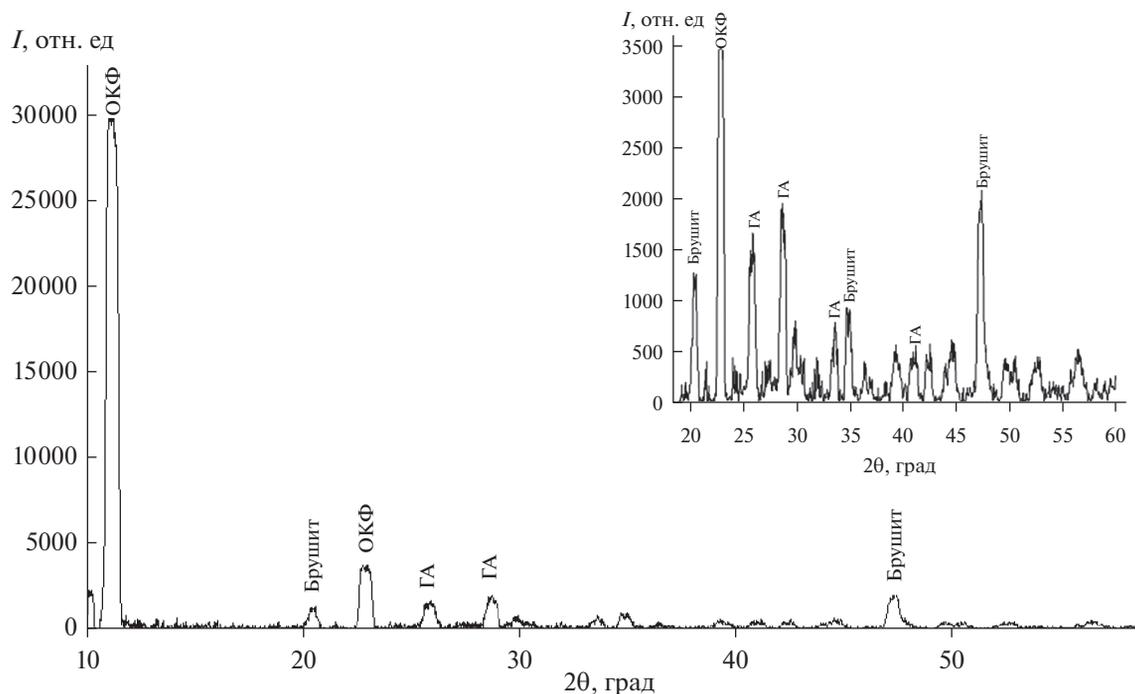


Рис. 1. Дифрактограмма смеси фосфатов кальция.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При синтезе смеси фосфатов кальция методом РФА установлено, что полученный осадок представлен фазами октакальций фосфата, брушита и гидроксилапатита (рис. 1), основным интенсивным линиям которых соответствуют углы  $2\theta$ : ОКФ –  $11.4^\circ$ ,  $22.8^\circ$ ; ГА –  $25.9^\circ$ ,  $29.6^\circ$ ,  $31.8^\circ$ ; брушит –  $20.4^\circ$ ,  $47.3^\circ$ ,  $35.2^\circ$ . ИК-спектр полученного образца содержит полосы, характерные для фосфатных групп (рис. 2): валентные асимметричные колебания при  $1024$  и  $1154$   $\text{см}^{-1}$ , характерные для связей O–P–O, а также пики при  $530$  и  $574$   $\text{см}^{-1}$ , соответствующие колебаниям в  $\text{PO}_4^{3-}$ . Из результатов оптической микроскопии (рис. 3) следует, что образующиеся кристаллы имеют морфологию “розеток”, состоящих из пластинчатых кристаллов, характерных для ОКФ, кристаллов моноклинной структуры, характерной для брушита, и кристаллов гексагональной сингонии, характерной для ГА, с размерами кристаллитов: ОКФ –  $2.96$ , брушит –  $2.45$ , ГА –  $2.15$  нм.

По результатам РФА получено, что внедрение порошкового материала в матрицу ПЭК не изменяет его состав вне зависимости от соотношения наполнитель/матрица. Например, композит с соотношением 50/50 представлен смесью фаз ОКФ, брушита и ГА, основным интенсивным линиям которых соответствуют углы  $2\theta$  (рис. 4): ОКФ –  $23.4^\circ$ ; ГА –  $29.6^\circ$ ,  $33.6^\circ$ ; брушита –  $11.6^\circ$ ,  $20.8^\circ$ .

Методом ИК-спектроскопии установлено, что композиционные материалы на основе ПЭК содержат полосы, характерные для фосфатов кальция и

альгината натрия. На рис. 5 представлены валентные колебания, характерные для группы  $>\text{C}=\text{O}$ , при  $1240$   $\text{см}^{-1}$ , колебания СН-группы при  $2490$   $\text{см}^{-1}$ , валентные асимметричные колебания при  $1024$  и  $1154$   $\text{см}^{-1}$ , характерные для связей O–P–O, а также пики при  $530$ ,  $574$   $\text{см}^{-1}$ , соответствующие колебаниям в  $\text{PO}_4^{3-}$ .

Из литературных данных известно, что альгинат натрия подвергается значительному структурному изменению в присутствии ионов кальция, которые замещают ионы натрия и сшивают полимер-

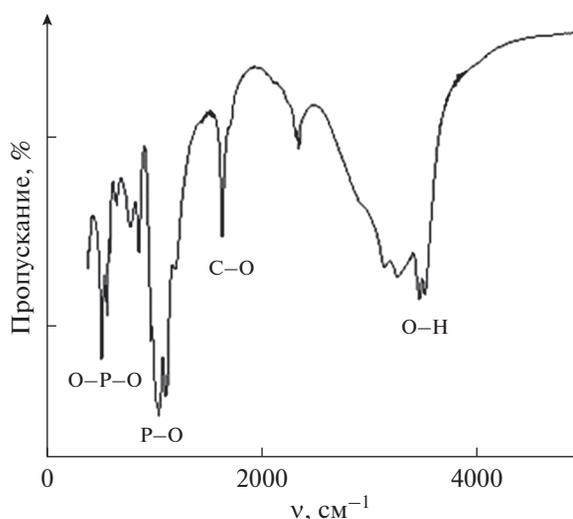


Рис. 2. ИК-спектр смеси фосфатов кальция.

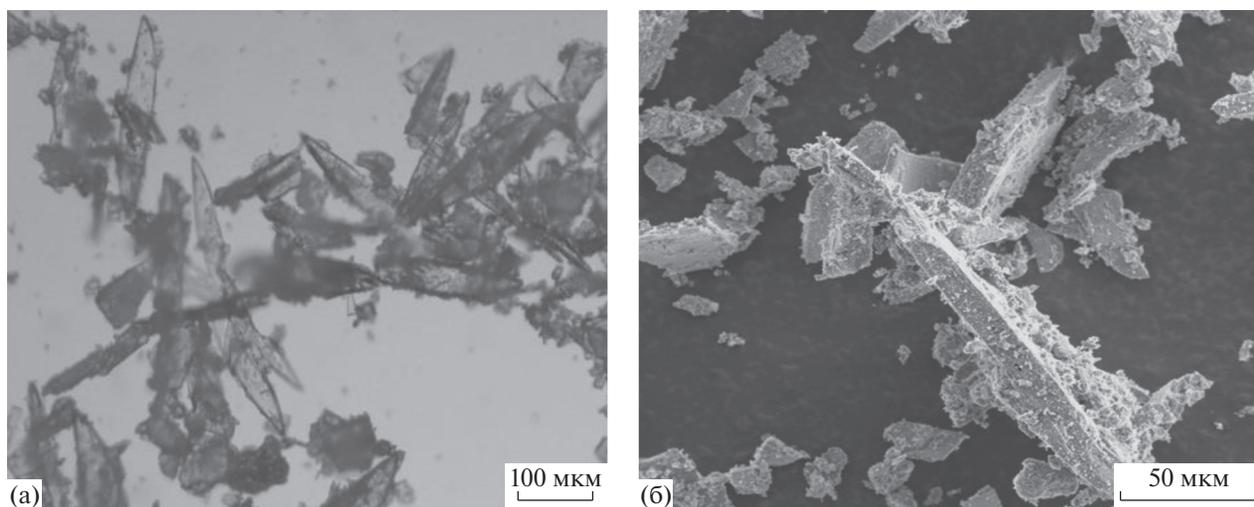


Рис. 3. Вид частиц смеси фосфатов кальция.

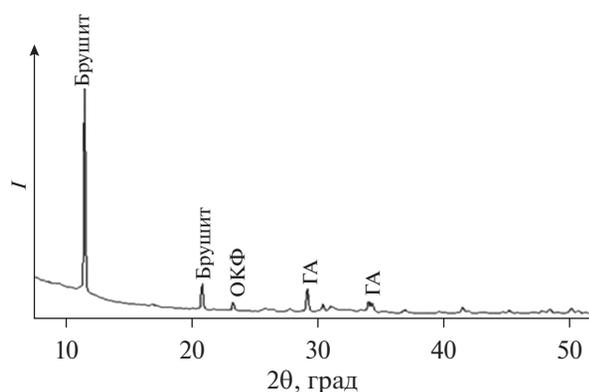


Рис. 4. Дифрактограмма композиционного материала ( $t_{\text{сушки}} = 200^{\circ}\text{C}$ , содержание наполнителя 50%).

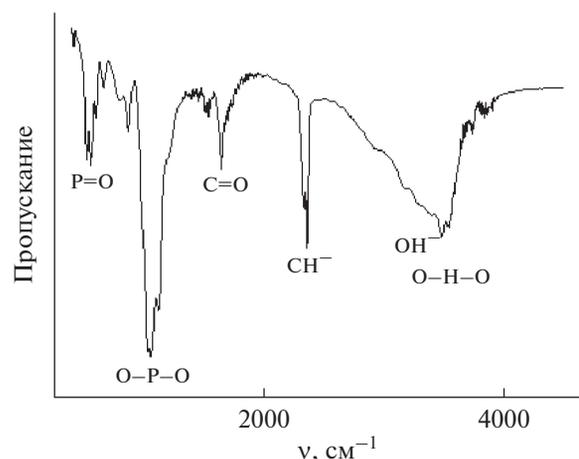


Рис. 5. ИК-спектр композиционного материала ( $t_{\text{сушки}} = 200^{\circ}\text{C}$ , содержание наполнителя 50%).

ные полисахаридные цепи между собой [26]. Для ПЭК характерен схожий механизм, о чем свидетельствует почти двукратное увеличение вязкости суспензии при добавлении 1% наполнителя – смеси ФК (табл. 1).

Стоит отметить, что композиционный материал принял заданную форму и монолитность (рис. 6).

Методом БЭТ установлено, что удельная поверхность композиционного материала, характеризующегося соотношением наполнитель/матрица 30/70, уменьшилась по сравнению с порошковым материалом от 23 до 18 м<sup>2</sup>/г, но при этом занимает промежуточное значение между данными, полученными для подобных композицион-

Таблица 1. Динамическая вязкость образцов

Матрица	Динамическая вязкость матрицы, мПа с	Динамическая вязкость матрицы в присутствии наполнителя, мПа с	
		0.5%	1.0%
Альгинат натрия	5992.5	7580.0	11805.5
Хитозан	3057.5	3508.0	3818.0
ПЭК	4332.0	5716.0	7481.5

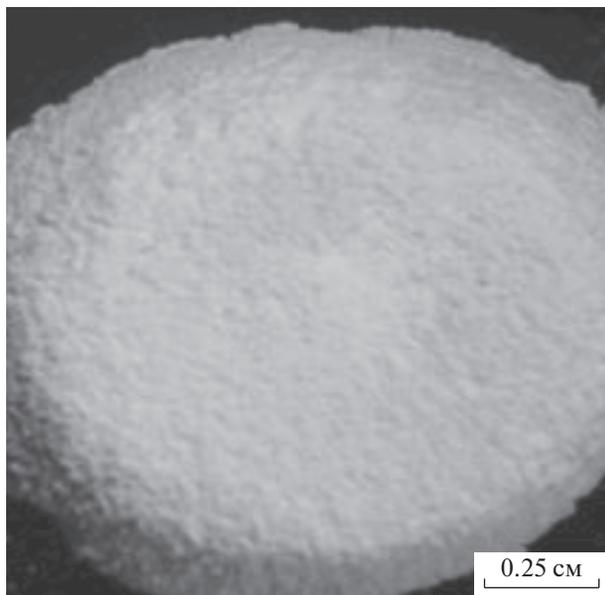


Рис. 6. Фотографии композиционного материала на основе ПЭК с содержанием наполнителя 50%.

ных материалов, матрицей в которых выступали альгинат натрия –  $37 \text{ м}^2/\text{г}$  и хитозан –  $6 \text{ м}^2/\text{г}$ . Важно отметить, что увеличение температуры сушки образца от  $25$  до  $200^\circ\text{C}$  способствовало росту удельной поверхности до  $27 \text{ м}^2/\text{г}$ , что свидетельствует о возможности получения композита с заданной удельной поверхностью путем варьирования температуры сушки и соотношения альгинат натрия/хитозан.

Для изучения биорезорбируемости образцов было проведено их растворение в  $0.1 \text{ М}$  растворе  $\text{HCl}$ , ацетатном буферном и  $0.9\%$ -ном растворе  $\text{NaCl}$ . Экспоненциальная зависимость (рис. 7) соответствует кинетике реакции первого порядка, поэтому в качестве количественной меры процесса можно рассматривать начальную скорость растворения (табл. 2), определенную, как тангенс угла наклона линейного участка прямой, построенной в координатах  $p\text{Ca} = f(\tau)$ .

Из данных табл. 2 следует, что резорбируемость полученных композитов выше, чем у соответствующего образца (ФК) без биополимера. Установлено, что при увеличении соотношения наполнитель/матрица и роста температуры сушки композита резорбируемость возрастает, что связано с повышением пористости материала.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предложен способ получения композиционных материалов на основе смеси ФК и ПЭК, свойства которых можно корректировать за счет варьирования соотношения наполнитель/матрица и температуры сушки. Выяснено, что оптимальная тем-

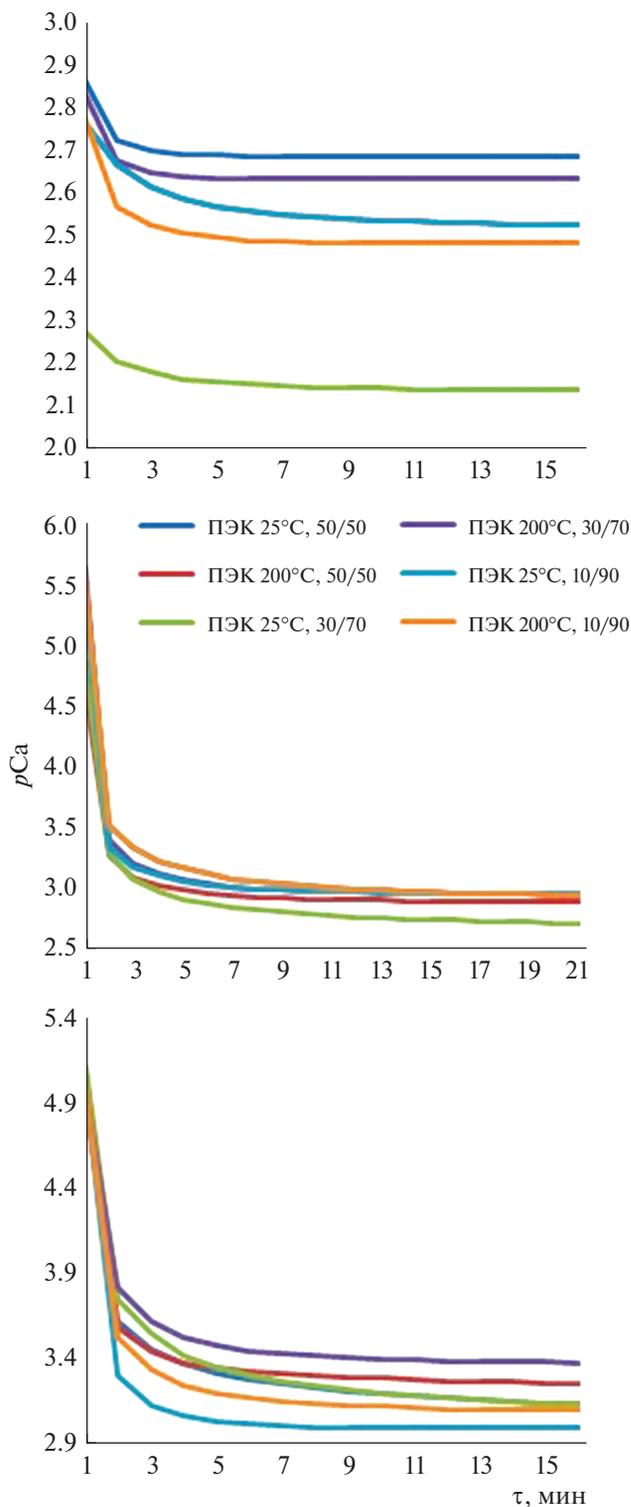


Рис. 7. Кинетические кривые растворения композиционного материала с различным содержанием наполнителя в растворе: а –  $0.1 \text{ М}$   $\text{HCl}$ ; б – ацетатном буферном; в –  $0.9\%$ -ном  $\text{NaCl}$ .

**Таблица 2.** Значение начальной скорости растворения

Среда	Соотношение наполнитель/матрица в композите	Начальная скорость, моль/(л мин)	
		$t_{\text{сушки}} = 25^{\circ}\text{C}$	$t_{\text{сушки}} = 200^{\circ}\text{C}$
0.1 М раствор HCl	100/0	4.9	
	10/90	5.6	14.5
	30/70	7.4	15.7
	50/50	7.4	25.3
Ацетатный буферный раствор	100/0	12.1	
	10/90	15.4	27.8
	30/70	26.9	47.4
	50/50	63.4	105.2
0.9%-ный раствор NaCl	100/0	9.0	
	10/90	24.2	29.3
	30/70	27.2	34.5
	50/50	29.5	55.2

пература сушки образцов – 200°C, так как при данной температуре характеризуются максимальным значением удельной поверхности и начальной скорости растворения. Установлено, что скорость резорбции синтезированных образцов увеличивается с ростом температуры сушки и содержания наполнителя. Таким образом, в работе получен композиционный материал, который имеет перспективу применения в медицинских изделиях.

**КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ**

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Solonenko A.P., Golovanova O.A. // Russ. J. Inorg. Chem. 2015. V. 60. № 9. P. 1034. [Солоненко А.П., Голованова О.А. // Журн. неорган. химии. 2015. Т. 60. № 9. С. 1139.] <https://doi.org/10.1134/S0036023615090181>
2. Plokhikh N., Filippov Ya., Putlyaev V. et al. // Russ. J. Inorg. Chem. 2013. V. 58. № 10. P. 1152. [Плохих Н.В., Филиппов Я.Ю., Путляев В.И. и др. // Журн. неорган. химии. 2013. Т. 58. № 10. С. 1298.] <https://doi.org/10.1134/S0036023613100173>
3. Azarmi R., Ashjarian A. // J. Pharmaceutical, Biol. Chem. Sci. 2014. № 5. P. 320.
4. Ling-Hao He, Lu Yao, Rui Xue. et al. // J. Frontiers Materials Sci. 2011. V. 5. № 3. P. 282. <https://doi.org/10.1007/s11706-011-0140-6>
5. Dutta P.K. // Chitin and chitosan for regenerative medicine. Berlin: Springer, 2016. 389 p.
6. Andersen Th. // J. Carbohydr. Chem. 2012. № 37. P. 227.
7. Fadeeva T.V., Golovanova O.A. // Russ. J. Inorg. Chem. 2019. V. 64. № 7. P. 847. [Фадеева Т.В., Голованова О.А. // Журн. неорган. химии. 2019. Т. 64. № 7. С. 690. <https://doi.org/10.1134/S0044457X19070067>] <https://doi.org/10.1134/S0036023619070064>

8. Elson Santiago de Alvarenga // Universidade Federal de Viçosa. 2011. P. 91. <https://doi.org/10.5772/17020>
9. Хотимченко Ю.С., Ковалев В.В., Савченко О.В., Загинушина О.А. // Биология моря. 2001. Т. 27. № 3. С. 151.
10. Malikova T.V., Golovanova O.A., Chikanova E.S. // Inorg. Mater. 2018. V. 54. № 9. P. 957.
11. Усов А.И. // Успехи химии. 1999. Т.68. № 11. С. 1051.
12. Fabia J. // Fibres & Textiles in Eastern Europe. 2005. V. 13. № 5(53). P. 114.
13. Скрябин К.Г. // М.: Центр “Биоинженерия” РАН, 2013. С. 593.
14. Бровко О.С., Паламарчук И.А., Вальчук Н.А. // Журн. физ. химии. 2017. Т. 91. № 8. С. 1420.
15. Бровко О.С., Паламарчук И.А., Сысоева Н.В. и др. // Лесной журн. 2017. № 1. С. 186. <https://doi.org/10.17238/issn0536-1036.2017.1.186>
16. Peng P. // Biointerphases. 2007. V. 2. № 2. P. 95.
17. Манаенков О.В. // Вестник МИХТ. 2010. Т. 5. № 2. С. 76.
18. Киржанова Е.А., Печенкин М.А., Демина Н.Б. и др. // Вестник Моск. ун-та. Сер. 2 Химия. 2016. Т. 57. № 2. С. 103.
19. Максимова С.Н., Суровцева С.Ю., Федосеева Е.В. и др. // Изв. ТИПРО. 2016. Т. 186. С. 231.
20. Yan X. L., Khor E., Lim L.Y. // J. Biomedical Mater. Res. 2001. P. 58.
21. Tung M.S., Tomazic B., Brown W.E. // Arch. Oral Biol. 1992. P. 585.
22. Dorozhkin S. V. // Biomaterials. 2010. V. 31. P. 1465.
23. Golovanova O.A., Tsyganova A.A., Chikanova E.S. // Glass Phys. Chem. 2016. V. 42. № 6. С. 615. <https://doi.org/10.1134/S1087659616060043>
24. Tsyganova A.A., Golovanova O.A. // Inorg. Mater. 2017. V. 53. № 12. P. 1261.
25. Фомин А.С., Комлев В.С., Баринов С.М. и др. // Перспективные материалы. 2006. № 2. С. 51.
26. Юсова А.А., Гусев И.В., Липатова И.М. // Химия растительного сырья. 2014. № 4. С. 59. <https://doi.org/10.14258/jcprm.201404380>