

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
імені В. Н. КАРАЗІНА

З. З. Зиман

КАЛЬЦІЙ-ФОСФАТНІ БІОМАТЕРІАЛИ

Навчальний посібник

Харків – 2018

Рецензенти:

І. М. Притула – член-кореспондент НАН України, доктор фізико-математичних наук, директор Інституту монокристалів Науково-технологічного комплексу «Інститут монокристалів»;

Ю. І. Прилуцький – доктор фізико-математичних наук, професор Київського національного університету імені Тараса Шевченка.

Науковий редактор:

доктор фізико-математичних наук, заслужений професор Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна **А. Ф. Сіренко**.

*Затверджено до друку рішенням Вченої ради
Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна
(протокол № 4 від 28.03.2018 року)*

Зиман З. З. Кальцій-фосфатні біоматеріали : навчальний посібник / З. З. Зиман. – Харків : ХНУ імені В. Н. Каразіна, 2018. – 288 с.

ISBN 978-966-285-523-4

У книзі охоплено широкий спектр питань, пов'язаних із одержанням, властивостями та застосуванням фосфатів кальцію (ФК) як біосумісних замінників кісткової тканини. Значну увагу приділено деяким унікальним гібридним матеріалам на основі ФК та їх практичному застосуванню у новітніх галузях медицини. Зокрема, описано результати створення та характеризувannya харківських одно- та багатофазних біоактивних ФК.

Посібник ґрунтується на матеріалах курсу лекцій «Кальцій-фосфатні біоматеріали», які автор викладає упродовж 13 років студентам спеціалізації «Фізика біоматеріалів і медичне матеріалознавство» у Харківському національному університеті імені В. Н. Каразіна.

Кожен із розділів є оглядом сучасного стану досліджень із відповідної тематики. Тому книга носить не лише навчальний, але й монографічний характер.

Посібник призначений для магістрів, аспірантів і наукових працівників із метою навчальною та пізнавальною, а також їхнього активного залучення до одного з успішних світових напрямків науково-практичного матеріалознавства, який інтенсивно розвивається завдяки інтегруванню здобутків суміжних природничих наук.

Zyman Z. Z. Calcium-phosphate biomaterials : Textbook / Z. Z. Zyman. – Kharkiv : V. N. Karazin Kharkiv National University, 2018. – 288 p.

ISBN 978-966-285-523-4

The book includes a wide circle of questions associated with preparation, properties and use of calcium phosphates (CPs) as biocompatible substitutes for hard tissues. Considerable attention is paid to unique hybrid CP materials and their practical use in modern fields of medicine. In particular, the fabrication and characterization of Ukrainian (Kharkiv) one- and polyphasic bioactive CPs is described.

The textbook is based on a course of lectures “Calcium phosphate biomaterials” which has been giving by the author for 13 years to students of specialization “Physics of Biomaterials and Medical Materials Science” at Kharkiv National University. Each chapter is a review on the modern state of art in a relevant problem. Therefore, the book has both educational and academic character.

The book is designated to Master and Ph.D. students, as well as to scientists with aim of education, cognition and intention to join them to activity in one of the world-successful fundamental-practical field in the Materials Science intensively developing due to integration of achievements in adjacent natural sciences.

УДК 53:620.22(075.8)

ISBN 978-966-285-523-4

© Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, 2018

© Зиман З. З., 2018

© Правик М. В., макет обкладинки, 2018

ЗМІСТ

ПЕРЕДМОВА	6
РОЗДІЛ 1. Фосфати кальцію	13
1.1. Біоактивні фосфати кальцію	13
1.2. Структура та функціональні властивості твердих тканин людини	20
1.2.1. Структура та механічні характеристики кістки	20
1.2.2. Структура та механічні властивості зубів	23
1.2.3. Хімічний склад мінерального компонента твердих тканин	25
Література до розділу 1	26
РОЗДІЛ 2. Процеси кристалізації фосфатів кальцію з водних розчинів	28
2.1. Попередні (проміжні) фази	28
2.2. Залежність конверсії АФК у ГА від умов процесу	31
2.3. Кінетика та механізм кристалізації ГА за високих значень рН і концентрації іонів кальцію	36
2.4. Структура та морфологія осадів фосфату кальцію у процесах утворення та кристалізації	38
2.4.1. Структурні особливості АФК	38
2.4.2. Морфологічні дослідження кристалізації аморфної фази	41
Література до розділу 2	48
РОЗДІЛ 3. Одержання та властивості порошку ГА	51
3.1. Синтез із розчинів	51
3.2. Твердофазний синтез	52
3.3. Гідротермальний метод	53
3.4. Взаємозв'язок між основними чинниками контрольованої кристалізації та характеристиками порошку ГА	55
3.5. Термічні властивості порошку ГА залежно від форми його частинок	64
3.6. Оптимізація характеристик порошку шляхом подальшої обробки у водному середовищі	69
Література до розділу 3	74
РОЗДІЛ 4. Керамічні кальцій-фосфатні матеріали	77
4.1. Гідроксиапатитна кераміка	77
4.1.1. Одержання кераміки ГА	77
4.1.2. Механічні характеристики щільної кераміки ГА	81
4.1.3. Інтенсифікація спікання ГА	85
4.2. Зміцнення кераміки ГА	90
4.2.1. Зміцнення дисперсними частинками (срібла)	90
4.2.2. Зміцнення волокнами (нержавіючої сталі, титану та корунду)	95

4.2.3. Зміцнення ниткоподібними кристалами (вусами) ГА	98
4.2.4. Можливі напрями подальшого зміцнення композитів на основі ГА	102
Література до розділу 4.....	104
РОЗДІЛ 5. Дво- та поліфазні фосфати кальцію	108
5.1. Вступ.....	108
5.2. Одержання.....	109
5.3. Структура та основні функціональні властивості	110
5.4. Застосування біоматеріалів на основі ГА	114
5.4.1. Комерційні біоматеріали	114
5.4.2. Гранульована кераміка	116
5.4.3. Українські (харківські) керамічні матеріали.....	117
5.4.4. Пористі гранули як носії лікарських препаратів	125
Література до розділу 5.....	129
РОЗДІЛ 6. Іонні заміщення у фосфатах кальцію.....	132
6.1. Ізоморфні заміщення.....	132
6.2. Гетероіонні заміщення	133
6.2.1. Катіонні заміщення	133
6.2.2. Аніонні заміщення	141
6.2.3. Типи реакцій заміщення	145
6.2.4. Основні механізми (моделі) заміщення	153
6.3. Біомедичне застосування.....	156
6.3.1. Кісткові цементи	156
6.3.2. Біоміметичні плівки та покриття.....	157
6.3.3. Наночастинки	159
Література до розділу 6.....	162
РОЗДІЛ 7. Особливості структурного та іонного станів і кінетичні та енергетичні характеристики термічних перетворень у фосфатах кальцію.....	166
7.1. Ступінь кристалічності	166
7.1.1. Рентгенівські дослідження	166
7.1.2. ІЧ-спектрометричні дослідження	176
7.2. Сторонні іони HPO_4^{2-} , CO_3^{2-} і відношення Ca/P	179
7.2.1. Еволюція хімічного складу в біоapatиті.....	179
7.2.2. Визначення концентрації іонів HPO_4^{2-}	183
7.2.3. Визначення концентрації іонів CO_3^{2-} і HPO_4^{2-}	184
7.2.4. Визначення фазового складу суміші ГА/β-ТКФ, відношення Ca/P і ступеня нестехіометричності x	188
7.3. Кінетика, енергетика та механізм термічних процесів у фосфатах кальцію	190
7.3.1. Дегідратація	190
7.3.2. Кінетика та механізм термічних твердофазних перетворень	199

7.3.3. Спікання	203
7.3.4. Ріст зерен	206
Література до розділу 7	209
РОЗДІЛ 8. Особливі кальцій-фосфатні матеріали на основі ГА	214
8.1. Голко- та ниткоподібні кристали ГА	214
8.1.1. Вуса та волокна ГА і проблеми зміцнення кераміки	214
8.1.2. Застосування голкоподібних кристалів ГА	231
Література до підрозділу 8.1	232
8.2. Кальцій-фосфатні покриття	235
8.2.1. Плазмові покриття ГА	236
8.2.2. Інші методи нанесення ФК	238
8.2.3. Біомедичні застосування. Перспективи	241
Література до підрозділу 8.2	243
8.3. Функціональні градієнтні матеріали	245
Література до підрозділу 8.3	252
8.4. Кісткові цементи	253
8.4.1. Апатитові та брушитові цементи	253
8.4.2. Управління процесом схоплювання	256
8.4.3. Механічні властивості	260
8.4.4. АФК-цементи	262
8.4.5. Зміцнені цементи	265
8.4.6. Перспективи розвитку КЦФК	267
Література до підрозділу 8.4	268
8.5. Наночастинки на основі ГА	271
8.5.1. Структура наночастинок	271
8.5.2. Наноструктурна кераміка	276
8.5.3. Біомедичні застосування	278
Література до підрозділу 8.5	281
ПЕРСПЕКТИВИ БІОМАТЕРІАЛІВ НА ОСНОВІ ФК	284
ЛІТЕРАТУРА (ОГЛЯДИ)	285

ПЕРЕДМОВА

Скелет хребетних складається із мінерального компонента (60–70 %), білкової сполуки колагену (20–30 %) та води (до 10 %). Мінерал називають *біоапатитом*; він ґрунтується на одному з ортофосфатів кальцію, яким є гідроксиапатит, $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$, ГА. На жаль, скелет більшості людей дефектний. Дефекти бувають уродженими, однак переважно є наслідком хвороб, нещасних випадків, дорожньо-транспортних пригод, поранення тощо. Експерти прогнозують, що невдовзі близько 30 % госпітальних ліжок займатимуть хворі на віковий *остеопороз* (прогресуюче розрідження щільності кістки, яке призводить до високої ймовірності зламу) [1]. Лікування потребує заміщення хворої тканини на здорову, як і заповнення нею утворених пустот. Кількість кісткових заміщень стрімко збільшується в онкологічній хірургії, травматології, ревізійному ендопротезуванні та вертебологічній практиці (лікуванні захворювань і ушкоджень хребта та оточуючих його м'яких тканин). Операції з кісткового заміщення вже посідають друге місце після найбільш поширеної процедури переливання крові. У світі здійснюють близько 2 мільйонів кісткових пересаджень, із яких 0.5 мільйона провадять у США [2]. Світовий продаж заміників кісткової тканини у 2010 році сягав 1.3 млрд доларів США із прогнозом 10 % щорічного збільшення та об'ємом 2.7 млрд доларів у 2017 році [3].

Операції кісткового заміщення мають тривалу історію. Як замітники застосовували матеріали біологічного походження та неорганічні. Більша частина біологічних заміників пов'язана з природними кістковими тканинами: це *аутокістка*, *алокістка* та *ксенокістка* [2]. Аутокістка являє собою ділянку здорового скелета, видалену у того ж хворого, наприклад, із гребеня клубової кістки; вона є високоактивною у процесах регенерації. Оскільки замітник (імплант) має такі ж характеристики, як і хвора ділянка до враження, то не виникають проблеми сумісності, і виліковування (відновлення) відбувається ефективно. Аутокістку донині вважають за «золотий стандарт» серед усіх відомих кісткових імплантів. До недоліків аутопересадження зараховують потребу додаткового хірургічного втручання, внаслідок чого збільшуються тривалість загальної операції, утрата

крові, післяопераційний біль, можуть виникнути косметичні питання на ділянці вилучення. Алокістка також походить від людини, однак її вилучають із живого донора (у процесі іншої операції) або неживого. Вона зазнає оброблення (зазвичай стерилізація, деактивація протеїнів тощо) та зберігається у так званому *банку кісткової тканини* до застосування. Тут основними проблемами є зберігання, інфекційний ризик і ціна [4–6]. Ксенокістка переважно має тваринне походження (наприклад, бичача або свиняча); її висушують виморожуванням або демінералізують і депротейнізують. Матеріал для ксеноімпланту добувають також перероблянням коралів. Хоча суттєвими перевагами є гарні механічні властивості, відносно більша доступність і низька ціна, результати клінічних застосувань ксеноімплантів суперечливі, а у випадках кульшової хірургії ксеноімпланти спричинилися до низки ускладнень [7, 8].

Імпланти з неорганічних матеріалів виготовляють переважно з окремих металів і сплавів, керамічних оксидів та фосфатів кальцію (ФК). Металічні імпланти є одними з найдавніших. Вивчення взаємодії металу з кістковою тканиною почалося ще за часів, коли спостерігали розвиток процесів навколо наконечників стріл або спису, які застрягли в кістці, та, виходячи з результатів, намагалися лікувати спричинені пошкодження. Завдяки відкритим антибактеріальним властивостям срібла та високій біопасивності золота, тонкі листи та фольги цих металів застосовували для ізолювання кісткових дефектів і порожнин від проникнення інфекції. Застосування оксидів пов'язано з розвитком технології їхнього виробництва та формування у 30–40-х роках минулого сторіччя. Значні успіхи було досягнуто завдяки застосуванню керамічних оксидних імплантів із Al_2O_3 , ZrO_2 , TiO_2 та інших у різних галузях медицини, зокрема корундової кераміки Al_2O_3 в ортопедичній травматології та вертебології [9, 10].

Надалі прогрес у імплантаційній хірургії пов'язаний із розвитком біоматеріалознавства, а надто – із застосуванням ортофосфатів кальцію як імплантів за наступних причин.

Поступовий перехід від одного типу імплантаційного матеріалу до іншого відбувався завдяки результатам досліджень реакції оточуючої тканини на введений кістковий замітник. Із початком 90-х років минулого сторіччя було узгоджено, що матеріали (переважно для травматології та ортопедії) розділяються на *біоінертні*, *біотолерантні* та *біоактивні* [11]. Біоінертні матеріали практично не взаємодіють із навколишньою тканиною, не викликають утворення фіброзної тканини та не стимулюють *остеогенезу* (формування здорової кісткової тканини). При цьому кістка може утворюватися безпосередньо поблизу поверхні імпланту. За типові приклади вважають кераміки з оксидів титану, ванадію, цирконію та алюмінію. Біоінертні матеріали зазвичай мають на поверхні захисний шар,

який блокує виділення іонів із імпланту та проникнення в нього агресивних частинок із біологічного середовища. Інтеграція біоінертних матеріалів із кісткою вельми незначна та виникає внаслідок проникнення межової тканини в мікропори імпланту. Водночас жоден імплантований біоматеріал не є біоінертним. На межі розділу тканина–імплант із часом можуть розвинути небажані реакції. Унаслідок, твердо біоінертним матеріал коректно вважати тільки упродовж деякого часу.

Біотолерантні матеріали з'єднуються з кісткою (за іншим визначенням – відділяються від неї або «капсулюються») через масивний фіброзний шар, який утворюється після їхньої імплантації. Прикладами можуть бути метакрилати, віталіум, поліметилакрилати тощо.

Біоактивними називають матеріали, які призначені для зв'язування з біологічними системами з метою покращення ефективності лікування, утворення або заміщення будь-якої тканини чи органу. До них зараховують кальцій-фосфатні кераміку та наноструктури, скло та склокераміку, біоактивні полімери, біоактивні гелі, пасти та цементи, композити [1–3, 9, 12–15]. Типовою характеристикою біоактивних матеріалів для ортопедії та травматології є утворення карбонатного гідроксиапатитового шару на їхній поверхні після імплантації. За складом і структурою цей шар еквівалентний біоапатиту та формується як полікристалічний агломерат, в який входять також колагенові фібрили (розділ 1.2.1). За рахунок цього відбувається зв'язування неорганічної поверхні імпланту з органічними компонентами тканини. Більш лаконічним є визначення, що біоактивним є підклас поверхнево-активних матеріалів, які по імплантації утворюють зв'язок із оточуючою тканиною на межі розділу імплант–кістка [3, 16].

Лева частина біоактивних кісткових замінників виробляється із ФК, до того ж ці сполуки є найбільш дослідженими в науковому, лабораторному (*in vitro* – у пробірці, лат.) та клінічному (*in vivo* – у живому, лат.) відношеннях, і саме з них розпочався тріумфальний хід біоактивних матеріалів у медицині.

У потрібній системі $\text{CaO} - \text{P}_2\text{O}_5 - \text{H}_2\text{O}$ є тринадцять ФК, тобто солей, які містять іони H_2PO_4^- , HPO_4^{2-} і PO_4^{3-} . Зокрема, вони визначаються атомним відношенням Ca/P , яке знаходиться в межах 0.5 – 2.0. Одинадцять із них за $1.0 \leq \text{Ca/P} \leq 2.0$ є біоактивними та мають широкий спектр застосувань [3]. Хоча перша апробація ФК як імпланту відбулася майже сто років тому (1920 р.) [17], тільки через приблизно 50 років вони стали об'єктом всебічного вивчення як біоактивні матеріали. Біогенний апатит ґрунтується на ГА, тому першочергову увагу було надано ГА та ФК на його основі [3, 18–21].

У кістковій хірургії застосовують пористі та щільні керамічні матеріали на основі ГА залежно від ступеня навантаження виробу з них *in vivo*.

П о р и с т а кераміка має низьку міцність. Вироби з неї імплантують у тканини, які не несуть значних навантажень (імпланти очей, середнього вуха чи деякі щелепно-лицеві), або застосовують для локального доставляння лікарських препаратів. Процеси *остеопровідності* (сприяння просуванню кісткових клітин і росту кістки) та *остеоінтеграції* (з'єднання нової кісткової тканини зі старою) значною мірою визначаються структурою (ще кажуть – *архітектонікою*) пористості. Що більша концентрація пор і вони краще з'єднані, тим ефективніші проростання кісткової тканини та фіксація імпланту. Проростання пов'язано з адсорбцією протеїнів і подальшим розмноженням остеогенних клітин. Наявність мікро- пористості як вузьких субмікронних каналів, що співрозмірні з протеїнами плазми крові, сприяє остеосинтезу. А для розвитку нової кісткової тканини потрібні значно більші пори з оптимальними розмірами декілька сотень мікронів, які з'єднуються зазначеними каналами. Тому ефективною для остеоінтеграції є кераміка з мікро- та макропористістю, тобто з бімодальним розподілом пор.

Щ і л ь н а кераміка набагато міцніша за пористу, у зв'язку з чим переважно застосовується для імплантів, які зазнають навантаження. Механічні властивості щільних керамік, відомих сьогодні, недостатні для виготовлення імплантів, які несуть значні навантаження (штучні корені зубів, довгі кістки та ін.). Тому вельми перспективним напрямом вважається створення *композитних* керамічних матеріалів на основі ГА з покращеними механічними властивостями. Деякого зміцнення досягнуто за рахунок армування кераміки дисперсними частинками, мікропластинками, волокнами та голкуватими кристалами. Однак навіть зміцнені матеріали не задовольняють вимогам до жорстко навантажених кісткових імплантатів.

Керамічні матеріали виробляють у різних *формах* (блоки, стрижні, пластини тощо). Для заповнення кісткових порожнин і як носії ліків широко застосовуються щільні та пористі гранули. Однією з основних передумов ефективної остеоінтеграції є щільне прилягання керамічного матеріалу до матричної тканини в ділянці кісткового дефекту. Тут кращими виявилися гранули сферичної форми: ними можна найщільніше заповнити кісткову порожнину, до того ж вони не викликають запальних реакцій.

На відміну від ситуації з гранулами, за застосування блоків, стрижнів й інших керамічних виробів неокруглої форми значна частина порожнини залишається незаповненою, що негативно впливає на процеси репарації. Значною мірою проблема вирішується завдяки біоактивним *цементам*. Це плинні матеріали на основі фосфатів кальцію, які можуть формуватися. Ними переважно заповнюють залишкові порожнини (щілини) в кісткових

дефектах під час операції. Цементом властиві прогнозовані швидкості схоплювання та твердіння, однак слабкі механічні властивості.

Оскільки керамічні імпланти не мають потрібної механічної міцності, то за умов значних навантажень застосовують металічні (переважно титанові) вироби з біоактивними покриттями (здебільшого на основі ГА).

Величезний масив досліджень ФК у зв'язку з природною кісткою заклали підвалини для формування нового наукового напрямку в матеріалознавстві. Вивчення зародження, розвитку, характеристик і властивостей фосфатів кальцію у взаємозв'язку з дією зовнішніх чинників у процесах, що імітують біомінералізацію, і створення біоматеріалів на їхній основі утворюють наукові засади *кальцій-фосфатного біоматеріалознавства*.

Біоматеріалознавство ФК із початку 70-х років минулого сторіччя розвивається вельми успішно у більшості розвинених країн світу. Якщо відображенням досягнень вважати не тільки кількість опублікованих робіт, а передусім об'єм сертифікованої (дозволеної для застосування національними комісіями, як-от Food and Drug Commission у США) продукції, розробленої за результатами наукових досліджень, то біоактивні матеріали переважно вищеописаних різновидів виробляє 92 фірми в 19 країнах світу. Першу п'ятірку посідають підприємства США (43 фірми, 47 % продукції – 43/47), Франції (20/22), Німеччини (15/16), Японії (8/9) та Швейцарії (6/6) [3].

В Україні фундаментальні дослідження (переважно електронних) властивостей широкого класу апатитів включно з біоактивними сполуками виконано в Інституті проблем матеріалознавства НАН України в 1990-х роках [22]. Із практичних розробок у цьому інституті слід зазначити перші українські біоматеріали на основі ГА з торговою маркою «ГАП», створені під керівництвом професора В. А. Дубка [23], та дещо пізнішу розробку під торговою маркою «Остеоapatит керамічний» у групі д.ф.-м.н. Л. А. Іванченко [24]. Із 1996 р. незалежні дослідження з біоактивних фосфатів кальцію розпочалися в Харківському університеті за керівництва проф. З. З. Зимана. Створені незабаром керамічні матеріали на основі ГА та β -трикальційфосфату пройшли апробацію на тваринах у Інституті ортопедії та травматології НАН України (лаб. гістоморфології, проф. Н. В. Дедух) [25], а надалі упроваджені в інституті у клінічну практику (зав. відділенням проф. В. А. Філіпенко) [26, 27]. Результати багаторічних і чисельних клінічних випробувань в ХІОТ (сьогодні – Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М. І. Сітенка НАМН України) і в інших провідних медичних установах країни узагальнено та рекомендовано до практичного використання у взаємозв'язку з типом кісткових заміщень [28].

У цій книзі розглянуто біоматеріали на основі ФК. У 9 розділах охоплено практично весь спектр питань, які пов'язані з одержанням, властиво-

стями та застосуванням ФК, що ефективно проявилися як замітники кісткової тканини. Приділено увагу деяким унікальним матеріалам із ФК і перспективам їхнього застосування у новітніх галузях медицини. Описано результати створення та характеризувannya харківських одно- та багатофазних біоактивних ФК.

Із 2006 року автор читає курс лекцій «Кальцій-фосфатні біоматеріали» студентам спеціалізації «Фізика біоматеріалів і медичне матеріалознавство» у Харківському національному університеті імені В. Н. Каразіна. Книга значною мірою ґрунтується на матеріалах цих лекцій. Водночас кожен із розділів являє собою огляд сучасного стану досліджень із відповідної тематики. У зв'язку з цим книга має не тільки навчальний, але й монографічний характер.

Призначена для студентів старших курсів, аспірантів і наукових працівників із метою навчальною та пізнавальною, а також їхнього залучення до одного з успішних світових напрямів науково-практичного матеріалознавства, який інтенсивно розвивається завдяки інтегруванню здобутків суміжних природничих наук.

Література до передмови

[1] Habraken W., Habibovic P., Epple M., Bohner M. Calcium phosphates in biomedical applications: materials for the future? *Materials today* 2016; 19, 2:69–87.

[2] Campana V., Milano G., Pagano E., Barba M., Cicione C., Salonna G., Lattanzi W., Logroscino G. Bone substitutes in orthopaedic surgery: from basic science to clinical practice. *J.Mat.Sci:Mater.Med.* 2014; 25:2445–61.

[3] Dorozhkin S.V., Calcium orthophosphate-based bioceramics. *Materials* 2013; 6:3840–942.

[4] Carlo R., Figueroa D., Diaz-Ledezma C., Vaisman A., Figueroa F. Bone allografts and the functions of bone banks. *Rev. Med. Chil.* 2011; 139(5): 660–6.

[5] Manyalich M., Navarro A., Koller J., Loty B., de Guerra A., Cornu O., Vabels G., Fornasari P., Costa A., Siska I. et al. European quality system for tissue banking. *Transplant. Proc.* 2009; 41(6):2035–43.

[6] Tomford W.W. Transmission of disease through transplantation of musculoskeletal allografts. *J. Bone Joint Surg. Am.* 1995; 77(11):1742–54.

[7] Savolainen S., Usenius J.P., Hernesniemi J. Iliac crest versus artificial bone grafts in 250 cervical fusions. *Acta Neurochir.* 1994; 129(1–2):54–7.

[8] Charalambides C., Beer M., Cobb A.G. Poor results after augmenting autograft with xenograft (surgibone) in hip revision surgery: a report of 27 cases. *Acta Orthop.* 2005; 76(4):544–9.

[9] *Biomaterials Science: An Introduction to Materials in Medicine.* 3rd ed.; Ratner B.D., Hoffmann A.S., Shoen F.J., Lemons J.E., Eds.; Academic Press: Oxford, UK, 2013.

[10] *Керамопластика в ортопедии и травматологии.* Ред.: Корж А.А., Грунговский Г.Х., Корж Н.А.; Світ, Львов, 1992.

[11] Osborn J.F., Newesely H. The material science of calcium phosphate ceramics. *Biomaterials* 1980; 1:108–11. The 4th World Biomaterials Congress, Berlin, 1992.

- [12] Bohner M. Calcium orthophosphates in Medicine: from ceramics to calcium phosphate cements. *Injury* 2000; 31(4):S-D37–47.
- [13] Bohner M. Resorbable biomaterials as bone graft substitutes. *Materials today* 2010; 13(1–2): 24–30.
- [14] Cardoso D.A., Jansen J.A., Leeuwenburgh S.C.G. Synthesis and application of nanostructured calcium phosphate ceramics for bone regeneration. *J. Biomed. Mater. Res. Part B: Appl. Biomater.* 2012; 100B:2316–26.
- [15] Chernousova S., Epple M. Bioactive bone substitution materials. *Adv. Biomater. Dev. Med.* 2014; 1:74–87.
- [16] Williams D.F. *The Williams Dictionary of Biomaterials*; Liverpool University Press: Liverpool, UK, 1999; p. 368.
- [17] Albee F., Morrison H. Studies in bone growth. *Annals of Surg.* 1920; 71:32–8.
- [18] Groot K. Degradable ceramics. In: Williams E.D. ed. *Biocompatibility of clinical implant materials*. Vol. 1, Boca Raton, Florida, USA: CRC Press, 1981:199–222.
- [19] Le Geros R., Le Geros J. Phosphate minerals in human tissues. In: Nriagu J.O., Moore P.B. eds. *Phosphate Minerals*. Berlin: Springer, 1984; 351–85.
- [20] Kanazawa T., Ed. *Inorganic phosphate materials*. Materials science monographs. Tokyo: Kodansha, 1989; 52.
- [21] Elliott J. *Structure and chemistry of the apatites and other calcium orthophosphates*. Amsterdam: Elsevier, 1994.
- [22] Карбовский В.Л., Шпак А.П. Апатиты и апатитоподобные соединения. Электронная структура и свойства. Наукова думка, Киев, 2010.
- [23] Дубок В.А., Ульянович Н.В. Синтез. Свойства и применение остеотропных заменителей костной ткани на основе керамического гидроксилapatита. *Ортопедия, травматология и протезирование* 1998; 3: 26–30.
- [24] Іванченко Л.А. Остеоapatит керамічний. ТОВ «Фірма ЕСЕ», Київ, 2014.
- [25] Zyman Z., Ivanov I., Glushko V., Dedukh N., Malyshkina S. Inorganic phase composition of remineralisation in porous CaP ceramics. *Biomaterials* 1998; 19:1269–73.
- [26] Zyman Z.Z., Ivanov I.G., Glushko V.I. Possibilities for strengthening hydroxyapatite ceramics. *J Biomed. Mater. Res.* 1999; 46:73–9.
- [27] Zyman Z., Glushko V., Filippenko V., Radchenko V., Mezentsev V. Nonstoichiometric hydroxyapatite granules for orthopaedic applications. *J. Mater. Sci: Mater. Med.* 2004; 15: 551–8.
- [28] Филиппенко В.А., Дедух Н.В., Зыман З.З., Малышкина С.В., Мезенцев В.А. Клинико-экспериментальные аспекты использования бифазной кальцийфосфатной керамики для пластики костных полостей. *Проблеми остеології* 2004; 7(3–4): 53–6.

Розділ 1

ФОСФАТИ КАЛЬЦІЮ

1.1. Біоактивні фосфати кальцію

Відповідно до діаграми фазового стану, у системі CaO–P₂O₅ кристалізується чимало фосфатів кальцію (рис. 1.1) [1, 2]. Із них розглянемо тільки ті, які пов'язані з кістковими тканинами хребетних і що застосовуються або є перспективними для різних галузей медицини. Перелік, окремі властивості та кристалографічні дані цих сполук подано в таблицях 1.1 і 1.2. Надалі йдеться про особливості їхнього утворення та поведінки за різних зовнішніх умов.

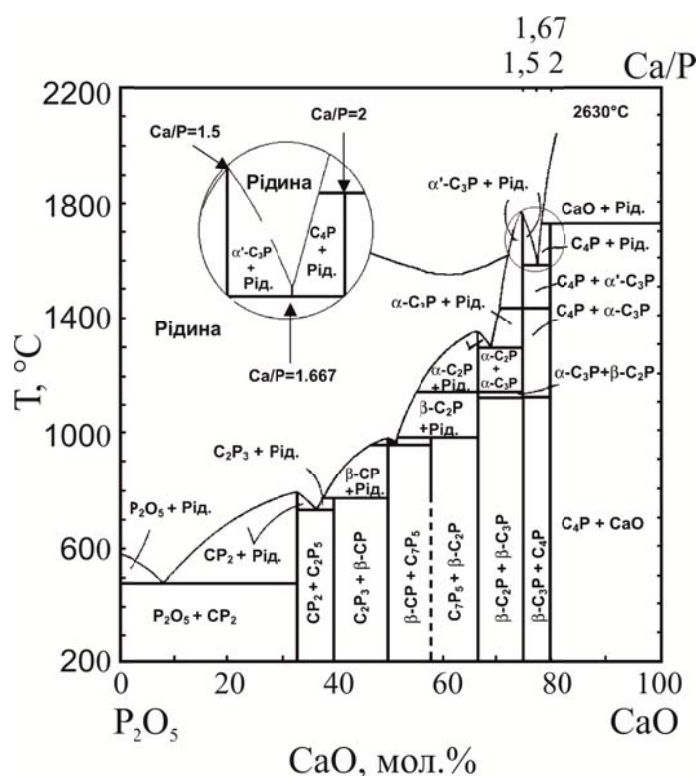


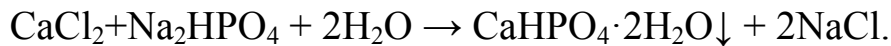
Рис. 1.1. Фазова діаграма системи CaO–P₂O₅.
C = CaO, P = P₂O₅; C₇P₅ = 7CaO · 5P₂O₅, інші скорочення аналогічні

Не всі фосфати кальцію, зазначені у табл. 1.1, можна синтезувати у водному розчині. У зв'язку з цим їх поділяють на *низькотемпературні* та *виськотемпературні*. Перші одержують унаслідок хімічних реакцій

у розчині за температур до 100 °С. Другі – тільки шляхом хімічної реакції за високих температур – твердофазного синтезу.

Торкнемося кожного фосфату кальцію, які походять із обох методів синтезу [3–5].

Дикальцієвий фосфат дигідрат, $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, ДКФД, виявлено в ділянках кісткової мозолі, зубному нальоті та холестеринових тромбах. Синтезують змішуванням розчинів, які містять іони Ca^{2+} і HPO_4^{2-} за рН 3–4.5, як-от, за реакцією



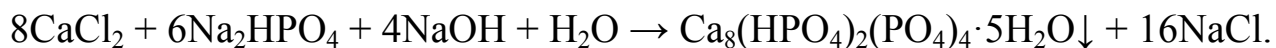
Таблиця 1.1

Ортофосфати кальцію, їхня розчинність і стабільність [3–5]

Молярне відношення Са/Р	Сполука	Формула	Розчинність за 25 °С, $\log K_s$	Інтервал рН-стабільності за 25 °С
1,0	Дикальцієвий фосфат дигідрат (ДКФД, DCPD^1 ; брушит ²)	$\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	6,59	2,0–6,0
1,0	Дикальцієвий фосфат ангідрат (ДКФА, DCPA^1 ; монетит ²)	CaHPO_4	6,9	б
1,33	Октакальційфосфат (ОКФ, OCP^1)	$\text{Ca}_8(\text{HPO}_4)_2(\text{PO}_4)_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$	96,6	5,5–7,0
1,5	α -трикальційфосфат (α -ТКФ, α -ТСП ¹)	$\alpha\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$	25,5	а
1,5	β -трикальційфосфат (β -ТКФ, β -ТСП ¹ ; вітлокит ²)	$\beta\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$	28,9	а
1,0–2,2	Аморфний фосфат кальцію (АФК, ACP^1)	$\text{Ca}_x(\text{PO}_4)_y \cdot n\text{H}_2\text{O}^{\text{r}}$	біля 25–33	(~5–12) ⁶
1,5–1,67	Кальцій-дефіцитний гідроксиапатит (КДГА, CDHA^1)	$\text{Ca}_{10-x}(\text{HPO}_4)_x(\text{PO}_4)_{6-x} \cdot (\text{OH})_2$ $0 < x < 1$	біля 85	6,5–9,5
1,67	Гідроксиапатит (ГА, HA^1)	$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$	116,8	9,5–12
1,67	Оксиапатит (ОГА, OHA^1)	$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{O}$	біля 69	а
2,0	Тетракальційфосфат (ТТКФ, TTCP або TetCP^1 , хільгенстокит ²)	$\text{Ca}_4(\text{PO}_4)_2\text{O}$	38–44	а

1 – англomовна абрeвіатуpа сполук; 2 – як мінерал. Розчинність зазначено як логарифм добутку концентрації іонів для даної формули над осадом (без гідратної води) $\log K_s$, моль·л⁻¹ за рН≈7. а – сполуки, які не одержують осадженням із водних розчинів; б – стабільний за температур понад 100 °С; в – метастабільна фаза; г–п = 3–4.5; 15–20 % H₂O

Октакальційфосфат, $\text{Ca}_8(\text{HPO}_4)_2(\text{PO}_4)_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, ОКФ, синтезують за дещо кислих і нейтральних значень $\text{pH} < 7$ із відповідних розчинів; наприклад, за концентрації $[\text{Ca}] < 5 \text{ mM}$ та $[\text{P}] < 60 \text{ mM}$, температури 40°C і реакцією



ОКФ інтенсивно вивчається, оскільки є стабільним компонентом зубних і сечових каменів.

Аморфний фосфат кальцію, $\text{Ca}_x(\text{PO}_4)_y \cdot n\text{H}_2\text{O}$, АФК, утворюється у широкому інтервалі добуток вихідних концентрацій водних розчинів $[\text{Ca}] \cdot [\text{P}] = 25\text{--}5 \cdot 10^5 \text{ mM}^2$ різних солей. АФК поряд КДГА входить до складу твердої тканини хребетних. Одержано АФК із відношенням Ca/P у широких межах $1,0\text{--}2,5$. Умови та механізм утворення, характеристики та застосування АФК більш детально розглянуто в розділі 2.

Таблиця 1.2

Кристалографічні дані фосфатів кальцію [5–7]

Сполука	Сингонія та просторова група	Параметри ґратки, Å кути, °	Z	Густина, $\text{g} \cdot \text{cm}^{-3}$
ДКФД (DCPD)	Моноклінна, I_a	$a = 5.812(2)$, $b = 15.180(3)$, $c = 6.239(2)$; $\beta = 116.42(3)$	4	2.32
ДКФА (DCPA)	Триклінна, P1	$a = 6.910(1)$, $b = 6.627(2)$, $c = 6.998(2)$; $\alpha = 96.34(2)$, $\beta = 103.82(2)$, $\gamma = 88.33(2)$	4	2.89
ОКФ (OCP)	Триклінна, P1	$a = 19.692(4)$, $b = 9.523(2)$, $c = 6.835(2)$; $\alpha = 90.15(2)$, $\beta = 92.54(2)$, $\gamma = 108.65(1)$	1	2.61
α -ТКФ (α - TCP)	Моноклінна, $P2_1/a$	$a = 12.887(2)$, $b = 27.280(4)$, $c = 15.219(2)$; $\beta = 126.20(1)$	24	2.86
β -ТКФ (β - TCP)	Ромбоєдрична, $R3c$	$a = b = 10.4183(5)$, $c = 37.3464(23)$; $\gamma = 120$	21	3.07
ГА (HA)	Моноклінна, $P2_1/b$ або гексагональна, $P6_3/m$	$a = 9.84214(8)$, $b = 2a$, $c = 6.8814(7)$; $\gamma = 120$ (моноклінна) $a = b = 9.4302(5)$, $c = 6.8911(2)$; $\gamma = 120$ (гексагональна)	4 2	3.16
ОГА (ОНА)	Гексагональна, $P6_3/6$	$a = b = 9.432$, $c = 6.881$; $\gamma = 120$	2	–
ТТКФ (TTCP)	Моноклінна, $P2_1$	$a = 7.023(1)$, $b = 11.986(4)$, $c = 9.473(2)$; $\beta = 90.90(1)$		3.05

Z – число структурних одиниць у елементарній комірці

ДКФД, ОКФ і АФК розглядають як проміжні (метастабільні) фази у водних розчинах на шляху утворення КДГА, який є найближчим хімічним аналогом кісткового мінералу (біоапатиту). Оскільки біоапатит формується на основі ГА, розглянемо цей єдиний термодинамічно-стабільний у водному розчині фосфат кальцію більш детально.

Структура стехіометричного ГА має дві підсистеми: аніонну з фосфатних PO_4^{3-} і OH^- -груп і катіонну – з іонів кальцію Ca^{2+} (рис. 1.2). У фосфатних групах іони фосфору оточено чотирма іонами кисню, що утворюють (майже) правильний тетраедр. Іони кальцію формують поліедри двох типів [8]. Одні з них мають дев'ять вершин і є тригональними призми з центрованими гранями. У вершинах призм розташовано іони кисню тетраедрів PO_4^{3-} . Призми стикуються одна з одною своїми основами та утворюють колонки, через центр яких проходять потрійні осі. Для іонів кальцію це положення CaI (рис. 1.3 *a, a'*). Інший тип катіонних поліедрів має сім вершин, в яких знаходяться іони кисню також із тетраедрів і з гідроксильної групи OH^- .

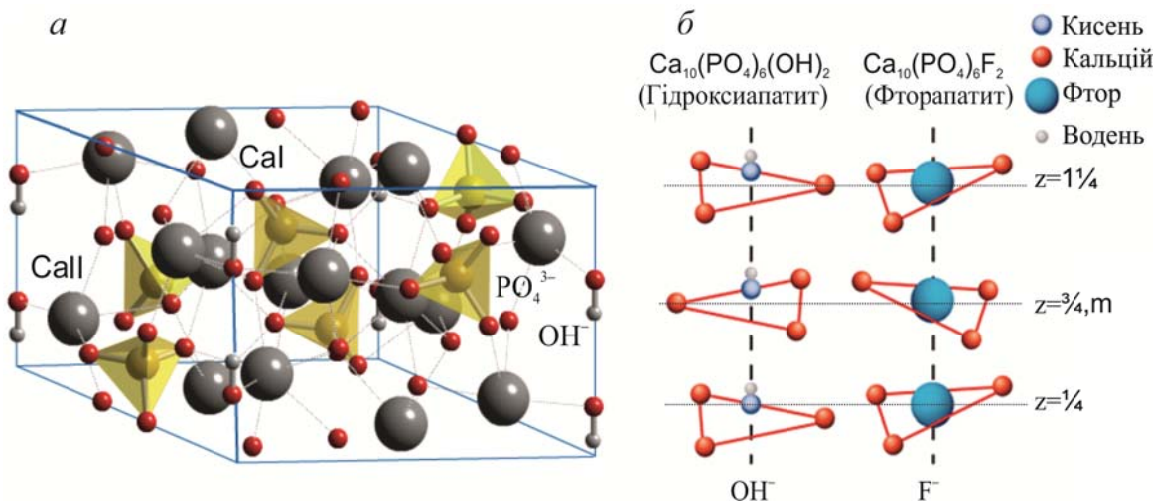


Рис. 1.2. Елементарна комірка ГА – *a* та аніонний стовпчик апатиту – *b*

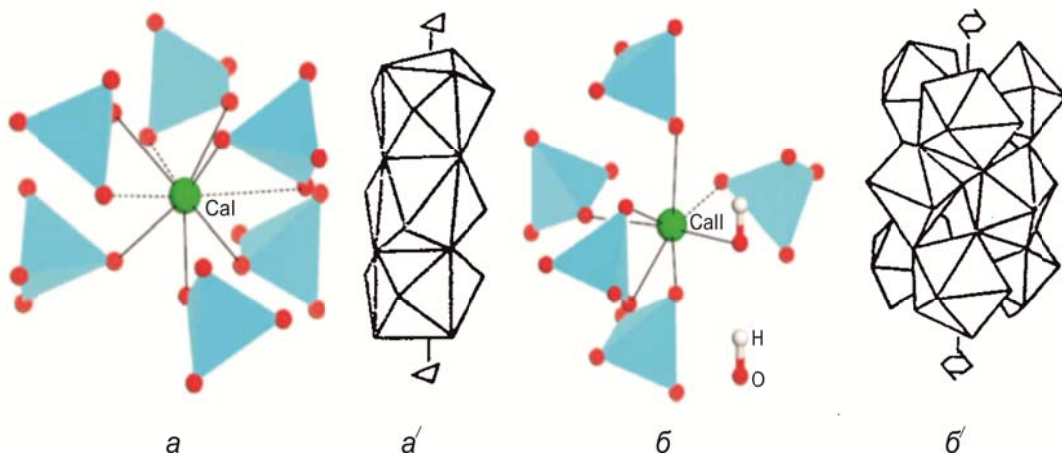


Рис. 1.3. Координаційне оточення та поліедри CaI (*a, a'*) і CaII (*b, b'*)

Семивершинники розташовано за правилом тризаходного гвинта уздовж осі b_3 , причому такий же гвинт утворюють порожні поліедри, що їх розділяють. Це положення CaII (рис. 1.3 б, б'). Колонки призм з'єднуються з семивершинниками за допомогою спільних іонів кисню з тетраедрів.

Іони CaII утворюють трикутник у площині, що перпендикулярна осі \bar{c} . В елементарній комірці є дві такі площини на віддальх $\frac{1}{4}c$ і $\frac{3}{4}c$ (рис. 1.2 б). Трикутники в цих площинах повернуто один до одного на 60° уздовж осі \bar{c} .

У центрах трикутників, із незначним зсувом по осі \bar{c} , розташовано гідроксильні групи OH^- . Для фторапатиту, який є структурним типом у родині апатитів, зсуву іонів F^- немає, і іони містяться в дзеркальній площині m , яка перпендикулярна до осі \bar{c} .

Із десяти іонів кальцію в елементарній комірці шість займає семивершинники, а чотири – дев'ятивершинники, тобто є два координаційно різні положення катіонів кальцію: CaI (40 %) і CaII (60 %). Разом із оточуючими іонами кисню CaI утворюють координаційні комплекси CaO , а CaII – CaO_6OH .

У комірці утворюються 75 зв'язків Ca-O (без урахування зв'язків із киснем іона гідроксилу), 24 зв'язки P-O , шість зв'язків Ca-OH і два зв'язки OH . Комірка містить дві структурні одиниці ($Z=2$). Проекція структури гідроксиapatиту на площину (001) , на якій для кожного іона показано його «висоту» (координату c), досить наглядно відображає описане вище (рис. 1.4) [9].

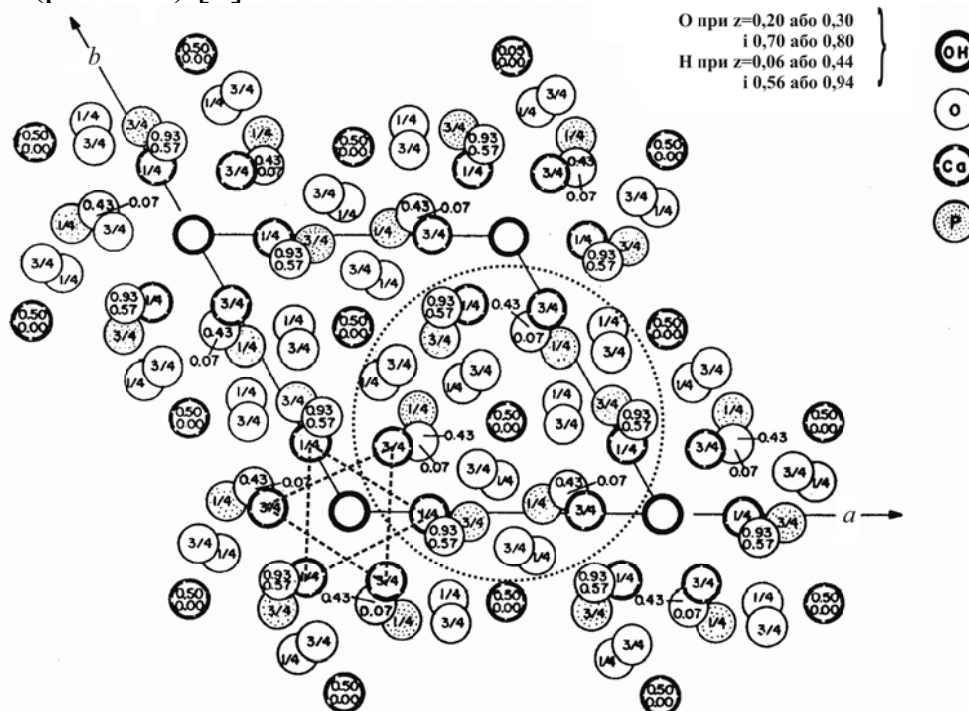
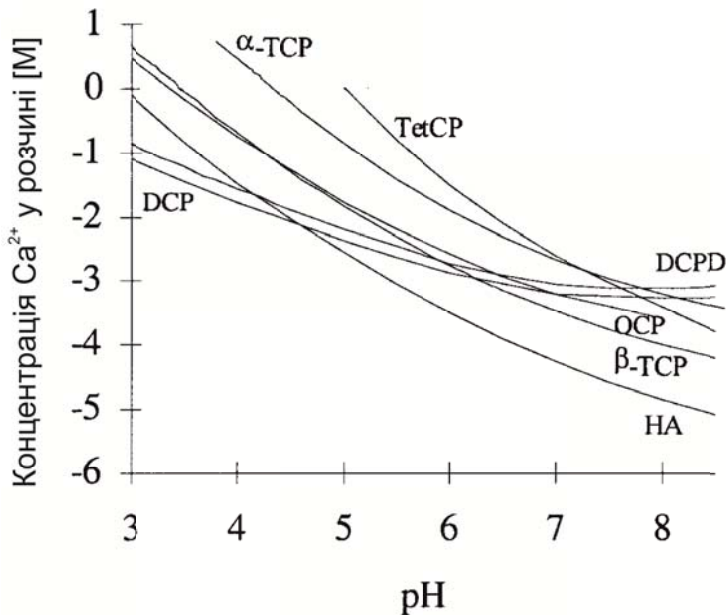


Рис. 1.4. Проекція структури гідроксиapatиту на площину XOY (001). Колом виділено кластер Познера

Стехіометричний ГА описується також у моноклінній сингонії (табл. 1.2). Зниження симетрії є наслідком певних умов кристалізації, за яких упорядковуються розташування іонів OH^- у кальцієвих каналах і самих каналів так, що збільшується вдвічі стала b елементарної комірки [10, 11].

Апатит – мінерал, який вельми часто зустрічається у природі. У його структурі можливий широкий спектр катіонних й аніонних заміщень. Тому загальну формулу мінералів групи апатиту записують як $\text{M}_{10}\text{X}_6\text{O}_{24}\text{Y}_2$, де $\text{M} = \text{Ca}, \text{Pb}, \text{Na}, \text{K}, \text{Mg}, \text{Sr}$ та деякі інші іони, $\text{X} = \text{P}, \text{Si}, \text{C}, \text{S}, \text{Mn}$, а $\text{Y} = \text{F}, \text{Cl}, \text{OH}, \text{O}$. У природному мінералі найчастішими є катіонні заміщення залізом і елементами рідких земель. Це призводить до забарвлення кристалів. Звідси виникла назва апатитів, які раніше помилково приймали за берил, турмалін, аметист або інші забарвлені мінерали (від грецьк. *apato* – який вводить у оману) [8].



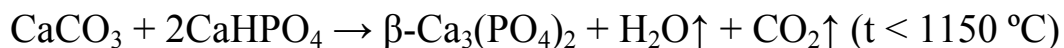
Найбільш поширеним із них є фторапатит із ідеалізованою формулою $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{F}_2$ та 42 атомами в елементарній комірці. Фторапатит є структурним типом $\text{R}\bar{6}_3/m$ у родині апатитів. У структурах типу фторапатиту аніони F^- , Cl^- , OH^- можуть легко заміщуватися, утворюючи чисті та проміжні сполуки. За переважного вмісту одного з цих аніонів мінерал одержує відповідну назву. У випадку домінування іонів F^- – це фторапатит, Cl^- – хлорапатит, OH^- –

гідроксиapatит. За суттєвої кількості декількох аніонних домішок виділяють проміжні структури, наприклад, фтористий гідроксиapatит.

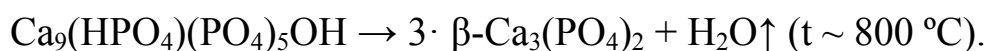
Численні катіонні та аніонні заміщення виявили також у апатиті, який формується у твердих тканинах хребетних, тобто у біоapatиті. Це добре ілюструє хімічний склад твердих тканин людини (табл. 1.5, розділ 1.2.3).

Фосфатами кальцію, які не утворюються у водних розчинах, є *дикальційний фосфат ангідрат*, ДКФА, *трикальційфосфат*, β - та α -ТКФ, а також *тетракальційфосфат*, ТТКФ. ДКФА одержують із ДКФД. Нагрівання ДКФД за температур понад 100°C призводить до поступового вивільнення кристалізаційної води та його перетворення у ДКФА.

Трикальційфосфати, $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$, зазвичай одержують твердофазним синтезом за високих температур 1100–1400 °С. β -ТКФ стабільний до температур 1150 °С. Його синтезують, наприклад, нагріванням суміші солей відповідної стехіометрії ($\text{Ca/P} = 1.5$) за реакцією



або одержують внаслідок термічного розкладу КДГА відповідного хімічного складу ($\text{Ca/P} = 1.5$)



β -ТКФ за температур понад 1150 °С перетворюється в α -ТКФ. Окрім цього, ТКФ можуть бути одержані нетрадиційними методами. Синтезують АФК із хімічним складом ТКФ. Нагрівання (відпал) такого АФК призводить до його кристалізації в метастабільний нанокристалічний α -ТКФ в інтервалі температур 630–850 °С, який переходить в β -ТКФ за вищих температур 850–1100 °С.

Тетракальційфосфат, $\text{Ca}_4(\text{PO}_4)_2\text{O}$, також одержують твердофазним синтезом за високих температур понад 1300 °С; наприклад, нагріванням гомогенізованої еквімолярної суміші ДКФА та CaCO_3 у сухому повітрі або потоці сухого азоту. Обов'язковою умовою є раптове охолодження продукту реакції для запобігання його взаємодії з водяними парами з утворенням, зокрема, ГА.

Важливою характеристикою зазначених ортофосфатів кальцію є їхня розчинність. Вони легко розчиняються у кислотах і помірно та по-різному – у воді. На рис. 1.5 показано залежність їхньої розчинності від рН. Що нижче розташована ізотерма на цій діаграмі, то більш стабільною є відповідна їй сполука у розчині щодо інших фосфатів кальцію, ізотерми яких знаходяться вище. Звідси та табл. 1.1 виходить, що за умов $\text{pH} > 8$ ступінь розчинності ортофосфатів кальцію співвідноситься як ДКФД > ДКФА > АФК > α -ТКФ > ТТКФ > ОГА > β -ТКФ > КДГА > ГА, тобто найбільш стабільною фазою є ГА. Із цього випливає можливість перетворень фосфатів кальцію у розчинах за зміни умов. Так, ДКФД у розчині може перетворитися у ОКФ, АФК або КДГА під час збільшення рН (та за деяких інших умов).

З іншого боку, безводні фосфати кальцію не утворюються у біологічних системах. Однак їхня розчинність у воді значна (рис. 1.5), і вони легко гідролізуються у ДКФД або ГА (частіше в КДГА). Із цим пов'язано їхнє застосування як компонента кальцій-фосфатних цементів (розділ 8.4).

1.2. Структура та функціональні властивості твердих тканин людини

1.2.1. Структура та механічні характеристики кістки

Для того щоб створити штучний матеріал (наприклад, імплант), близький за характеристиками до природної кістки, треба знати її хімічні, структурні та фізичні властивості. Природна кістка через різну форму та будову є складним мінерально-органічним композитом, який змінюється упродовж життя організму. Опорно-руховий апарат людини складається з *компактної (кортикальної)* та *губчастої (трабекулярної)* кісток (рис. 1.6 а,б) [5, 12–14].

Компактна кістка становить зовнішню частину всіх твердих тканин. До 80 % скелета є компактною кісткою, за рахунок якої забезпечується його механічна міцність. Структурно-функціональним елементом такої кістки є *остеон*: мікроскопічна система кісткових трубок (циліндрів), які містяться одна в одній і мають спільну вісь (рис. 1.6 в). Уздовж осі коаксіальних трубок є канал живлення діаметром 10–100 мкм. Через канал проходить кровоносний капіляр. Кількість кісткових циліндрів у одному остеоні від 4 до 20.

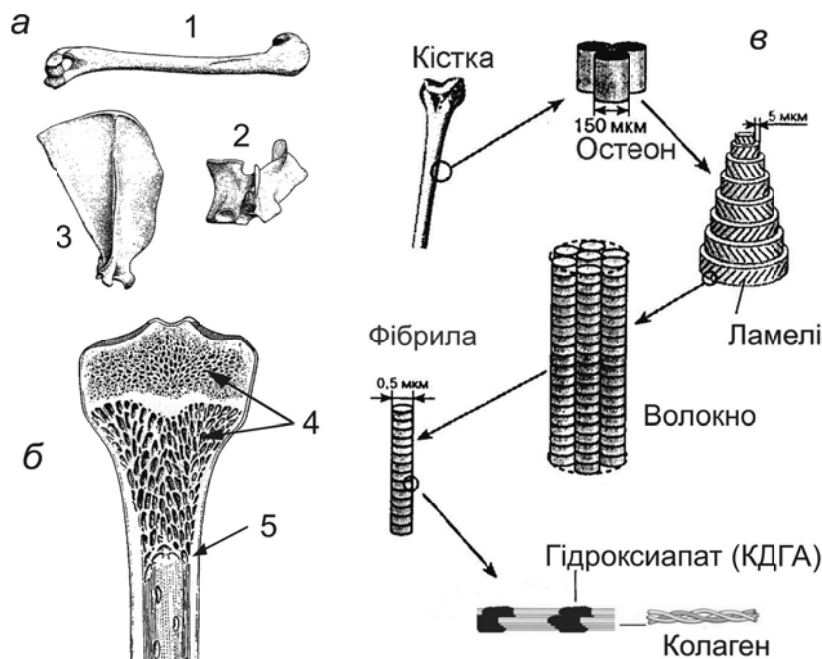


Рис. 1.6. Будова кісткової тканини. а – форми кісток (1 – довга, 2 – коротка, 3 – плоска) та б – внутрішня структура довгої кістки (4 – трабекулярна та 5 – кортикальна кістки); в – ієрархічна структура компактної кістки

Кісткові трубки (або *ламелі*) формуються з волокон завтовшки 3–7 мкм. Останні утворені з *фібрил*, складовими яких є *колагенові* нановолокна діаметром від 100 до 2000 нм, що містять мінеральний компонент.

Колаген – це білок, первинна структура якого складається з триплетів амінокислот, які повторюються. Відомо 15 типів колагену (I – XV); у кістках утворюється колаген I. Мінералом є суміш АФК і кристалічного ГА. Пропорція між аморфною та кристалічною фазами залежить від багатьох факторів, у тому числі – від віку. АФК вельми повільно переходить у кристалічний ГА, водночас змінюється співвідношення хімічних елементів, які входять до складу мінералу, зокрема кальцію та фосфору. Звідси зрозуміло, чому міцнісні характеристики скелета переважно визначає мінеральний компонент.

Кристали апатиту є голкуватими, завдовжки 40–60 нм, завширшки 20 нм і завтовшки всього 1,5–5 нм. Окрім основних складових, такий кристал містить домішки іонів натрію, магнію, CO_3^{2-} , фтору та ін. (табл. 1.5). Усі ці домішки суттєво впливають на фізіологічну поведінку кісткової тканини. Кристали апатиту орієнтовані поздовжньою віссю уздовж нановолокон. Співвідношення Ca/P у мінеральній фазі змінюється у межах 1,37–1,67.

Г у б ч а с т а кістка є клітинним матеріалом, який утворено з сітки поєднаних стрижнів і пластинок. Міститься всередині довгих кісток, особливо на їхніх кінцях, у тілах хребців, внутрішніх частинах тазу та в інших крупних кістках. Структурним елементом губчастої кістки є *трабекули*. В них менше мінерального компонента (до 60–65 %), ніж у компактній кістці. Органічна речовина за більшістю є колагеновими волокнами. Простір між трабекулами заповнений кістковим мозком. Губчаста кістка переважно забезпечує механічну підтримку, особливо у хребетному стовпі. Приклади мікроструктури компактної та губчастої кісток показано на рис. 1.7.

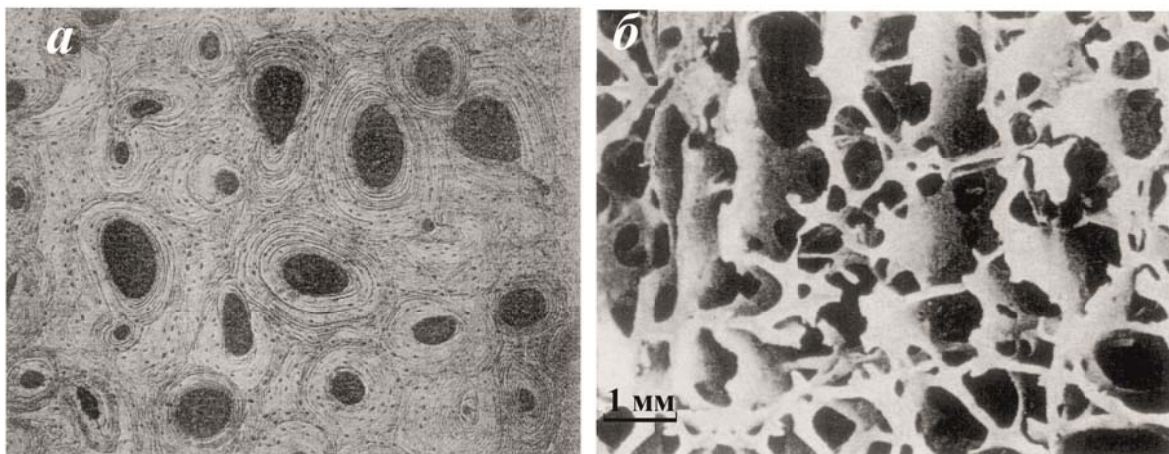
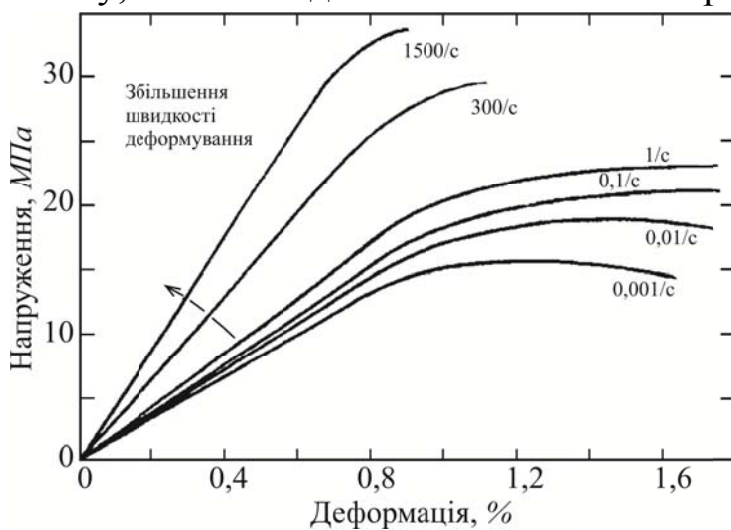


Рис. 1.7. Мікроструктура *a* – поперечного перерізу компактної (кортикальної, ламелярної) та *б* – губчастої (трабекулярної) кісток

Зовні кістка покрита тонкою з'єднувальною тканиною – *окістям* (*надкісницею*). Судини та нерви проходять у товщу кістки через живильні отвори. Внутрішній шар окістя містить *остеобласти* – клітини, які спричиняють ріст кістки. Окрім колагену (20 %), фосфату кальцію (69 %) та води (9 %), у кістці є малі кількості таких органічних речовин, як білки, полісахариди, ліпіди та ін. Колаген надає кістці пластичність матеріалу з високою ударною в'язкістю, малим пружним модулем й іншими характеристиками, властивими полімерам. Від неорганічного компонента, першочергово кристалів біоапатиту, залежить жорсткість кістки. Як керамічно-органічний композит, кістка має високу міцність і відносно високий пружний модуль. Однак висока міцність зумовлена не тільки присутністю колагену, але й складною волокнистою мікроструктурою кістки.



Типова залежність напруження–деформація для компактної кістки показує лінійну (пружну) область і надалі переходить у пластичну (на плато) за деформацій поблизу 0,8 % (рис. 1.8). Руйнування відбувається під час деформацій до 3 %. Водночас поведінка кістки залежить від швидкості деформації: за малих значень кістка є в'язкою, а за високих – ламається як крихкий матеріал. Нахил лінійної ділянки кривої, тобто жорсткість кістки, збільшується зі збільшенням відносного вмісту мінерального компонента. Висока в'язкість (за малих швидкостей деформації) здебільшого пов'язана зі складною ієрархічною структурою (рис. 1.6), що блокує розвиток тріщин.

Основні механізми зміцнення пов'язують із відхиленням тріщин, що зародилися за умов пластичної деформації, та ефектами їхнього виходу з кістки.

Механічні властивості компактної кістки людини подано в табл. 1.3. Для губчастої кістки модуль Юнга (виміряний за умов стискання) та межа міцності на стискання знаходяться в інтервалах 1–2 *ГПа* та 1–100 *МПа* відповідно. Під час збільшення щільності кістки обидві ці величини значно збільшуються.

Механічні характеристики кістки переважно залежать від характеру та напрямку прикладеного навантаження і типу кістки. Зі збільшенням ступеня мінералізації збільшується міцність і зменшується напруження зламу

кістки. Механічні властивості залежать також від орієнтації колагенових волокон, щільності, характеристик пористості і структури та розташування нанокристалів апатиту в колагеновій матриці кістки. Окрім цього, міцність і об'єм кістки різко зменшуються з віком.

Таблиця 1.3

Механічні властивості компактної кістки людини

Характеристики	Напряг вимірювання щодо осі кістки	
	Паралельний	Перпендикулярний
Межа міцності на розривання (МПа)	124–174	49
Межа міцності на стискання (МПа)	170–193	133
Межа міцності на згинання (МПа)	160 ^а	–
Межа міцності на зсування (МПа)	54	–
Модуль Юнга (ГПа)	17,0–18,9 20–27 (рідко)	11,5
Робота зламу (Дж/м ²)	6000 (мала швидкість деформації) 98 (велика швидкість деформації)	–
K_{Ic} (МПа · м ^{1/2})	2–12 ^а	
а – напрям вимірювання не зазначено		

1.2.2. Структура та механічні властивості зубів

Усі зуби складаються із двох частин – коронки та кореня (рис. 1.9 а) [14–16]. Корені знаходяться у комірках, які називаються *альвеолами*, у *максиллярній* (верхній) і *мандибулярній* (нижній) кістках. Корінь покритий шаром *цементу* та прикріплюється до кістки через *періодонтальну мембрану* (шар волокнистої з'єднувальної тканини).

Коронка покрита *емаллю*. Це найбільш тверда речовина в тілі людини. Вона на 97 мас.% (92 об.%) складається з відносно великих кристалів ГА (завтовшки 25 нм, завширшки 40–120 нм і завдовжки 160–1000 нм). Решту 3 мас.% (8 об.%) становлять органічні речовини та вода. Кристали ГА формують структури з добре виражених стрижнів або призм діаметром більше 4 мкм (рис. 1.9 б). *Дентин* є мінералізованою тканиною, близькою до звичайної компактної кістки. Усі частини дентину пронизують трубочки (діаметром 3–5 мкм), які розходяться з порожнини *пульпи* в напрямі периферії. Ці трубочки заповнені колагеновими волокнами (діаметром 3–5 мкм) у поздовжньому напрямі, а межі поділу зацементовано протеїн-сахаридною комплексною речовиною. Пульпа є м'якою тканиною, яка переважно складається з тонких колагенових волокон, нервових клітин і кровоносних судин.

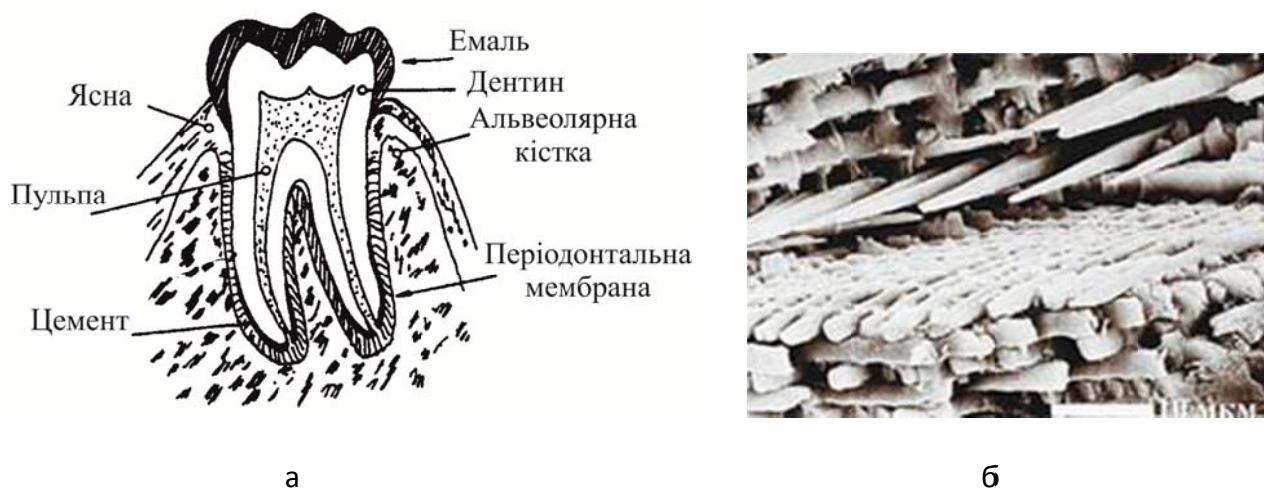


Рис. 1.9. Будова зуба: а – схематичний переріз; б – голкуваті кристали ГА в емалі

Товщина шару цементу навколо кореня зуба змінюється від 20–50 мкм біля підніжжя до 150–200 мкм біля вершини. Приблизно половина цементу є неорганічною речовиною, інша половина складається з органічної речовини та води. Періодонтальна мембрана здебільшого утворена з колагенових волокон і глікопротеїнів (протеїн-полісахаридних комплексів).

Зуби працюють за умов напруження до 20 МПа, прикладеного близько 3000 разів на день, без утомного руйнування та тільки помірного зношування. Тому зуби характеризуються унікальним поєднанням механічних характеристик (табл. 1.4).

Таблиця 1.4

Механічні властивості дентину та емалі

	Дентин	Емаль
Межа міцності на стискування (МПа)	250–350	95–370
Межа пропорційності на стискування (МПа)	160–170	70–350
Модуль Юнга при стискуванні (ГПа)	11–17	9–84
Межа міцності на розривання (МПа)	21–53	10
Модуль Юнга на розривання (ГПа)	11–19	—
Межа міцності на згинання (МПа)	245–268	76
Модуль Юнга при згинанні (ГПа)	12	131
Межа міцності на зсування (МПа)	69–147	64–93
Межа пропорційності при зсуванні (МПа)	60	—
Модуль зсування (ГПа)	6	—
Робота руйнування (Дж/м ²)	200–500	13 ^a 200 ^b
а – визначено паралельно до орієнтації призм		
б – визначено перпендикулярно до орієнтації призм		

1.2.3. Хімічний склад мінерального компонента твердих тканин

Сполуки на основі гідроксиапатиту є основним мінеральним компонентом кісткової тканини, дентину та емалі зубів. Окрім іонів Ca^{2+} та PO_4^{3-} , вони містять значні кількості домішкових простих і комплексних іонів, а також молекул, як-от Na^+ , Mg^{2+} , K^+ , CO_3^{2-} , F^- , Cl^- і H_2O (табл. 1.5).

Таблиця 1.5

Порівняльний склад і фізичні властивості неорганічних фаз у кісткових тканинах дорослої людини [5, 13, 15–18]

Характеристики	Емаль	Дентин	Цемент	Кістка	ГА
<i>Склад, мас.%; спопелений зразок</i>					
Кальцій, Ca^{2+}	36,5	35,1	<i>z</i>	34,8	39,6
Фосфор як Р	17,7	16,9	<i>z</i>	15,2	18,5
Са/Р, молярне відношення	1,63	1,61	<i>z</i>	1,71	1,67
Натрій, Na^+	0,5	0,6	<i>z</i>	0,9	–
Магній, Mg^{2+}	0,44	1,23	<i>z</i>	0,72	–
Калій, K^+	0,08	0,05	<i>z</i>	0,03	–
Вуглець як CO_3^{2-a}	3,5	5,6	<i>z</i>	7,4	–
Фтор, F^-	0,01	0,06	<i>z</i>	0,03	–
Хлор, Cl^-	0,30	0,01	<i>z</i>	0,13	–
Пірофосфат-іон, $\text{P}_2\text{O}_7^{4-, a}$	0,022	0,10	<i>z</i>	0,07	–
Загалом неорганічна (мінеральна) складова	97,0	70,0	50	65,0	100
Загалом органічна складова ^{a, б}	1,5	20,0	35	25,0	–
Абсорбована вода, H_2O^a	1,5	10,0	15	10,0	–
Сліди елементів: Sr^{2+} , Pb^{2+} , Zn^{2+} , Cu^{2+} , Fe^{3+} , інш.					
<i>Кристалографічні дані</i>					
Сталі ґратки ($\pm 0,003 \text{ \AA}$)					
Вісь \bar{a}	9,441	9,421	<i>z</i>	9,41	9,430
Вісь \bar{c}	6,880	6,887	<i>z</i>	6,89	6,891
Індекс (ступінь) кристалічності ^б	70–75	33–37	<i>z</i>	33–37	100
Розмір кристаликів (серед.), <i>нм</i>	100 <i>мкм</i> $\times 50 \times 50$	$35 \times 25 \times 4$	<i>z</i>	50×25 $\times 4$	200–600
<i>Продукти відпау (800 °C)</i>	β -ТКФ+ГА	β -ТКФ+ГА	β -ТКФ+ГА	ГА+СаО	ГА
Примітки. <i>a</i> – неспопелений зразок, ІЧ-метод; <i>б</i> – основні компоненти: емаль – не колагенова, дентин і кістка – з колагеном; <i>в</i> – обчислено з відношення інтенсивностей когерентного/інтегрального розсіювання, мінерал ГА – 100; <i>z</i> – цифрових значень не знайдено, та вони, ймовірно, близькі до таких для дентину [5]					

Для розробки матеріалів на основі ГА важливе значення має хімічний склад мінеральних компонентів у кістці та зубах. Іонні заміщення значно впливають на фізичні, хімічні та біологічні властивості цих сполук. Так, щодо катіонних заміщень відомо, що свинець із фізіологічного середовища накопичується в кісткових тканинах і зубній емалі та має згубний вплив на їхню життєдіяльність. Навпаки, іони F^- стабілізують ґратку та зменшують розчинність мінеральної фази. Тому їх часто вводять у питну воду та зубні пасти. Вміст іонів магнію становить від 0,5 мас.% в емалі до 1,23 мас.% у дентині, а вміст іонів натрію у кістковій тканині сягає 0,9 мас.%. Іони магнію та натрію відіграють важливу роль у фізіологічних процесах.

Із аніонних заміщень найбільш важливими є заміщення фосфатних іонів карбонат-групами CO_3^{2-} . Біологічний апатит кісткових і зубних тканин завжди дефіцитний за кальцієм (тобто це КДГА) і містить значну кількість таких груп. Залежно від віку людини вміст CO_3^{2-} -груп у гідроксиапатиті (карбонат-гідроксиапатиті) кістки змінюється від 2,3 до 8,0 мас.%. Мінеральні складові емалі, дентину та кісткової тканини містять відповідно 3,5, 5,6 і 7,4 мас.% карбонатних груп. Останні зумовлюють ґраткові спотворення, мікронапруження та інші кристалічні дефекти, чим значно впливають на біологічну поведінку твердих тканин.

Оскільки зазначені частинки природно входять у склад твердих тканин, то оточуючі тканини біосумісні з ними. Звідси випливає, що властивостями матеріалів, які створюються на основі ГА, можна суттєво управляти шляхом введення до них певної кількості природних домішок.

Література до розділу 1

- [1] Kreidler E.R., Hummel F.A. Phase relationships in the system $SrO-P_2O_5$ and the influence of water vapor on the formation of $Sr_4P_2O_9$. *Inorg. Chem.* 1967; 6:884–91.
- [2] Carayon M.T., Lacout J.L. Study of the Ca/P atomic ratio of the amorphous phase in plasma-sprayed hydroxyapatite coatings. *J. Solid State Chem.* 2003; 172:339–50.
- [3] Mann S. *Biomineralization. Principles and concepts in bioinorganic materials chemistry.* Oxford Univ. Oxford, UK: Press; 2001. 198 pp.
- [4] Эппле М. Биоматериалы и биоминерализация. Томск: Ветер. 2007. 165 с.
- [5] Dorozhkin S.V. Calcium orthophosphates. *J. Mater. Sci.* 2007;42:1061–95.
- [6] Elliot J.C. *Structure and chemistry of the apatites and other calcium orthophosphates.* Amsterdam: Elsevier; 1994.
- [7] Lide D.R. *The CRC handbook of chemistry and physics.* 86th ed. Boca Raton, Florida: CRC; 2005. 2544 pp.
- [8] Физика апатита. Под ред. акад. Соболева В.С. Новосибирск: Наука; 1975. Стр. 7–63.
- [9] Kay M.I., Young R.A., Posner A.S. Crystal structure of hydroxyapatite. *Nature* 1964; 204:1050–2.

- [10] Elliott J.C., Mackie P.E., Young R.A. Monoclinic hydroxyapatite. *Science* 1973, 180:1055–7.
- [11] Morgan H., Wilson R.M., Elliott J.C. et al. Preparation and characterization of monoclinic hydroxyapatite and its precipitated carbonate apatite intermediate. *Biomaterials* 2000; 21:617–27.
- [12] Park J.B. *Biomaterials science and engineering*. New York: Plenum Press; 1987.
- [13] Weiner S., Wagner H.D. The material bone: structure-mechanical function relations. *Annu. Rev. Mater. Sci.* 1998; 28:271–98.
- [14] Suchanek W., Yoshimura M. Processing and properties of HA-based biomaterials for use as hard tissue replacement implants. *J.Mater. Res.* 1998; 13:94–103.
- [15] Lowenstam H.A., Weiner S. *On biomineralization*. Oxford, UK: Oxford University Press; 1989.
- [16] Ten Cate A.R. *Oral histology: development, structure and function*. 5th ed. Saint Louis: Mosby-Year Book; 1998. 497 p.
- [17] Le Geros R.Z. *Calcium phosphates in oral biology and medicine*. Basel: Karger; 1991. P. 201.
- [18] Daculsi G., Bouler J.M., Le Geros R.Z. Adaptive crystal formation in normal and pathological calcifications in synthetic calcium phosphate and related biomaterials. *Int. Rev. Cytology* 1997; 172:129–91.

Розділ 2

ПРОЦЕСИ КРИСТАЛІЗАЦІЇ ФОСФАТІВ КАЛЬЦІЮ З ВОДНИХ РОЗЧИНІВ

Одним із найбільш поширених матеріалів для біомедичного застосування є порошок ГА. Зазвичай його одержують із осаду, що утворюється внаслідок змішування та реакції між водними розчинами сполук, які містять іони Ca^{2+} і PO_4^{3-} , за певних умов. Осад витримують деякий час у реакційному (материнському) розчині, промивають і сушать. Незважаючи на значну кількість робіт із *проблеми кристалізації ГА з водних розчинів*, повна картина тут не ясна. З'ясувалося, що всі препаративні стадії впливають на характеристики кінцевого продукту. Найбільш досліджено вплив чинників осадження, які вважаються основними, – це концентрація, рН і температура розчину. Однак роботи останніх років свідчать, що, здавалося б, чисто допоміжні процедури промивання та сушіння також можуть суттєво впливати на склад, структуру та властивості кристалічного ГА. Надалі розглянемо всі стадії одержання ГА за мокрим синтезом.

2.1. Попередні (проміжні) фази

В одній із перших ґрунтовних робіт [1] із зазначеної проблеми для запобігання утворення більш розчинних кислотних фосфатів кальцію (розділ 1.1) було використано синтез ГА за дещо модифікованим способом Хаєка [2]. Розчин гідрофосфату амонію $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ швидко додавали за перемішування до розчинів тетрагідрату нітрату кальцію $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ або гексагідрату хлориду кальцію $\text{CaCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ за співвідношення $\text{Ca}/\text{PO}_4 = 1,71$. Перед змішуванням усі розчини доводили до рН=10,5 додаванням концентрованого гідроксиду амонію NH_4OH . Реакція синтезу відбувалася при 25 °С. Утворений осад за неперервного перемішування знаходився у розчині до 2-х тижнів. Зразки осаду брали через певні проміжки часу від початку змішування реагентів, промивали, висушували та використовували для хімічного, рН- та дифрактометричного аналізів.

Ранній осад вважали аморфним, оскільки його рентгенівська картина не мала дифракційних максимумів (рис. 2.1 а). Молярне відношення

Ca/PO_4 для цього дифракційно-аморфного осаду було значно нижчим за 1,71 у материнському середовищі, а саме: 1,52 у випадку використання нітратного розчину та 1,46 – для хлоридного. Щонайбільше 90 % іонів кальцію від присутніх у вихідному розчині знаходилося в аморфній фазі, решта залишалася у ньому або була вимита з осаду у процесі його підготовки до хімічного аналізу. Водночас іони PO_4^{3-} не були виявлені (у межах чутливості аналізу) ні в реакційному середовищі, ні у промивальних водах.

Подібні профілі (гало) були й на дифрактограмах від продуктів непромитих і висушених виморожуванням; такою ж була картина від вологих суспензій після центрифугування, узятих упродовж декількох годин знаходження осаду в материнському розчині. Надалі осад перетворювався у слабокристалічний апатит (рис. 2.1 б). Перетворення цього аморфного фосфату кальцію, АФК, у апатит тривало понад 2 години. Про кінетику кристалізації судили з характеристик максимуму (002) поблизу $26^\circ 2\theta$, оскільки тільки він був розділений на дифрактограмі (рис. 2.1 б). Спочатку спостерігали приблизно 5-разове збільшення інтенсивності (площі) максимуму при збереженні його напівширини (ширини на половині висоти), що відповідало приблизно п'ятикратному збільшенню кількості кристалічної фази. Надалі площа максимуму (002) перестала збільшуватися (що свідчило про завершення перетворення дифракційно-аморфної фази у кристалічну), і поступово зменшувалася його напівширина упродовж близько двох тижнів. Водночас спостерігали збільшення відношення Ca/PO_4 у кристалічному продукті до його значення $1,67 \pm 0,01$ у чистому ГА та зменшення вмісту іонів кальцію в реакційному розчині з 10 % до близько 2 % від його значення на початок синтезу. Як і раніше, у розчині не було виявлено іонів PO_4^{3-} . Величина рН у реакційному розчині зменшилася з початкової 10,5 до 9,8 одразу після змішування та залишалася такою упродовж усього періоду кристалізації. Кристалізаційні процеси вельми прискорювалися, якщо синтез провадили за більш високої температури $30,5^\circ\text{C}$ замість 25°C .

Процес утворення ГА можна умовно розділити на три стадії (рис. 2.2). Перша починається одразу після змішування реагентів і триває приблизно 5 годин. Осад на цьому етапі характеризується дифракційно-аморфними картинками, які практично не змінюються.

Друга стадія відзначається появою ледь помітних максимумів на гало та триває до формування інтенсивних максимумів апатитової структури за одночасного поступового зникнення профілю від аморфного осаду. Третя стадія охоплює період після повної конверсії АФК у апатит і характеризується незмінною площею максимуму (002). Вона починається приблизно через 7 годин після початку реакції та триває невизначений час (більше 2-х тижнів).

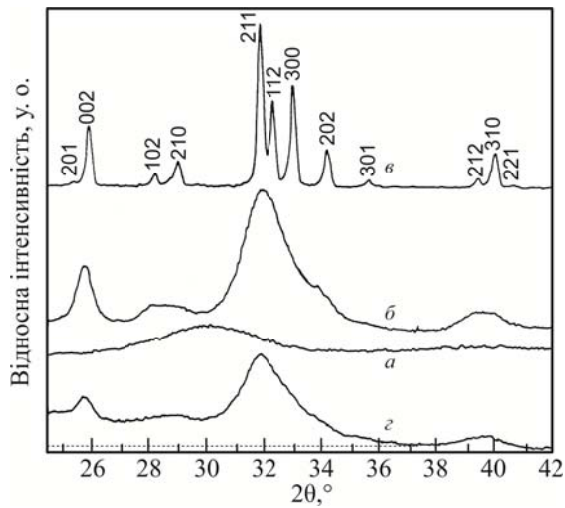


Рис. 2.1. Дифракційні картини від *a* – аморфного та *b* – нанокристалічного (апатитового) фосфатів кальцію, *v* – гідроксиапатиту, *z* – біоапатиту

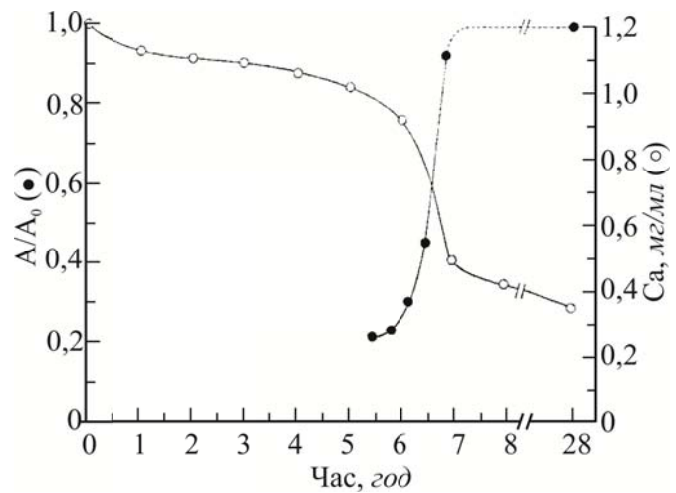


Рис. 2.2. Кінетика конверсії аморфної фази у кристалічну (апатитову): ● – процент перетворення, оцінюється як відношення площі *A* максимуму (002) до загальної площі *A*₀ під дифракційним профілем; ○ – зменшення концентрації Ca²⁺ у материнському розчині з часом

Незважаючи на видиму незмінність дифракційної картини, перша стадія не є статичною хімічно. Відбувається слабе, але важливе, зменшення концентрації Ca²⁺ у материнському розчині від 1,20 мг/мл до 1,02 мг/мл (рис. 2.2). Розділення між першою та другою стадіями зроблено за появою перших дифракційних максимумів апатиту. Оскільки площа максимуму (002) на початку другої стадії становить всього 1/5 від значення по досягненні повної конверсії, вважають, що близько 20 % аморфного осаду перейшло у кристалічний стан до того, як це проявилось на дифрактограмі. Отже, на початковій стадії відбулися як хімічні, так і структурні зміни. Друга стадія виявляється краще. Майже водночас із появою перших слабких дифракційних максимумів від кристалічної фази стрімко зменшується концентрація Ca²⁺ у розчині (від 1,02 мг/мл до 0,42 мг/мл). Посилення максимуму (002) відбувається відповідно до прискореного зниження концентрації Ca²⁺ у розчині, так що залишкові 80 % аморфної фази перетворюються у кристалічну за набагато коротший час, аніж перші 20 %. Унаслідок головною відмінністю між першими двома стадіями вважають темп кристалізації, який набагато швидший на другій стадії. Результатом є стрімке збільшення *ступеня кристалічності* (ця характеристика визначається як відношення інтенсивностей розсіювання когерентного щодо некогерентного до інтенсивності розсіювання повністю кристалічного зразка, взятої за 100 % [1]). Практичну незмінність напівширини максимуму (002) до кінця другої стадії пов'язують із тим, що швидкість конверсії

аморфної фази більше залежала від зародження нових кристаликів, аніж від розростання або вдосконалення утворених до цього.

Основною рисою третьої стадії вважають поступове збільшення середнього розміру кристаликів шляхом переосадження (перекристалізації) у розчині, що типово для багатьох слаботорозчинних осадів. Такий розвиток осаду відомий як *оствальдове дозрівання*; він здебільшого пов'язаний із розчиненням малих, більш розчинних, кристаликів і осадженням розчиненої речовини на поверхнях більших, менш розчинних, кристалів які внаслідок ростуть. Звичайно, цей процес відбувався з самого початку конверсії, однак тривалість другої стадії надто мала, щоби повільне збільшення розміру кристаликів унаслідок перекристалізації відзначилося на дифрактограмі. Поступове зменшення вмісту Ca^{2+} у розчині від 0,42 до 0,20 мг/мл упродовж заключної третьої стадії пов'язують із ростом і вдосконаленням структури кристаликів.

2.2. Залежність конверсії АФК у ГА від умов процесу

У процесі кристалізації ГА в лужному розчині зі змішаних водних розчинів солей кальцію та гідрофосфату формувалася попередня (метастабільна) фаза, що була рентгеноаморфною. Хімічний аналіз показав, що ця фаза, АФК, є гідратованим трикальційфосфатом $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$. За присутності води АФК кристалізується у ГА (розділ 2.1) [1].

Виявилось також, що тривалість існування метастабільної фази у водному розчині залежить від присутності певних макромолекул і іонів, які взаємодіють із нею, значення рН, в'язкості, іонної сили та температури. За високих рН швидкість конверсії аморфної фази у кристалічну була пропорційною кількості утвореного апатиту, звідки виходило, що конверсія відбувається автокаталітично [2, 3].

Розглянемо детальніше вплив двох найбільш дійових факторів, рН і температури розчину, на швидкість формування кристалічного апатиту [4]. АФК готували змішуванням розчинів нітрату (чи хлориду) кальцію та гідрофосфату амонію (натрію чи калію). Температура розчинів до змішування була 26 °С. За допомогою двох *буферних* розчинів значення рН материнського розчину підтримували в межах 6,8–9 або 9–10 відповідно (буферними називаються розчини зі стійким значенням рН). Утворений АФК або негайно виймали, або залишали у материнському розчині для кінетичних досліджень.

Усі ізотермічні дослідження провадили за 26 °С. Виконали два типи експериментів. В одному випадку осадок після реакції залишався у контакті з материнським розчином. В іншому – визначені порції сухого порошку АФК із різним розміром кристаликів додавали до певної кількості

розчину. Під час дослідження впливу одного чинника інші залишалися незмінними.

Упродовж заданого часу ступінь (міра) реакції, тобто кількість α конвертованого АФК, визначалася як масова фракція ГА (апатиту), що присутня (утворилася) у суспензії. Кількість утвореного апатиту знаходили рентгенівським методом [5]. Температурну залежність перетворення досліджували за рН 8 і температур 10, 26, 37 і 48 °С.

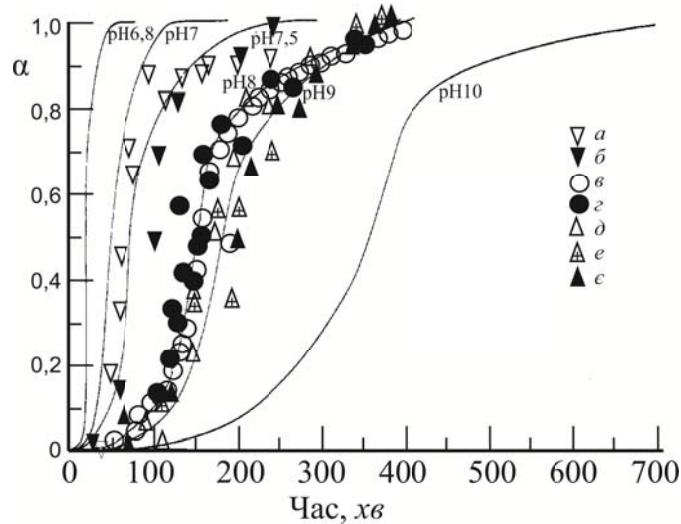


Рис. 2.3. Залежність перетворення АФК у ГА від часу та характеристик розчину.

Лінії відображають рентгенівські дані, якщо конверсія відбувалася у материнському розчині, утвореному змішуванням CaCl_2 і $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ у трис- (гідроксиметиламінометан – HCl) (рН 6,8–9) або $\text{NH}_4\text{OH} - \text{NH}_4\text{Cl}$ (рН 10) буферних розчинах. Точки: а – рН 7,5 і $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ замінено на K_2HPO_4 ; б – рН 7,5 і $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ замінено на Na_2HPO_4 ; в – рН 8, значення α одержано титруванням; г – рН 8, і α обчислено з рентгенівських даних; в і г – сухий АФК додавали до розчину; д, е та є – рН 9, АФК залишався у розчині; д – розчин, вільний від карбонату; е – CaCl_2 замість $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$; є – $\text{NH}_4\text{OH} - \text{NH}_4\text{Cl}$ замість трис-буферного розчину

На рис. 2.3 показано типові криві конверсії АФК \rightarrow ГА для різних рН при 26 °С. Загальний час, необхідний для повної конверсії аморфної фази у кристалічну, збільшувався зі збільшенням рН. Водночас, як це видно зі співпадіння експериментальних точок за різних умов, цей процес практично не залежав від а) природи буферного розчину, б) типу одновалентних іонів у розчині та в) від того, чи аморфний осад залишали в контакт з материнським розчином, чи фільтрували, сушили та додавали до свіжого буферного розчину. Пропускання азоту через розчин для запобігання абсорбції двоокису вуглецю хоча призводило до зсуву, та не змінювало форму кривої. Зсув пов'язують зі збільшеною швидкістю перемішування, спричиненою пропусканням азоту. Результати показують також відмінне узгодження між даними, які одержано рентгенівським методом і титруванням.

Сигмоїдальні криві (рис. 2.3) є типовими для твердофазних реакцій, які починаються із зародкоутворення. Така крива може бути розділена на ділянки, які відображають а) інкубаційний період, упродовж якого не виявляються процеси конверсії, б) період розвитку стрімкої кристалізації та в) спадний період, упродовж якого швидкість конверсії зменшується.

Упродовж інкубаційного періоду досягається критичне пересичення з подальшим формуванням первинних зародків. У випадку переходу АФК → ГА інкубаційний період включає також час, який потрібний для розчинення аморфної фази, а значить, залежить від усіх чинників, пов'язаних із розчинністю АФК. Отже, інкубаційний час зменшується при використанні менших частинок АФК, більш високої концентрації суспензії АФК, більш водних, аніж безводних розчинів, меншого рН і вищих температур. Усі ці фактори зменшують час, потрібний для досягнення критичного рівня пересичення.

Оцінку енергетичного бар'єра для формування первинних зародків одержали з даних про температурну залежність конверсії. Вплив температури на швидкість конверсії досліджували для рН 8. Збільшення температури процесу спричинилося до зменшення інкубаційного часу та збільшення швидкості утворення кристалів (рис. 2.4). Константи швидкості першого порядку, вираховані за цими даними, лягли на прямі Арреніуса (рис. 2.5).

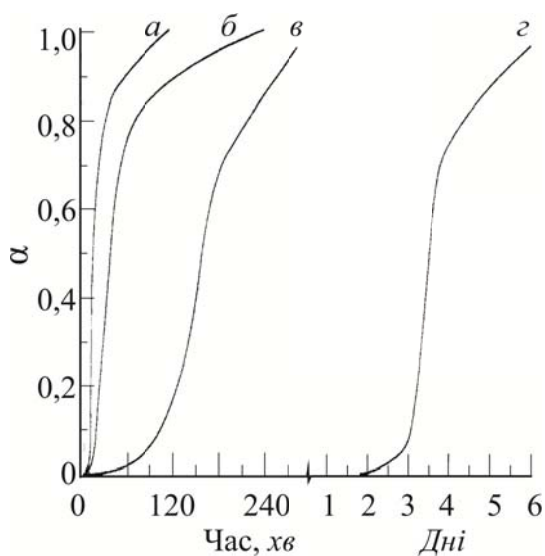


Рис. 2.4. Вплив температури на швидкість конверсії АФК у ГА за рН 8. Лінії відповідають найкращому узгодженню даних рентгенівських і титрування.
а – 48, б – 37, в – 26 і з – 10 °С

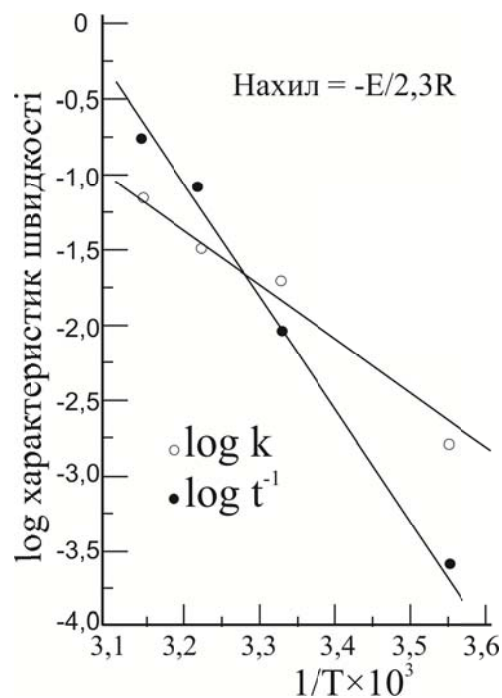


Рис. 2.5. Конверсія АФК у ГА. Логарифми інкубаційного часу t^{-1} – ● та сталої швидкості першого порядку k – ○. Нахил прямих визначає енергію активації – $E/2.3R$; R – універсальна газова стала

Звідси енергія активації власне конверсії була визначена як $68,7 \text{ кДж/моль}$, а енергія активації, пов'язана з інкубаційним періодом, – приблизно $138,2 \text{ кДж/моль}$. Інкубаційний період зі збільшенням температури розчину зменшується внаслідок як збільшення розчинення АФК, так і надання додаткової енергії для формування стабільних зародків. Енергія активації $138,2 \text{ кДж/моль}$ для інкубаційного періоду включає енергію розчинення АФК. Якщо кристалічні затравки додавалися до розчину водночас із АФК, вони слугували первинними зародками, і перетворення відбувалося без інкубаційного періоду (рис. 2.3 *в,г*). Отже, в експериментах із затравками не було енергії активації інкубаційного періоду, яку можна було визначити; звідси виходило, що енергія розчинення АФК відносно мала, а знайдена енергія активації якраз є такою, яка потрібна для подолання бар'єра зародкоутворення. Оскільки $138,2 \text{ кДж/моль} > 68,7 \text{ кДж/моль}$, то обставиною, яка визначає загальну конверсію, вважають формування первинних зародків ГА.

Важливим є механізм переходу, якщо вже первинні зародки виникли. Швидкість утворення кристалічного матеріалу упродовж цього періоду пропорційна фракції (кількості) уже наявної кристалічної речовини. Тому цей процес вважають автокаталітичним, оскільки він самоприскорюється з утворенням додаткових кристалічних зародків. Механізм автокаталізу до кінця не відомий, натомість пропонуються моделі відгалуження, трьохвимірного росту компактних зародків або ріст уздовж дислокаційних ліній. Механізм [4] не може бути виключно ростовим. Зазвичай енергія активації росту кристалів $0\text{--}21 \text{ кДж/моль}$, тобто є малою порівняно з $68,7 \text{ кДж/моль}$, яка була визначена для періоду розвитку. Це свідчить, що відбувалися не тільки ріст кристалів, але й неперервне утворення нових зародків, поєднаних із затравочними кристалами із попередніх зародків. Насамкінець, за постійної температури стала швидкості першого порядку для автокаталітичного процесу k є тільки функцією рН материнського розчину. За малих рН ступінь пересичення вищий, тому ця швидкість більша.

Зменшення швидкості реакції не до кінця зрозуміло. Теоретичні міркування пов'язують це з коалесценцією (лат. *coalesce* – зростатися, з'єднуватися) зародків, які вже існують у розчині. Перетворення АФК в ГА в небуферному розчині не викликало такого зменшення. Однак виявлене тут падіння рН було наслідком поглинання гідроксильних іонів із небуферного розчину та могло зумовити неперервне збільшення сталої реакції, що маскувало цей ефект. Отже, у роботі [4] коалесценція зародків і зменшення ступеня пересичення материнського розчину могли спричинитися до зменшення швидкості перетворення.

Автори [4] доходять таких висновків. У експериментах за зазначених умов перетворення АФК у ГА відбувається за посередництва розчину та залежить від чинників, які регулюють як розчинення АФК, так і формування первинних зародків апатиту. Швидкість автокаталітичного розвитку процесу за даної температури є функцією тільки рН розчину. Лише інкубаційний період змінюється чинниками реакції, і, за даного рН, частина сигмоїдальної кривої за інкубаційним періодом залишається однаковою незалежно від умов реакції. Фактори, що впливають на тривалість інкубаційного періоду (рН, розмір частинок, склад суспензії та неводна природа розчину), можуть бути використані для стабілізації аморфної фази.

Рентгенівські та ІЧ-спектроскопічні дослідження показали, що мінерал зрілої кістки складається з АФК і слабокристалізованої апатитової фази. Значне розсіювання над фоном при кутах менших за $30^\circ 2\theta$ порівняно з наноапатитовим вважають спричиненим присутністю АФК у біоапатиті (рис. 2.1 б,г) [6]. Остання є спорідненою з ГА. Мінерал молодшої кістки багатший на аморфну, ніж на апатитову фазу, а мінерал зрілої кістки – навпаки. Механізм, який відповідає за *in vivo* стабілізацію аморфної фази та її конверсію у процесі визрівання кістки, ще має бути з'ясованим. Результати роботи [4] показали можливі шляхи стабілізації аморфної фази та значимість рН у взаємодії між аморфною та кристалічною фазами.

У піонерській роботі [4] вивчали кінетику кристалізації АФК поблизу нейтральних і переважно лужних значень $6,8 \leq \text{pH} \leq 10$, а також вплив температури на цей процес при $\text{pH} 8$. Хід конверсії за інших значень pH , температури та додаткових факторів ґрунтовно досліджували надалі [6–17]. Знайдено, зокрема, що за фізіологічних значень $\text{pH} \sim 7.4$ та 37°C АФК кристалізувався уп'ятеро швидше, аніж за 20°C [8]. Якщо інкубаційний період за $\text{pH} \sim 7.4$ і 26°C не перевищував $0,3 \text{ год}$, то він збільшувався до 9 год при $\text{pH} 10\text{--}10.5$ [9, 10]. Присутність іонів Na^+ і K^+ практично не впливала на хід кристалізації за умов роботи [4] (рис. 2.3 а,б), однак домішки деяких кислот, цитратів і полімерних електролітів збільшували стабільність АФК [6, 11, 12]. Також збільшували інкубаційний період іони Mg^{2+} за умови $\text{Mg}^{2+}/\text{Ca}^{2+} > 0.2$ та навіть сліди CO_3^{2-} , F^- , $\text{P}_2\text{O}_7^{4-}$ [1, 11]. Кристалізація АФК у присутності іонів F^- за значень рН, близьких до кислотних, супроводжувалася абсорбцією F^- і утворенням фторгідроксиапатиту $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_{2-x}\text{F}_x$ [13]. Дослідження провадили з метою пошуку абсорбенту фтору. АФК майже повністю вилучав F^- із розчинів із малою концентрацією іонів фтору та рН 5.5, але за рН 7 – абсорбував вельми слабо. З іншого боку, надлишок іонів Ca^{2+} стимулював конверсію АФК у КДГА [14], а колаген, який є основним протеїном твердої тканини, не впливав на цей процес [8, 15].

2.3. Кінетика та механізм кристалізації ГА за високих значень рН і концентрації іонів кальцію

АФК утворюється у широкій області початкових значень добутку *розчинності* (сталі величини, яка є константою рівноваги гетерогенної хімічної реакції розчинення або осадження малорозчинного електроліту у певному розчиннику) $[Ca] \times [P]$ від 25 до $5 \cdot 10^5 \text{ мМ}^2$ [7]. А від значення рН і температури розчину залежить також механізм кристалізації. Якщо за достатньої концентрації, лужних значень рН > 7 , температурах кімнатних і дещо більших кристалізація відбувається за схемою АФК \rightarrow ГА, то за кислотного середовища та менших температур конверсія протікає за схемою АФК \rightarrow ОКФ \rightarrow КДГА \rightarrow ГА [4, 9, 10, 16]. Однак ступенева кристалізація може статися й за лужних значень рН і відносно підвищених температур [17].

Основною метою авторів [17] було вивчення процесу конверсії аморфної фази у кристалічну за температур 15–80 °С, високих значень рН 10–11 та концентрації кальцієвої сполуки у вихідному розчині 0,5–0,8 моль/л. При змішуванні розчинів $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$ та $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ початкове значення Ca/P було більшим за 1,67.

Зміну відношення Ca/P упродовж осадження при 35 °С показано на рис. 2.6. На початку процесу це відношення в осаді було меншим за 1,5; надалі воно дуже швидко збільшувалося до 1,5 (10 хв) і сягало 1,67 за суттєво довший період.

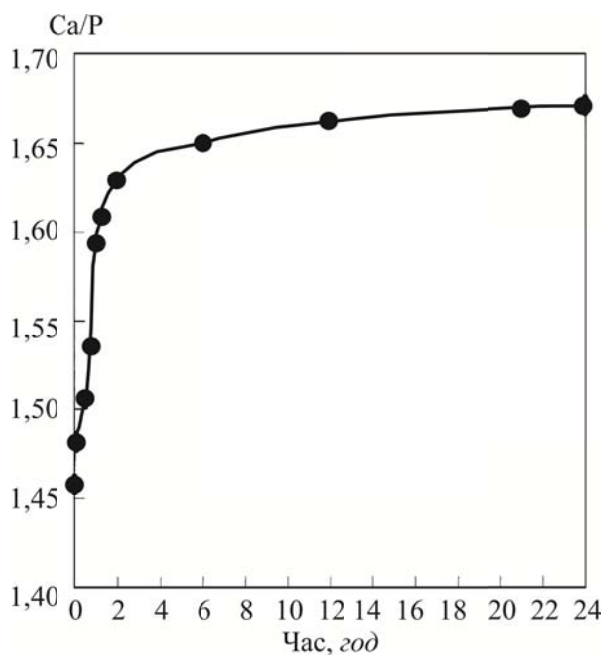


Рис. 2.6. Зміна відношення Ca/P в осаді упродовж реакції при 35 °С

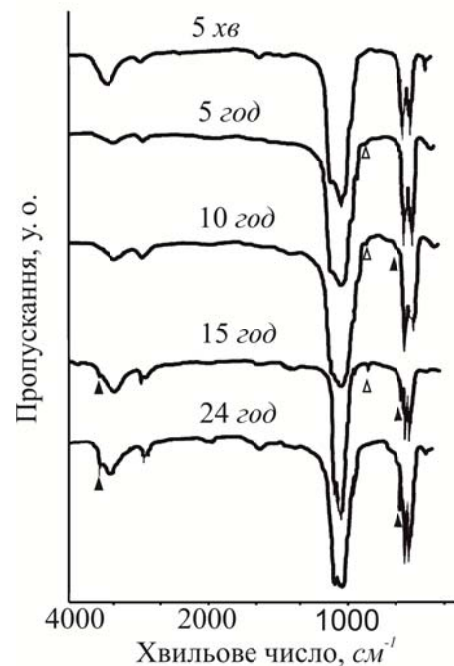


Рис. 2.7. ІЧ-спектри осаду на різних стадіях його визрівання. Δ – HPO_4^{2-} ; ▲ – OH^-

Еволюцію хімічного складу осаду відображають ІЧ-спектри (рис. 2.7). Слабкий пік від HPO_4^{2-} спочатку посилювався, потім зникав, і водночас поступово збільшувалася інтенсивність поглинання OH^- . Із цього виводять, що на початку реакції утворилася деяка кількість октакальційфосфату ОКФ ($\text{Ca}_8\text{H}_2(\text{PO}_4)_6 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, $\text{Ca}/\text{H} = 1,33$), який був нестабільним і дуже швидко перетворився в АФК ($\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$, $\text{Ca}/\text{P} = 1,5$). Надалі АФК поступово трансформувався у КДГА ($\text{Ca}_{10-x}(\text{HPO}_4)_x(\text{PO}_4)_{6-x}(\text{OH})_{2-x} \cdot n\text{H}_2\text{O}$, $0 \leq x \leq 1$), який набув кінцеву стабільність як ГА. АФК містить радикали HPO_4^{2-} , КДГА – OH^- і HPO_4^{2-} , зрештою, спектр ГА не виявляв HPO_4^{2-} , а інтенсивність поглинання іонів OH^- була в ньому найбільшою.

Дані структурних досліджень узгоджувалися з одержаними з ІЧ-спектрів. Для визначення фазового складу з осаду на різних стадіях процесу готували порошки (промивання, сушіння), зразки порошку нагрівали до 800°C , і від них одержували дифрактограми. Як і очікувалося, якщо для осаду значення Ca/P були: 1,5 – дифрактограми містили тільки відбивання трикальційфосфату (β -ТКФ); 1,5–1,67 – показували суміш β -ТКФ і ГА; а при 1,67 – фіксували тільки відбивання ГА. Отже, процес осадження ГА відбувався як послідовні реакції з утворенням ОКФ $\xrightarrow{\text{дуже швидко}}$ АФК \rightarrow КДГА \rightarrow ГА.

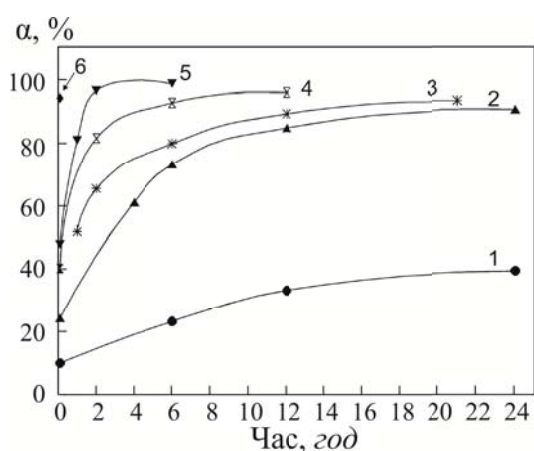


Рис. 2.8. Кінетичні криві формування ГА за різних температур: 1 – 15°C , 2 – 30°C , 3 – 35°C , 4 – 40°C , 5 – 50°C , 6 – 60°C

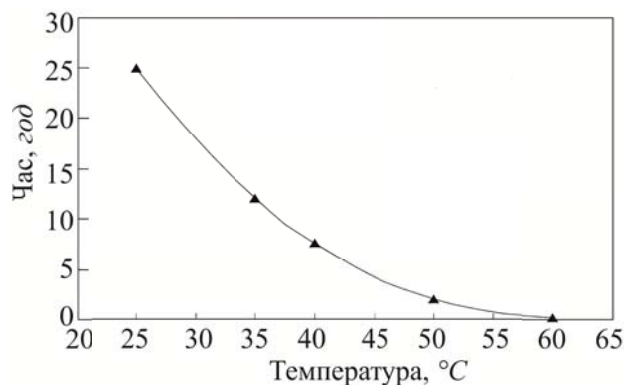


Рис. 2.9. Взаємозв'язок між часом формування однофазного ГА та температурою реакції (розчину)

На рис. 2.8 показано взаємозв'язок міри конверсії (ступеня кристалізації) α і часу t від початку реакції, а на рис. 2.9 – час, який необхідний для формування чистого ГА за різних температур. Результати переконливо відображають істотну залежність швидкості реакції від температури материнського розчину: збільшення температури вельми прискорювало формування ГА. При 25°C однофазний ГА утворювався за 24 год, а при 60°C – усього за 5 хв.

Незважаючи на те, що хід кривих конверсії та їхня температурна залежність (рис. 2.8 і 2.9) якісно узгоджувалися із одержаними для умов синтезу, за яких відбувався перехід АФК \rightarrow ГА (рис. 2.4 і 2.5), робити висновки про ступеневий механізм конверсії, мабуть, завчасно. ІЧ-спектри, на яких переважно ґрунтується цей висновок (рис. 2.7), не відображають кристалізаційні процеси. Це спектри нанокристалічних структур. Оскільки помилкове тлумачення ІЧ-спектрів для АФК зустрічається також в інших дослідженнях, розглянемо будову АФК і особливості його характеризування за традиційними методами аналізу.

2.4. Структура та морфологія осадів фосфату кальцію у процесах утворення та кристалізації

2.4.1. Структурні особливості АФК

Дослідження 50–60-х років мінерального компонента твердої тканини мали наслідком висновок, що декілька десятків відсотків фосфату кальцію знаходиться у аморфному стані. Подальші рентгенівські дослідження (особливо метод радіального розподілу атомів) показали, що цей відсоток значно менший. Із застосуванням апаратури високої роздільної здатності виявили, що майже весь мінерал (біоapatит) є слабо кристалізований іонно-заміщений КДГА [18]. Водночас дані попередніх електронномікроскопічних робіт, за якими на початкових стадіях формування твердої тканини утворюються сферичні некристалічні наночастинки, які надалі набувають кристалічних форм і перетворюються в КДГА, тобто співвідношення АФК/КДГА зменшується з віком кістки, – не спростовано. Дослідження розвитку біоapatиту пов'язано з низкою препаративних і методичних труднощів, а значить, призводить до неоднозначного результату. Саме ця обставина спричинилася до широкого фронту лабораторних досліджень з утворення, кристалізації та визрівання (старіння) осадів фосфатів кальцію, які значною мірою імітують процеси *in vivo* [6, 19, 20].

Ґрунтовне вивчення структури АФК розпочалося роботами [1–4], коли (за умов високої концентрації реагентів, рН \sim 10, $t = 25$ °С) відкрили рентгеноаморфність осаду на початковій і поступову кристалізацію на подальших стадіях водного синтезу (рис. 2.1). Припущення, що дифузне гало на рентгенограмі (як на рис. 2.1а) насправді відображає не аморфний стан, а є наслідком розширення та перекривання дифракційних максимумів, зумовлене нанокристалічністю зразка, було спростовано побудовою розрахункових рентгенограм для ГА, який умовно складався з декількох чи навіть однієї елементарних комірок. Дифракційна картина на них завжди утворювалась із характерних максимумів ГА поблизу 32 ° 2θ , а не максимуму біля 30 ° 2θ від реального зразка. Аналіз методом радіального

розподілу атомів показав, що для АФК властиво упорядковане розташування іонів в околі до $9,5 \text{ \AA}$. Ґрунтуючись на хімічних, рентгеноструктурних і спектроскопічних даних, Познер і інш. запропонували кластерну будову АФК (рис. 2.10) [21, 22]. Кластер утворений із іона Ca^{2+} , який взаємодіє з іонами кисню шести оточуючих ортофосфатних груп. Останні стабілізовано вісьмома Ca^{2+} , які сферично розташовано за межами кластера. Унаслідок утворюється іонний кластер діаметром $9,5 \text{ \AA}$ зі складом $\text{Ca}_9(\text{PO}_4)_6$, тобто із трьох молекул ТКФ. Кластери «зклеюються» молекулами води та формують сферичні частинки діаметром у межах $300\text{--}1000 \text{ \AA}$, як це спостерігали для АФК. За умови розширення кластера на $\sim 3 \%$ функція радіального розподілу частинок кластера подібна до побудованої із даних рентгенограм для АФК.

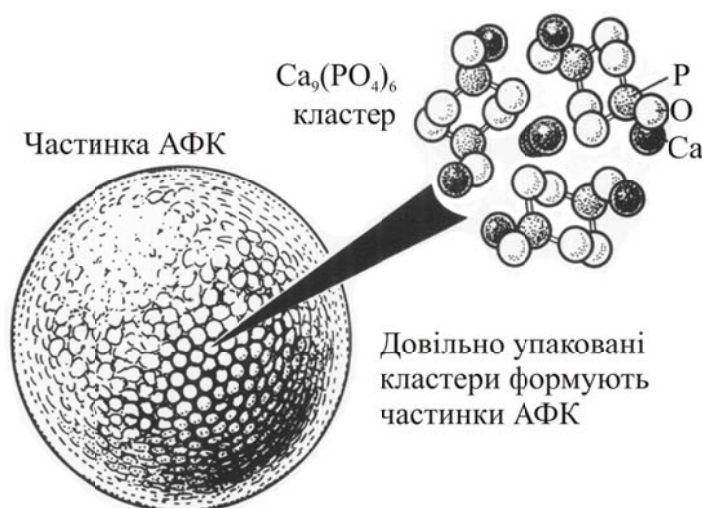


Рис. 2.10. Модель наночастинки АФК із кластерів $\text{Ca}_9(\text{PO}_4)_6$ і молекул води між ними. Цей структурний елемент АФК увійшов до наукової літератури як кластер Познера

Подальші дослідження виявили інші особливості структури АФК. Рентгенівська абсорбційна спектроскопія тонкої структури (EXAFS) показала, що упорядкована структура в околі іона Ca^{2+} сягає всього $\sim 3 \text{ \AA}$ [23,24]. Одержано низку АФК із відношенням Ca/P у широких межах від 1.0 до 2.5, а EXAFS спектри виявилися вельми подібними для значень $\text{Ca}/\text{P} = 1$ і $\text{Ca}/\text{P} = 1.67$ [25]. Залишається незрозумілим, чому суттєві хімічні відмінності не проявляються у координаційних сферах для Ca^{2+} .

Виникають також питання зі співставлення рентгенівських і ІЧ-спектроскопічних даних. ІЧ-спектр повністю аморфного зразка являє собою нерозщеплені смуги від PO_4^{3-} груп в інтервалах $900\text{--}1200 \text{ см}^{-1}$ (моди ν_1, ν_2) і $500\text{--}700 \text{ см}^{-1}$ (мода ν_4). Із розвитком процесу конверсії ці смуги розщеплюються [26], і за функцією (мірою) розщеплення можна визначити ступінь кристалізації (масову пропорцію між АФК і кристалічним ком-

понентом) у зразку [27]. На рис. 2.11 показано приклади еволюції спектра під час конверсії – *а* та градувальних спектрів для фазового переходу АФК→АФК+ГА→ГА – *б*. Отже, частково розщеплені абсорбційні смуги на рис. 2.7 свідчать, що перші експериментальні дані було одержано [17] не на початковій (для АФК), а більш пізній, проміжній, стадії конверсії, і питання про механізм ступеневої кристалізації АФК в апатит залишається відкритим.

Є також неузгодження між даними, які одержано різними методами. Так, *а*) нерозщеплення смуг АФК свідчить про відсутність будь-якого порядку навколо фосфатних груп (хоча *б* на рівні кількох координаційних сфер у кластерах, які знайдено рентгенівським методом); і *б*) розщеплення на ранніх стадіях конверсії (перехід від спектрів 1 до 2 на рис. 2.11 *а*) зазвичай спостерігається уже тоді, коли рентгенівська картина все ще показує незмінну аморфну структуру [23]. Навіть більш пізні стадії кристалізації, за чіткого подальшого розщеплення абсорбційних смуг (рис. 2.11 *а*), відображаються тільки зміщенням основного гало від $29^\circ 2\theta$ до більших значень 2θ у зв'язку з появою і посиленням тріади характерних (найбільш інтенсивних, однак перекритих аморфним розсіюванням) дифракційних максимумів КДГА поблизу $32^\circ 2\theta$ [28, 29].

Незрозумілим залишається також енергетичний стан води, яка за моделлю Познера просто адсорбована між частинками. За даними мас-спектрометричних досліджень, є два типи води, які пов'язані енергіями 44 та 84 кДж/моль. Вода з меншою енергією зв'язку є адсорбованою. Однак вода з більшим значенням енергії є гідратною, знаходиться всередині частинок і може впливати на кінетику конверсії АФК [6, 30].

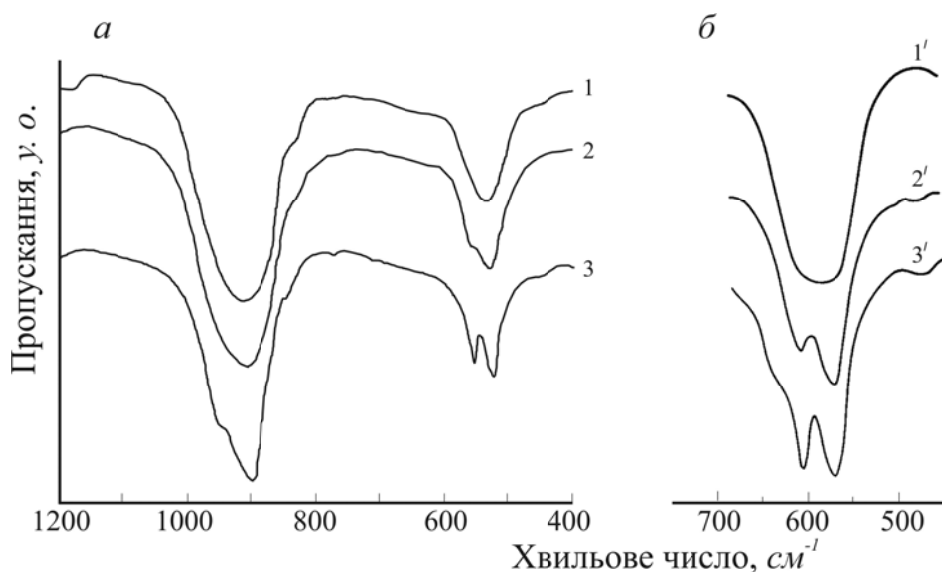


Рис. 2.11. Конверсія АФК у ГА у процесі водного синтезу – *а*. Час визрівання: 1 – 0.1, 2 – 19 і 3 – 22 год. Градувальні абсорбційні смуги – *б*. АФК – 1', суміш АФК і ГА – 2', ГА – 3'

2.4.2. Морфологічні дослідження кристалізації аморфної фази

Структуру та морфологію АФК, кінетику кристалізації якого розглянуто в розділі 2.2, вивчали в електронному мікроскопі [31–36]. Уже в перших роботах було знайдено, що АФК складався зі сфероподібних частинок із середнім діаметром 20 нм, які мали електропрозору серцевину [31, 32]. Досліджували також процеси формування апатиту за умов швидкого та повільного змішування реагентів, температур реакції (материнського розчину) 25 чи 37 °С та додаванні іонів Mg^{2+} і F^- [32]. За відсутності домішкових іонів, незалежно від швидкості змішування розчинів, осад на ранніх стадіях упродовж 2 год із початку реакції давав картину дифузного розсіювання, характерну для аморфних речовин. Пізніше на дифракційних картинах зразків появилися максимуми, кількість і інтенсивність яких зростала із тривалістю реакції. Дифракційні максимуми відповідали структурі апатиту. На електронномікроскопічних знімках за низьких збільшень аморфні осади не мали характерних морфологічних ознак, а за більших – на них спостерігали дископодібні та сферичні утворення діаметром близько 150 Å. Після 24 год від початку реакції на мікрофотографіях було добре помітно перетворення аморфної фази у кристалічну: остання переважно мала голкувату чи волокнисту форму. Волокнисті (голкуваті) кристалічні продукти за великих збільшень проявлялися як групи ланок від круглих до продовгуватих форм із тенденцією утворювати ланцюгові структури. Періодичність цієї структури була приблизно 150 Å. Довжину ланцюгів було важко визначити однозначно, та більшість із них сягала 600–700 Å. У межах однієї ланки спостерігали невеликі ділянки, які були менш прозорі для електронів, аніж оточуючі.

Уведення Mg^{2+} у реакційний розчин гальмувало перетворення АФК у кристалічний апатит. Навіть після 24-годинної реакції в осадах було мало кристалічної фази. Навпаки, введення іонів F^- мало наслідком утворення кристалічної фази одразу після початку синтезу; про це свідчили як дифракційна картина, так і морфологія осадів. Уведення обох іонів у материнський розчин спричинило утворення аморфної фази, яка упродовж 24 год перетворювалася у кристалічну.

Подальші електронномікроскопічні дослідження загалом підтвердили результати піонерських робіт [31, 32]. До того ж, було виявлено нові морфологічні особливості конверсії аморфної фази у кристалічну [33, 34]. На початковій стадії осадження форму твердих частинок, які утворюють суспензію у реакційному розчині, вважають невизначеною. Надалі йдеться про частинки осаду, який висушено для дослідження в електронному мікроскопі. Переважно вони плоскі та неправильної форми з характерним розміром у вельми широкому інтервалі від 0.01 до 5 та більше мікронів. Згодом з'являються висококонтрастні сфероїдні частинки, які дотичні до

(формується із) плоских (рис. 2.12 *а*). Більшість плоских частинок переходить у сферичні, а ті переважно об'єднуються у розгалужені ланцюжки (рис. 2.12 *б*). Межі сферичних частинок спочатку гладкі, та з часом у межах формуються маленькі (< 10 нм) утворення. Кількість утворень збільшується, вони ростуть (до 30–50 нм), стають голко(кристало)подібними та агрегують (рис. 2.12 *в*). Електроннодифракційні картини від ділянок із такими утвореннями мали слабкі відбивання апатитової фази. Водночас ці зразки давали картину розсіювання аморфного об'єкта в рентгенівських променях. Цей факт демонструє слабку чутливість рентгенівського дифракційного методу до виявлення кристалічної фази в аморфній (розділ 2.3) за концентрації $< 5\%$ [33].

Поширення та ріст периферійних утворень (кристаликів) помітно збільшувалися на подальших стадіях процесу, так що (окрім електронної) рентгенівська дифракційна картина від кінцевої структури (рис. 2.12 *з*) також фіксувала кристалічний апатит.

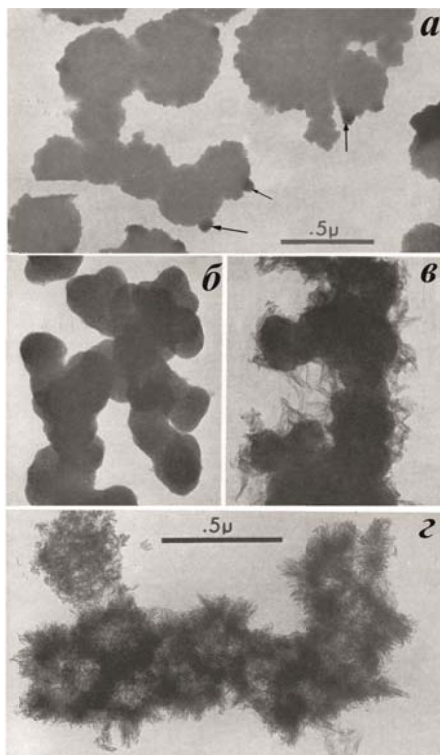


Рис. 2.12. Конверсія аморфної фази у кристалічний апатит.
Час від початку реакції:
а – декілька хвилин, сфероїдні частинки показано стрілками; *б* – 90 хв, *в* – 210 хв, для *б, в* – $\times 64000$; *з* – 300 хв

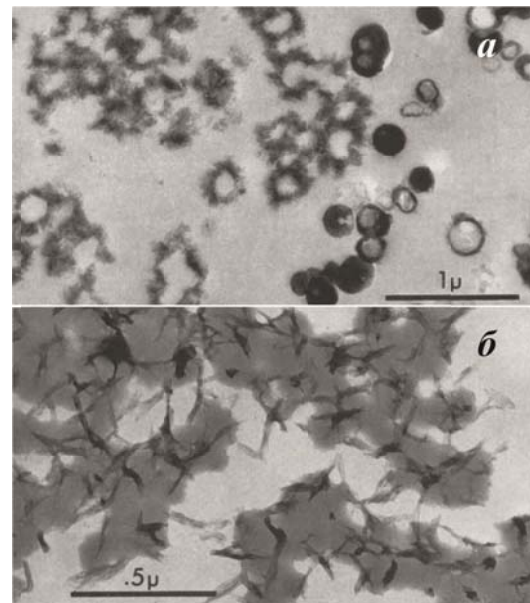


Рис. 2.13. Частково-кристалізований осад.
а – кільцюваті пустоти, оточені кристалами, та кільцеподібні зображення сферичних частинок АФК; *б* – утворення кристалів апатиту в дископодібних частинках АФК

Розподілення кристалів у агрегатах, утворених зі сферичних частинок АФК, не було одноманітним. Кристали групувалися навколо областей, які

формували чіткі сумісні кільця і були прозорі для електронів. Тонкі зрізи висушеного осаду показали, що кристали оточували порожнини. Вони були такого ж розміру, як вихідні сферичні частинки, звідки випливало, що раніше порожнини були заповнені АФК (рис. 2.13 а).

Кількаразове промивання частково-кристалізованого осаду у дистильованій воді призвело до прогресивного диспергування та кінцевого зникнення (розчинення) висококонтрастних сферичних частинок АФК, однак внаслідок не виникали значні порожнини.

Кристали формувалися також у (чи навколо) дископодібних частинках (рис. 2.13 б). Електроннодифракційні картини від таких аморфно-кристалічних ділянок показали для кристалів таку ж апатитову структуру, як і для утворених при сферичних частинках.

Однак межа між кристалом і дископодібною частинкою не була різкою. Після конверсії кристалічні утворення в загальних рисах зберігали форму їхніх дископодібних аморфних попередників тим, що були вільно об'єднані в широкі плоскі агрегати.

Отже, у висушених АФК були частинки двох основних форм: дископодібні та сферичні. На численних мікрофотографіях у процесі утворення АФК спостерігали неперервний перехід від плоскої, кільцевої морфології, до глобулярної. Звідси випливає, що дископодібні та сферичні частинки мали спільне походження. Найбільш імовірно, що диски є високогідратованими агрегатами АФК зі слабкою внутрішньою взаємодією між іонами. У випадку стикання із твердою поверхнею у процесі сушіння вони руйнуються або розтікаються, утворюючи дископодібні частинки. Тобто останні не утворюються при осадженні, а є артефактами препарування.

Внаслідок електронномікроскопічні дослідження показали вельми складну динамічну природу утворення (осадження) твердих фосфатів кальцію з водних розчинів. Первинний АФК високогідратований, можливо навіть більшою мірою, аніж слабкий агрегат із іонів кальцію та фосфату з переважно збереженими власними гідратними оболонками. Далі АФК спонтанно десольватується, ймовірно проходячи через декілька стадій меншої гідратації, поки не досягається сфероїдний стан. Такому перетворенню сприяє зменшення міжфазного натягу на межі агрегат–розчин, особливо якщо частинки мають ізотропну поверхню, тобто є аморфними [33]. Перехід до безводного стану відбувається через кристалізацію в апатит.

Запропоновано декілька механізмів кристалізації АФК у фосфати кальцію [6]. Із них перевагу віддають автокаталітичному процесу, до того ж його досліджено вельми ретельно (розділ 2.2). Розгляд кристалізації як твердофазного перетворення (реорганізації) у межах АФК менш поширений. Однак такий механізм також пропонують у низці робіт [34, 37–44].

У одній із них [41] фазовий перехід АФК \rightarrow ГА досліджували методами рентгенівським і електронної мікроскопії. Реакцію здійснили за умовами традиційного нітратного синтезу [1, 4]. Проби осаду виймали з реакційного розчину через певні проміжки часу, фільтрували, промивали, охолоджували скрапленням азотом і сушили виморожуванням. На початковій стадії осадження рентгенограми виявили для осадів очікувану аморфну структуру (рис. 2.14 а). Після 9-ї години осадження на них з'являлися дифракційні максимуми, і їхня інтенсивність поступово збільшувалася. Інтенсивність максимуму (211), який характерний для апатиту, виходила на плато після 16 год, тобто кристалізаційний процес практично закінчився (рис. 2.14 б).

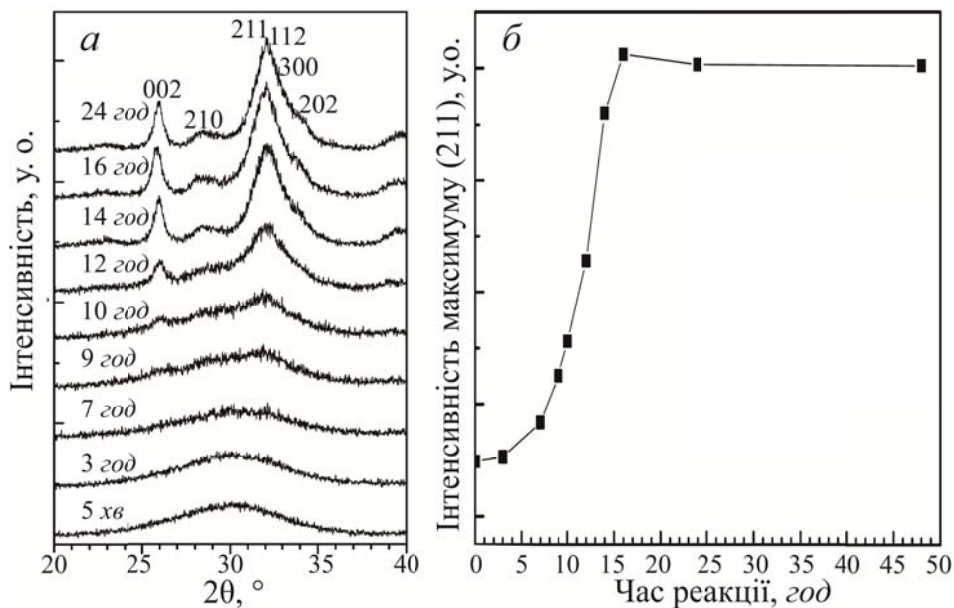


Рис. 2.14. Дифракційні картини від зразків осаду на різних стадіях синтезу

Електроннопроменеві дослідження загалом підтвердили рентгенівські дані і показали перехід від аморфних сфероїдних частинок до голкоподібних кристалічних, за виключенням, що кристалізація починалася дещо раніше. На мікроелектронограмах осаду після 7 год (замість 9-ї, рис. 2.14 а) осадження фіксували дифракційні плями від окремих нанокристалів. Однак більш вагомими були результати дослідження початкових стадій процесу. На світло-польових, як і на темно-польових, зображеннях загалом видно сферичні частинки АФК, однак на інших додатково чітко проявляються світлі плями. Відповідна мікродифракція показує досить вузькі дифракційні кільця, на яких присутні ще й точкові відбивання. Звідси випливає, що коли рентгенівська дифракція виявляє аморфну структуру, електроннопроменеві зображення уже свідчать про помітну кристалізацію. Водночас, що вельми суттєво, розміри частинок не зменшуються, як це

було б у випадку розчинно-осадкового механізму, як вважали раніше [1, 2, 4]. Автори [41] доходять висновку, що кристалізація є внутрішнім реструктуризаційним твердофазним процесом у осаджених наночастинках.

Отже, численні результати трактували на користь двох основних механізмів фазового переходу АФК \rightarrow ГА. *Розчинно-осадковий (рекристалізаційний)* передбачав три стадії: *a* – розчинення та гідратацію іонів із АФК; *б* – транспорт цих іонів до нового кристалізаційного центру; *в* – зародкоутворення та наступний автокаталітичний ріст апатиту [1–3]. Мікроскопічні деталі цього процесу не розглядалися.

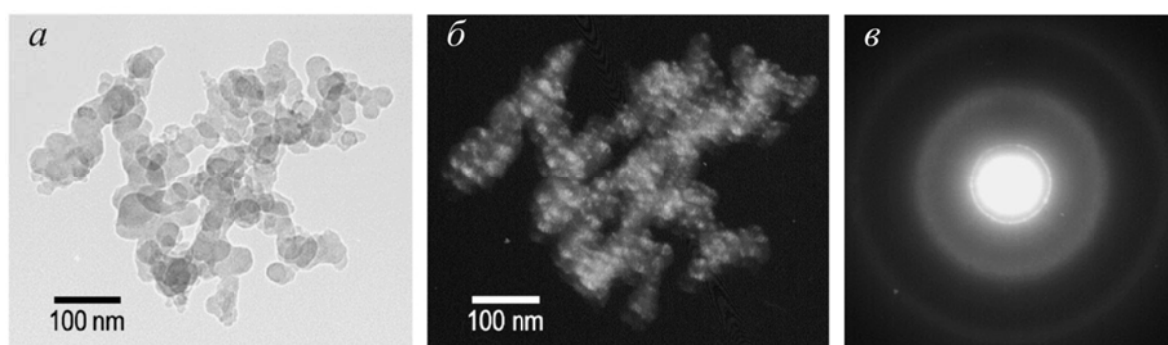


Рис. 2.15. Світло-польове – *a* та темно-польове – *б* зображення і мікроелектронограма – *в* групи частинок після 3 год осадження

Механізм внутрішньої реорганізації [39–42] виходив із того, що наночастинки, утворені у реакційному розчині, об'єднуються у слабо-структуровані аморфні агрегати. Зі збільшенням кількості наночастинок внутрішня структура агрегату ущільнюється внаслідок реорганізації молекул (іонів), і зароджується кристал ГА. Рушійною силою процесу ущільнення є зменшення загальної вільної енергії агрегату. Структурна подібність окремих наночастинок (кластерів Познера) і базового елемента елементарної комірки ГА (рис. 1.5 і 2.10) [21] була вагомим аргументом на користь цього механізму.

Нові здобутки у проблемі механізму фазового переходу з'явилися завдяки оригінальній методиці дослідження у роботі [43]. Тут для вивчення процесу застосовано наночастинки золота, які вводили у реакційний розчин. Контрольні досліди показали, що ці частинки не впливають на хід конверсії і можуть слугувати для його моніторингу. Було застосовано також апаратуру високої роздільної здатності.

Зупинимось на ключових результатах. Осад упродовж 2,5 год був аморфним. Про це свідчили мікроелектронограма (дифузне гало, рис. 2.16 *a*) та нерозщеплені абсорбційні смуги в ІЧ-спектрі (рис. 2.17, спектр 2,5 год). Голкуваті утворення виникли на зовнішній поверхні сфероподібних частинок АФК по 5 год синтезу, і при цьому форма та розміри

частинок АФК не змінювалися (рис. 2.16 б). Після 12 год осадження фіксували квіткоподібні утворення із прозорою для електронів (порожнистою) серединою (рис. 2.16 в,г).

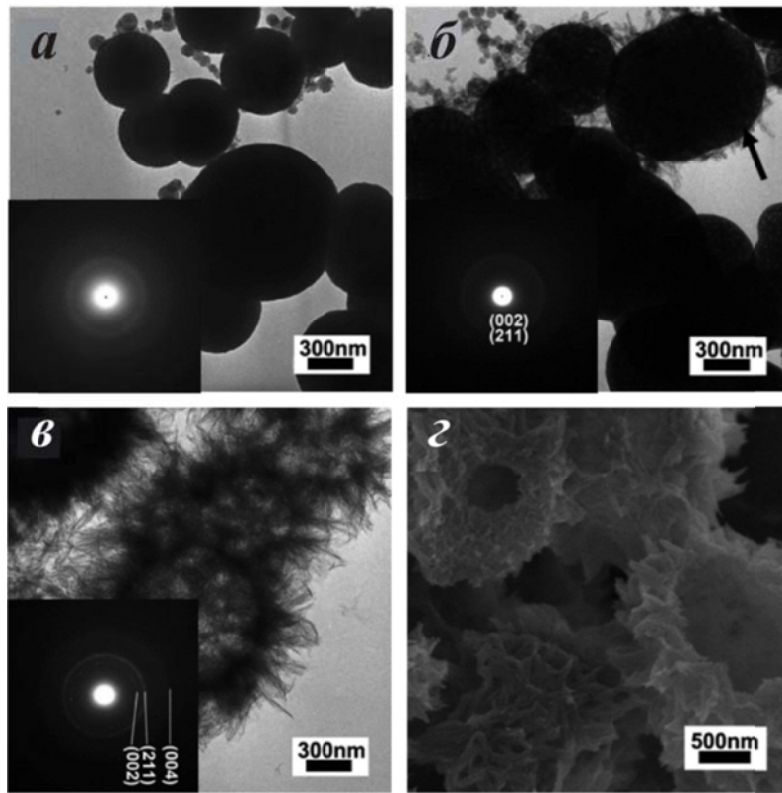


Рис. 2.16. Еволюція частинок фосфату кальцію на різних стадіях осадження.
а – 2.5 год, б – 5 год, в – 12 год, г – розколоті квіткоподібні утворення після 12 год

Із мікроелектронограм (дифракційні кільця, рис. 2.16 в) та розщеплених абсорбційних смуг (рис. 2.17, спектр 12 год) витікало, що осад кристалізувався. Розколоті «квітки» усередині дійсно були порожніми (рис. 2.16 г). Електронномікроскопічні зображення надвисокої роздільної здатності показали, що сфероподібні частинки АФК складаються із поєднаних наночастинок розміром 10–20 нм уже на 5-й хвилині осадження (рис. 2.18 а). А голкоподібні утворення, які формують «пелюстки квіток», складаються із нано(моно)кристаликів ГА. Поздовжня вісь голкуватого нанокристала паралельна напрямку $[001]$ (вісь \bar{c}) ГА (рис. 2.18 б).

Дослідження із наночастинками золота як індикаторами показали, що якщо їх вводили у реакційний розчин перед початком реакції (тобто в один із розчинів солей перед їхнім зливанням), то в кінцевому продукті частинки золота були адсорбовані на внутрішній поверхні порожнини. У випадку введення у реакційний розчин після формування частинок АФК (реакція тривала вже 2.5 год) частинки золота виявлялися адсорбованими зовні продукту, на «пелюстках» (нанокристалах) ГА.

Порожнинні утворення на заключних стадіях процесу конверсії спостерігали також у ранніх роботах [31–34] (рис. 2.13 *a*, як приклад). Однак застосування методу індикаторних частинок і апаратури надвисокої роздільної здатності дозволило авторам [43] дійти доповнених уявлень про механізм конверсії. 1. На ранніх стадіях осадження фосфати кальцію є аморфними частинками з широким інтервалом розмірів. Частинки зливаються одна з одною безвідносно їхніх розмірів (тобто мала з великою чи співрозмірні, рис. 2.16 *a*).

2. Нанокристали ГА дійсно зароджуються на зовнішній поверхні частинок АФК на межі з розчином, як вважалося раніше [1–4]. Та при цьому частинки АФК не змінюють форми та розміру, тобто зародження кристаліків не пов'язано з розчиненням АФК, як це передбачає розчинно-осадковий механізм. 3. Ріст зароджених нанокристалів відбувається за рахунок радіального дифузійного потоку речовини із глибинних ділянок до периферійних. Внаслідок у глибинних ділянках частинок АФК утворюються вакансії, злиття яких призводить до формування порожнини на кінцевих стадіях конверсії. Автори [43] провадять аналогію з ефектом Кіркендалла, в якому у дифузійній парі із компонентів, які вельми відрізнялися за парціальними коефіцієнтами дифузії, у дифузійній зоні утворювалися пори з боку компонента з більшим коефіцієнтом дифузії [45]. 4. Не реалізується механізм внутрішньої реорганізації. За його дії первинна розпушена частинка АФК має ущільнюватися внаслідок реорганізації кластерів. Однак, навпаки, ріст кристалів відбувається з розпушуванням породжуючих частинок.

Внаслідок пропонується кількеступеневий механізм [43], який включає утворення та злиття наночастинок АФК на початковій стадії, а надалі утворення зародків ГА на межі АФК–розчин і їхній ріст завдяки радіальному потоку речовини із внутрішніх до зовнішніх ділянок АФК за ефектом Кіркендалла.

Процеси утворення ГА з водних розчинів, як зазначалося, вельми чутливі до низки чинників осадження, особливо до концентрації, рН і температури реакційного розчину. Для кислих і нейтральних розчинів ($\text{pH} \leq 7$) кристалізація відбувається через проміжну фазу, ДКФД або ОКФ [8, 9, 20, 42, 43]. Звичайно, механізм кристалізації тут буде іншим і неоднаковим. По-різному трактуються також результати кристалізації з лужних розчинів ($\text{pH} > 7$), коли синтез провадили за вельми близькими умовами [1–4, 6], зокрема в роботах, які розглянуто вище більш детально (нітратний синтез, висока концентрація розчинів, $\text{pH} \sim 10\text{--}11$, кімнатні температури). Однак розгляд ключових робіт у цьому розділі дозволив зробити порівняльний аналіз результатів, до того ж переважно за умов цих робіт одержували порошки для виготовлення кераміки (розділ 3). Проте

загалом слабка узгоджуваність одержаних результатів показує, що проблема кристалізації ГА із АФК за умов водного синтезу залишається частково вирішеною та вимагає подальшого дослідження.

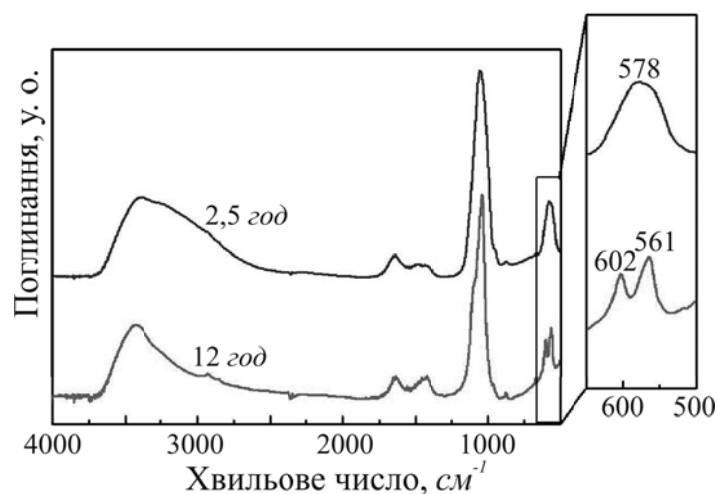


Рис. 2.17. ІЧ-спектри зразків після осадження: 2.5 год – АФК; 12 год – кристалічний ГА

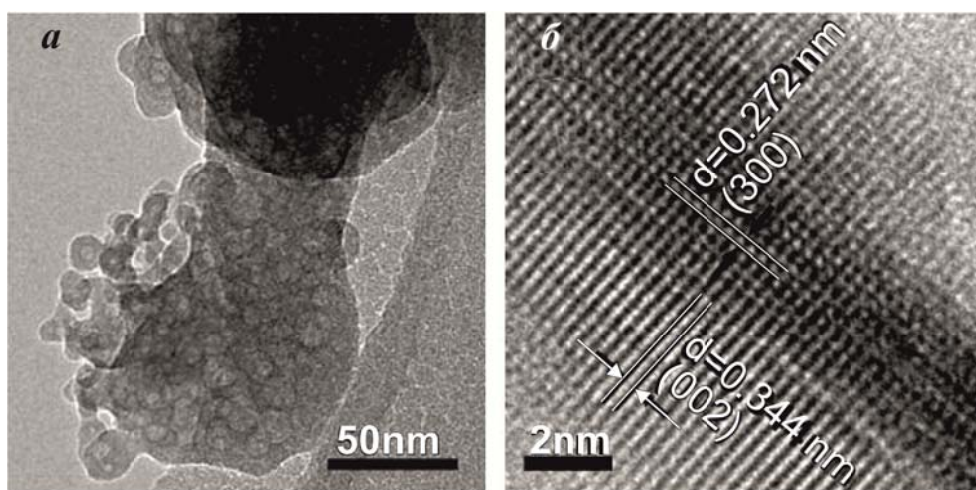


Рис. 2.18. Електронномікроскопічні зображення частинок надвисокої роздільної здатності: а – АФК; б – окремих нанокристал ГА. Показано віддалі між площинами (002) і (300)

Література до розділу 2

- [1] Eanes E.D., Gillesen I.H., Posner A.S. Intermediate states in the precipitation of hydroxyapatite. *Nature* 1965; 208:365–7.
- [2] Eanes E.D., Posner A.S. Kinetics and mechanisms of conversion of noncrystalline calcium phosphate to crystalline hydroxyapatite. *Trans. NY Acad. Sci.* 1965; 28:233–41.
- [3] Blumenthal N.C., Posner A.S. Effect of preparation condition on the properties and transformation of amorphous calcium phosphate. *Mat. Res. Bull.* 1972; 7:1181–90.
- [4] Boskey A.L., Posner A.S. Conversion of amorphous calcium phosphate to microcrystalline hydroxyapatite. A pH-dependent, solution mediated, solid-solid conversion. *J. Phys. Chem.* 1973; 77 (19):2313–17.

- [5] Alexander L.E., Klug H.P. Basic aspects of X-ray absorption in quantitative diffraction analysis of powder mixtures. *Anal. Chem.* 1948; 20:886–9.
- [6] Dorozhkin S.V. Amorphous calcium orthophosphates: nature, chemistry and biomedical application. *Intern. J. Mater. Chem.* 2012; 2(1): 19–46.
- [7] Каназава Т. Неорганические фосфатные материалы: Пер. с яп. Киев: Наук. думка, 1998.
- [8] Eanes E.D., Meyer J.L. The maturation of crystalline calcium phosphates in aqueous suspensions at physiologic pH. *Calcif. Tiss. Res.* 1977; 23:259–69.
- [9] Meyer J.L., Eanes E.D. A thermodynamic analysis of the amorphous to crystalline calcium phosphate transformation. *Calcif. Tiss. Res.* 1978; 25:59–68.
- [10] Meyer J.L., Weatherall C.C. Amorphous to crystalline calcium phosphate phase transformation at elevated pH. *J. Coll. Interf. Sci.* 1982; 89:257–67.
- [11] Termine J.D., Posner A.S. Calcium phosphate formation in vivo. I. Factors affecting initial phase separation. *Arch. Biochem. Biophys.* 1970; 140: 307–17.
- [12] Bar-Yosef O.P., Govrin-Lippman R., Garti N., Füredi-Milhofer H. The influence of polyelectrolytes on the formation and phase transformation of amorphous calcium phosphate. *Cryst. Growth Des.* 2004; 4:177–83.
- [13] Kanazawa T., Umegaki T., Shuba S. Uptake of fluoride ion by amorphous calcium phosphate. *J. Chem. Techn. Biotechn.* 1983;33A:435–8.
- [14] Kim S., Ryu H.S., Shin H., Jung H.S., Hong K. S. In situ observation of hydroxyapatite nanocrystal formation from amorphous calcium phosphate in calcium-rich solutions. *Mater. Chem. Phys.* 2005; 91: 500–6.
- [15] Termine J.D., Eanes E.D., Conn K.M. Phosphoprotein modulation of apatite crystallization. *Calcif. Tissue. Int.* 1980; 31:247–51.
- [16] Tung M.S., Brown W.E. An intermediate state in hydrolysis of amorphous calcium phosphate. *Calcif. Tiss. Int.* 1983; 35:783–90.
- [17] Liu C., Huang Y., Shen W., Cui J. Kinetics of hydroxyapatite precipitation at pH10 to 11. *Biomaterials* 2001; 22:301–6.
- [18] Boskey A.L., Amorphous calcium phosphate: the contention of bone. *J. Dent. Res.* 1997; 76:1433–6.
- [19] Elliott J. Structure and chemistry of the apatites and other calcium orthophosphates. Amsterdam: Elsevier, 1994.
- [20] Eanes E.D. Amorphous calcium phosphate. In: Chow L.C., Eanes E.D. (Eds): Octacalcium phosphate. Monographs Oral Sci. Basel, Switzerland: Karger, 2001. Vol.18:130–47.
- [21] Betts F., Posner A.S. A structural model for amorphous calcium phosphate. *Trans. Am. Cryst. Assoc.* 1974; 10:73–84.
- [22] Posner A.S., Betts F., Blumenthal N.C. Formation and structure of synthetic and bone hydroxyapatite. *Progr. Cryst. Growth Char.* 1980; 3:49–64.
- [23] Harries J.E., Hukins D. W., Holt C., Hasnain S.S. Conversion of amorphous calcium phosphate into hydroxyapatite investigated by EXAFS spectroscopy. *J. Cryst. Growth* 1987; 84:563–70.
- [24] Eanes E.D., Powers L., Costa J.L. Extended X-ray absorption fine structure (EXAFS) studies on calcium in crystalline and amorphous solids of biological interest. *Cell Calcium* 1981; 2:251–62.
- [25] Nelson L.S.Jr., Holt C., Harries J.E., Hukins D.W.L. Amorphous calcium phosphates of different composition give very similar EXAFS spectra. *Physica.* 1989; B:105–6.
- [26] Pleshko N., Boskey A., Mendelsohn R. Novel infrared spectroscopic method for the determination of crystallinity of hydroxyapatite minerals. *Biophys. J.* 1991; 60:786–93.

- [27] Termine J.D., Posner A.S. Infra-red determination of the percentage of crystallinity in apatitic calcium phosphates. *Nature* 1996; 211(16): 268–70.
- [28] Kim S., Ryu H.-S., Shin H., Jung H.S., Hong K.S. Direct observation of hydroxyapatite nucleation from amorphous phase in a stoichiometric calcium phosphate aqueous solution. *Chem. Lett.* 2004; 33(10): 1292–3.
- [29] Zyman Z., Rokhmistrov D., Glushko V. Structural changes in precipitates and cell model for the conversion of amorphous calcium phosphate to hydroxyapatite during the initial stage of precipitation. *J. Cryst. Growth* 2012; 353:5–11.
- [30] Sedlak J.M., Beebe R.A. Temperature programmed dehydration of amorphous calcium phosphate. *J. Coll. Interf. Sci.* 1974; 47:483–9.
- [31] Weber J.C., Eanes E.D., Gerdes R.J. Electron microscope study of noncrystalline calcium phosphate. *Arch. Biochem. Biophys.* 1967; 120:723–4.
- [32] West V.C. Observations on phase transformations of a precipitated calcium phosphate. *Calc. Tiss. Res.* 1971; 7:212–9.
- [33] Nylen M.U., Eanes E.D., Termine J.D. Molecular and ultrastructural studies of noncrystalline calcium phosphates. *Calcif. Tiss. Res.* 1972; 9:95–108.
- [34] Eanes E.D., Termine J.D., Nylen M.U. An electron microscopic study of the formation of amorphous calcium phosphate and its transformation to crystalline apatite. *Calcif. Tiss. Res.* 1973; 12:143–58.
- [35] Bres E.F., Moebus G., Kleebe H.-J., Pourroy G., Werkmann J., Ehret G. High resolution electron microscopy study of amorphous calcium phosphate. *J. Cryst. Growth* 1993; 129: 149–162.
- [36] Suvorova E.I., Buffat P.A. Electron diffraction and high resolution transmission electron microscopy in the characterization of calcium phosphate precipitation from aqueous solutions under biomineralization conditions. *Europ. Cells. Mater.* 2001; 1:27–42.
- [37] Barton S.S., Harrison B.H. Surface and bulk properties of amorphous calcium phosphate. In: *Colloid and Interface Science. VIII.* New York: Academic Press, 1976.
- [38] Abbona F., Baronnet A. A XRD and TEM study on the transformation of amorphous calcium phosphate in the presence of magnesium. *J. Cryst. Growth* 1996; 165:98–105.
- [39] Onuma K., Ito A. Cluster growth model for hydroxyapatite. *Chem. Mater.* 1998; 10:3346–51.
- [40] Onuma K., Oyane A., Ttsutsui K., Tanaka K., Treboux G., Kanzaki N., Ito A. Precipitation kinetics of hydroxyapatite revealed by continuous-angle laser light-scattering technique. *J. Phys.Chem. B*, 2000; 104:10563–8.
- [41] Kim S., Ryu H.-S., Shin H., Jung H.S., Hong K.S. Direct observation of hydroxyapatite nucleation from amorphous phase in a stoichiometric calcium/phosphate aqueous solution. *Chem. Lett.* 2004; 33(10): 1292–3.
- [42] Kim S., Ryu H.-S., Shin H., Jung H.S., Hong K.S. In situ observation of hydroxyapatite nanocrystal formation from amorphous calcium phosphate in calcium-rich solutions. *Mater. Chem. Phys.* 2005; 91:500–6.
- [43] Tao J., Pan H., Wang J., Wu J., Wang B., Xu X., Tang R. Evolution of amorphous calcium phosphate to hydroxyapatite probed by gold particles. *J. Phys. Chem. C* 2008; 112: 14929–33.
- [44] Wang Ch.-G., Liao J.-Wang., Gou B.-D., Huang J., Tang R.-K., Tao J.-H., Zhang T.-L., Wang K. Crystallization at multiple sites inside particles of amorphous calcium phosphate. *Cryst. Growth. Des.* 2009; 9(6): 2620–6.
- [45] Smigelskas A.D., Kirkendall E.O. Zinc Diffusion in Alpha Brass. *Trans. AIME.* 1947; 171: 130–142.

Розділ 3

ОДЕРЖАННЯ ТА ВЛАСТИВОСТІ ПОРОШКУ ГА

Гідроксиapatит застосовують як пакувальне середовище в об'ємній хроматографії, матеріал для лазерів, у виготовленні газових сенсорів, каталізаторів і сорбентів важких металів. Однак найбільшого поширення він набув як матеріал для медичних виробів і їхніх елементів. Для цього гідроксиapatит необхідний переважно як порошок.

Запропоновано значну кількість методів одержання гідроксиapatитного порошку. До основних належать «мокрый» (рідиннофазний), «сухий» (твердофазний) і *гідротермальний методи* [1–6]. У межах кожного методу розроблено низку способів. Розглянемо найбільш поширені з них.

3.1. Синтез із розчинів

Мокрі способи зводяться до утворення осаду ГА внаслідок реакцій між водними розчинами сполук, які містять іони Ca^{2+} і PO_4^{3-} , за певної температури та водневого показника $\text{pH} > 7$, витримки (визрівання) осаду, його подальшої фільтрації та сушіння. Як джерело іонів кальцію переважно застосовують $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, $\text{Ca}(\text{OH})_2$, CaCl_2 , $\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, $(\text{CH}_3\text{COO})\text{Ca}$ й інш., а іонів фосфату – $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$, Na_3PO_4 тощо. Для регулювання pH зазвичай беруть NH_4OH або NaOH .

Серед мокрих способів відзначимо два, які є відносно простими та дають задовільні кількості продукту. На них, із деякими модифікаціями, ґрунтується більшість зарубіжних патентів і науково-дослідних робіт. Перший походить від способу Хаєка [7, 8]. Тут осад одержують за реакцією



За лабораторних умов, із 5 л реакційної суміші одержують приблизно 100 г порошку ГА. Якщо упродовж синтезу підтримувати значення $\text{pH} > 10$, то концентрація іонів HPO_4^{2-} у материнському розчині мала, і вони майже не захоплюються у продукт. Однак, якщо не вдаватися до

спеціальних заходів, у гратку ГА під час кристалізації нерідко потрапляють іони NH_4^+ , CO_3^{2-} та молекули води H_2O . У зв'язку з цим одержані порошки зазвичай відпалюють (кальцинують); цим звільнюються від можливих залишків NH_4NO_3 та інших домішкових частинок, оскільки вони дисоціюють, утворюють леткі гази та десорбуються.

Недоліки мокрого методу пов'язані з його механізмом. У процесі синтезу ГА за більшістю мокрих способів на початковій стадії утворюється АФК – аморфний осад із відношенням Са/Р, який менший від стехіометричного значення 1,67 для ГА. Надалі, у процесі реакції та визрівання, значення Са/Р поступово збільшується і може стати стехіометричним. Окрім концентрації та рН, хід синтезу вельми залежить від температури материнського розчину, яка зазвичай не перевищує $100\text{ }^\circ\text{C}$. За температур дещо нижчих за кімнатну процес утворення стехіометричного ГА може тривати десятки днів; водночас за температур, близьких до $100\text{ }^\circ\text{C}$, – це тільки хвилини. Окрім концентрації, рН, температури розчину та часу визрівання, на характеристики кристалів значно впливають сторонні домішки (розділ 2).

Від недоліків, пов'язаних із необхідністю вивільнення від залишкових продуктів реакції та домішкових частинок, вільний спосіб Кларка [9, 10], за яким Ca^{2+} і PO_4^{3-} реагують безпосередньо. Водний розчин $\text{Ca}(\text{OH})_2$ змішують із водним розчином ортофосфорної кислоти, що за визначеної концентрації материнського розчину призводить до реакції



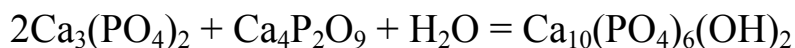
За умов $\text{pH} > 7,8$ і певних температури та тривалості реакції (визрівання осаду) утворюються добре сформовані стехіометричні кристали ГА. Цей спосіб – другий із найбільш розповсюджених у лабораторіях світу; найчастіше ним користуються японські дослідники [10, 11]. Він дозволяє одержувати досить чисті порошки ГА.

Різновидом мокрого синтезу є *гідролізний метод* [4, 5]. За більшістю, йдеться про гідроліз деяких споріднених до ГА кальцій-фосфатних сполук (трикальційфосфат, монетит, брушит чи октакальційфосфат) за відносно низьких температур (зазвичай нижчих за $100\text{ }^\circ\text{C}$).

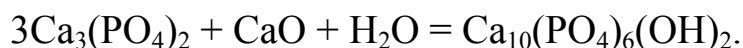
3.2. Твердофазний синтез

За сухими способами порошок ГА одержують внаслідок хімічних реакцій при високих температурах між компонентами, які дифундують один в одного. Як джерело іонів гідроксилу застосовують пари води [12].

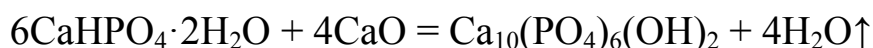
Класичним підґрунтям таких способів є дослідження оптимальних умов формування ГА шляхом твердофазних реакцій між три- та тетракальційфосфатами чи трикальційфосфатом і оксидом кальцію [4]. Порошкові суміші цих сполук за стехіометричного відношення Ca/P = 1,67 після відпалу при 1050 °С упродовж декількох годин у вологій атмосфері утворювали ГА за реакціями



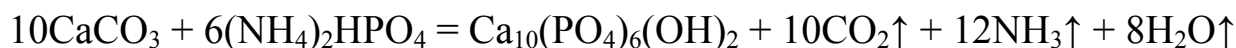
або



Сучасними варіантами твердофазних способів є одержання ГА шляхом відпалювання сумішей $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ та CaCO_3 , $\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$ і CaCO_3 , $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ і CaO чи CaCO_3 та $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ при 900–1300 °С у присутності парів води. Розгляд останніх двох реакцій



та



показує, що під час синтезу в парах води за застосування всіх зазначених пар сумішей супутні іони не осідають у кристалах, а десорбуються у складі летких газів. Звідси випливають основні переваги твердофазного синтезу: одержання продуктів із прогнозованим відношенням Ca/P завдяки можливості точного управління чинниками процесу та їхня висока чистота. Якщо порошки ГА, які одержано за мокрими (відносно низькотемпературними) способами, складаються переважно з нанокристалів, то твердофазні (високотемпературні) способи дають крупнокристалічний продукт. Це недолік методу, оскільки такий продукт має слабку розчинність *in vivo*. До недоліків сухих способів зараховують також значну тривалість процесу та його енергоємність (ведеться за високих температур), а значить – дорожнечу. Нерідко синтезовані порошки неоднорідні. Окрім того, спіклівість пресувань із таких порошоків є слабкою.

3.3. Гідротермальний метод

У гідротермальних способах кристалізація фосфатів кальцію з водних розчинів відбувається за підвищених температури та тиску. Такі умови сприяють синтезу та призводять до формування продукту зі значно біль-

шими розмірами кристалів, аніж внаслідок мокрого способу. За атмосферного тиску, найбільша температура материнського розчину обмежується температурою кипіння розчинника (води). За підвищеного тиску, ця температура може бути значно збільшена. У зв'язку з цим кристалізацію проводять у герметичних ємностях із міцних матеріалів – автоклавах, в яких тиск утворюється парами розчинника внаслідок поступового підвищення температури реакційної комірки.

Перші гідротермальні синтези ГА походять від робіт [13, 14], в яких одержано гомогенні кристали ГА завдовжки близько 0,1 мм у формі гексагональних призм. У роботі [13] осад фосфату кальцію, одержаний за мокрим способом, нагрівали в автоклаві в розчині NaOH при 380 °C упродовж 24 годин. В іншій [14] – піддавали гідролізу дикальційфосфат за 300 °C протягом 10 днів, який відбувався за ймовірними реакціями



або



Від часів цих піонерських робіт гідротермальний синтез досліджено в системах з іншими вихідними компонентами, як-от CaCO_3 і $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$, $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$ і $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ у водному розчині аміаку, пірофосфат кальцію $\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$ і H_3PO_4 й інш. Зокрема встановлено, що вихідні компоненти сумісно з розчинником повинні займати 50–60 % об'єму автоклава (залежно від температури синтезу) [4].

Основні переваги гідротермальних способів полягають у значному збільшенні розміру, ступеня досконалості та чистоти кристалів. Залежно від умов синтезують продукти з розміром кристалів від нанометрів до міліметрів, а також із різними значеннями Ca/P аж до близьких до стехіометричного. Водночас гідротермальний метод має суттєві недоліки. Кристалізацію нерідко проводять у золотих капсулах, автоклав футерують платиною, процес є досить складним в управлінні, енергоємним (високотемпературним) і тривалим. Все це робить гідротермальні способи непростими та дорогими.

Форми кристаликів у порошках, одержаних зазначеними вище способами, можуть бути вельми різними: нанострижні, волокна, округлі, голкуваті, пластинки тощо (рис. 3.1).

Розроблено також інші методи та способи одержання порошків ГА, як-от золь-гельний, флюсу, електрокристалізації, розпилювально-піролізний, із виморожувальною сушкою, мікрохвильового опромінювання, механіко-хімічний, емульсійний тощо [6]. Однак вони широкого застосування не набули. На сьогодні основними вважають три методи одержання

порошків на основі ГА, які розглянуто вище, а найбільш простими та розповсюдженими є мокрі способи.

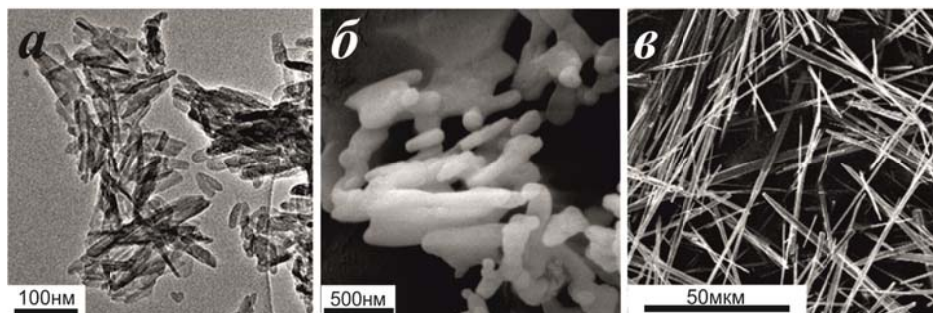


Рис. 3.1. Морфологія кристаликів ГА, одержаних способами:
а – мокрим, б – сухим і в – гідротермальним

3.4. Взаємозв'язок між основними чинниками контрольованої кристалізації та характеристиками порошку ГА

Фізико-хімічні характеристики порошку значною мірою визначають функціональні властивості матеріалів, які виготовляють із них, і особливо – їхню поведінку *in vivo*. Одержання порошків із відтворюваними характеристиками можливе тільки за умов жорсткого дотримання умов синтезу.

Осадження з розчинів найкраще підходить для одержання значних кількостей порошку ГА, які необхідні як вихідна сировина для виготовлення кераміки та композитних матеріалів. Однак при застосуванні більшості мокрих способів виникає проблема відтворення факторів синтезу, які суттєво впливають на характеристики осаду. Як ішлося у попередніх розділах, насамперед це відношення Са/Р для реагентів, рН і температура розчину. Окрім цього, на заключній стадії одержання порошку, тобто під час фільтрації та сушіння осаду, деякі інші чинники можуть впливати на кінцевий продукт. Тому роботи останніх років були направлені, зокрема, на розробку та розвиток апаратури, а також методик для одержання значних об'ємів фосфатів кальцію на основі ГА, які відтворювані за складом, структурою, морфологією, розмірами частинок, домішками тощо.

Розглянемо приклади робіт, в яких порошки фосфатів кальцію одержали за контрольованих умов [15–21]. Насамперед, зупинимось на роботі [15], в якій використали найбільш поширений спосіб мокрого (нітратного) синтезу (розд. 3.1), що дасть можливість зіставити результати з розглянутими в розділі 2. Вивчали вплив концентрації реагентів (0,001 – 1 М), температури реакції (25–90 °С), часу реакції (0–24 год), початкового значення рН (7–12), тривалості визрівання (0–30 днів) та атмосфери в реакторі (азот, повітря чи вуглекислий газ).

Осадження апатиту. Осади одержували у кристалізаційному реакторі (рис. 3.2).

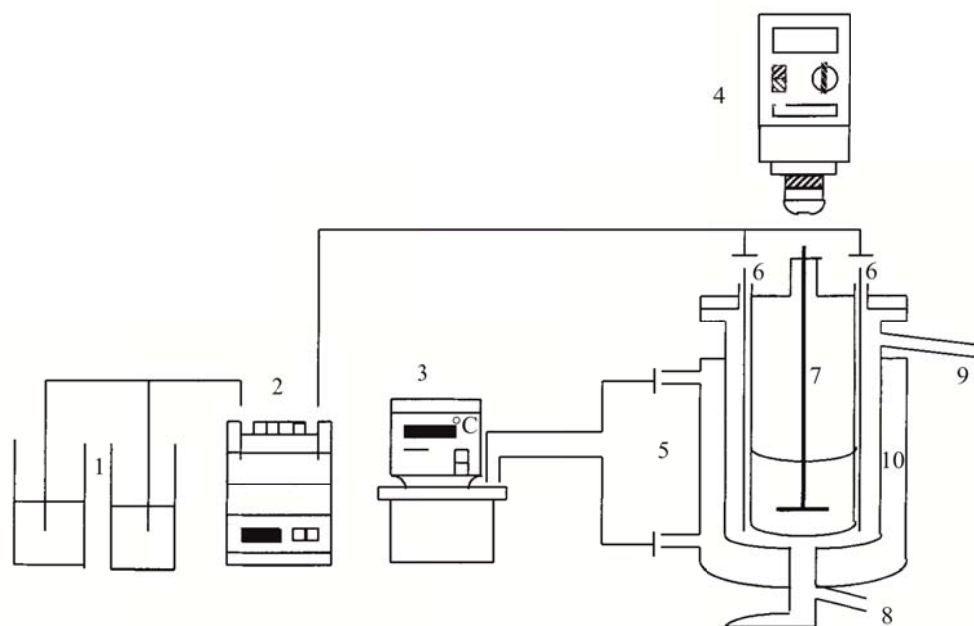


Рис. 3.2. Кристалізаційний апарат: 1 – реактиви; 2 – всмоктувальний насос; 3 – контроль температури; 4 – контроль за перемішуванням; 5 – реакційний посуд; 6 – вхідний клапан; 7 – мішалка; 8 – вихідний клапан; 9 – запобіжний клапан; 10 – термостат

Реагенти вводили одночасно зі швидкістю потоку 22 *мл/хв*. Утворений осад промивали декілька разів дистильованою водою та сушили при 104 °С.

Усі продукти мали апатитову структуру. Аморфні осади, що утворюються за високих пересичень (розд. 2.1), не були виявлені.

Концентрація реагентів. У межах експериментальної похибки концентрація реагентів (за інших однакових умов) на характеристики осадів не впливала. У зв'язку з цим вплив інших факторів вивчали за більш високих концентрацій із зазначеного інтервалу.

Температура реакції. На дифрактограмах порошків, одержаних за різних температур синтезу, дифракційні максимуми ставали гострішими зі збільшенням температури (рис. 3.3). Обрахунки за формулою Шеррера та максимумом (300) дали значення від 100 Å для 25 °С до 200 Å при 90 °С і від 200 Å для 25 °С до 800 Å при 90 °С із використанням відбивання (002).

Ріст когерентно-розсіюючих доменів із температурою за максимумом (002) є більшим, аніж за відбиванням (300). Це значить, що кристали за вищих температур синтезу набувають видовженої форми. Розміри кристалів, синтезованих при 25 °С, виявилися співрозмірними з такими в людській кістці чи дентині, а за 90 °С – досягали розмірів кристалів у зубній емалі (розд. 1.2.3). Питома поверхня порошків зменшувалася зі збільшенням температури синтезу (рис. 3.4 *a*). Оскільки питома поверхня пов'язана

з розміром порошинок, вважають, що температура впливала не тільки на розмір і форму кристала, але й на розмір частинок порошку.

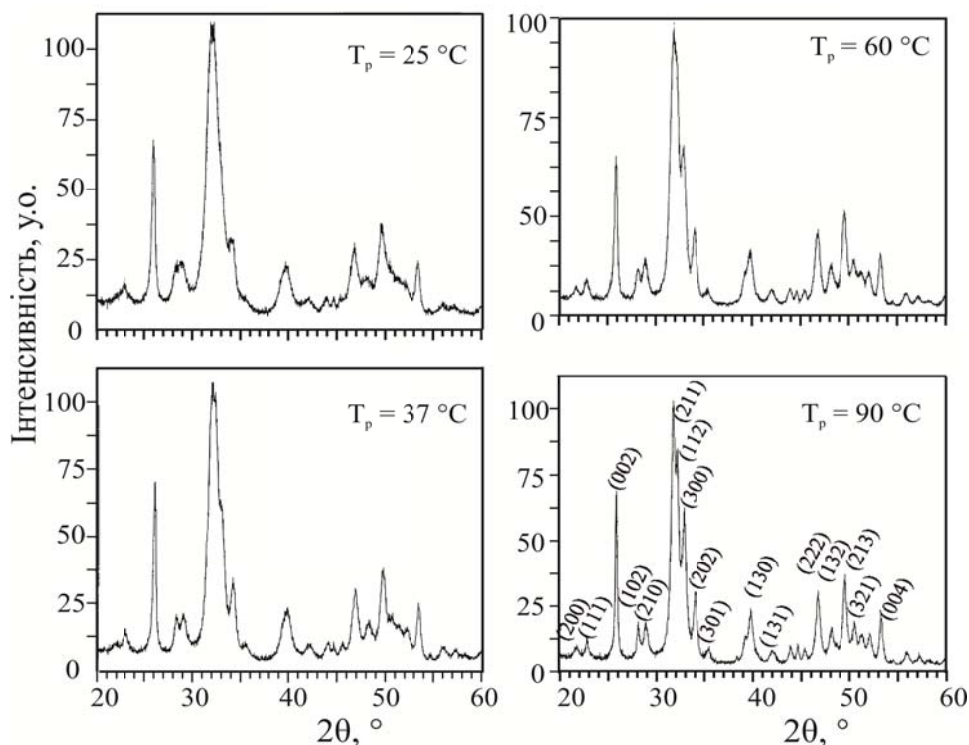


Рис. 3.3. Дифрактограми порошків за різних температур синтезу; інші умови однакові

Тривалість реакції. Збільшення часу реакції призводило до порошків із більшим відношенням Ca/P, тобто до зменшення дефектності за Ca^{2+} (рис. 3.4 б). Щоб одержати стехіометричний порошок ГА (Ca/P = 1,67) при 90 °C, потрібно 2 год, а менші тривалість і (або) температура реакції дають кальцій-дефіцитні апатити $\text{Ca}_{10-x}(\text{HPO}_4)_x(\text{PO}_4)_{6-x}(\text{OH})_{2-x}$, $0 \leq x \leq 2$ (Ca/P < 1,67).

Розмір кристаликів також змінювався: він збільшувався із тривалістю реакції, причому у напрямі [002] більше, аніж у напрямі [300]. Електронномікроскопічні дослідження доповнили рентгенографічні. Якщо за нетривалої реакції при 25 °C утворилися кристали середнього розміру 200 Å, то за 24 год при 90 °C – 900 Å. При цьому електроннограми свідчили про формування полікристалічного апатиту у першому випадку та добре кристалізованого – у другому (за більших температур і часу реакції).

pH розчину. Усі реакції провадили за pH 10. Якщо синтез починався при pH 7 або 8, то по його закінченні значення були нижчі за pH 4. Внаслідок утворювалися дикальційфосфат дигідрат (брушит), дикальційфосфат ангідрат (монетит) або суміші цих фаз залежно від температури синтезу. Тому значення pH підтримували у процесі реакції. Значення Ca/P для продуктів за різних часу реакції і стабілізованих значень pH показано

в табл. 3.1. Спостерігали збільшення відношення Ca/P із тривалістю реакції незалежно від величини рН розчину. За однакового часу реакції значення Ca/P і розмір кристалів були меншими за менших рН.

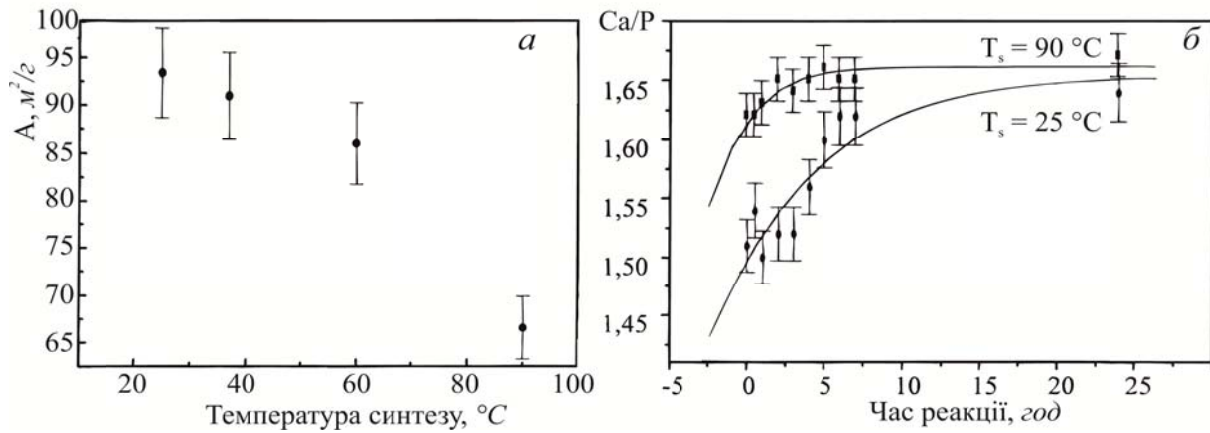


Рис. 3.4. Питома поверхня – а та еволюція відношення Ca/P – б у порошках із часом реакції за різних температур

Таблиця 3.1

Значення Ca/P за методами Рітвельда та хімічного аналізу, а також розмір кристалів за методом Шеррера

pH	(год)	Ca/P (Рітвельд)	Ca/P (хім. аналіз)	[002] (\AA)
7.4	1	1.51	1.50 (5)	290
	7	1.63	1.60 (5)	490
10	1	1.56	1.56 (5)	327
	7	1.65	1.64 (6)	512

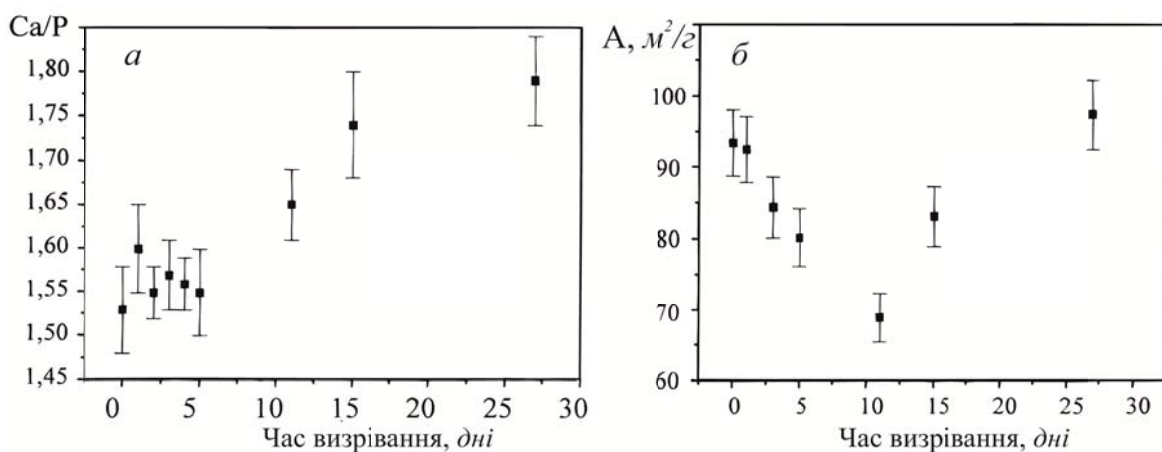


Рис. 3.5. Значення Ca/P – а та питомої поверхні порошку осаду – б упродовж старіння

Час визрівання. Тривале визрівання (старіння) осаду, що утворився у розчині при кімнатній температурі, призводило до збільшення відношення Ca/P в ньому до 1.65 через 11 днів (рис. 3.5 а). Через 15 днів зна-

чення Ca/P стали більшими за 1,67. Водночас спостерігали зменшення питомої поверхні осаду упродовж 11 днів (поки значення Ca/P < 1,67), а надалі – його збільшення (рис. 3.5 б).

Ці результати пов'язують із двома процесами. Перший полягає у рості більших зерен за рахунок менших через різну розчинність зерен різних розмірів (оствальдове визрівання [22], розд. 2.4), а другий процес – із розчинністю матеріалу. Перший процес домінує упродовж перших 11 днів, а другий – решту часу. Співпадіння початку збільшення питомої поверхні зі значним збільшенням відношення Ca/P (після 10 год визрівання) вважають зумовленим абсорбцією карбонатних груп із материнського розчину. Збільшення вмісту карбонатних груп спричиняється до збільшення розчинності. Домінування розчинення призводить до зменшення розміру зерна, що відображається у збільшенні питомої поверхні. ІЧ спектри продуктів після 15-денного визрівання виявили в них групи CO_3^{2-} . Локалізація цих груп у фосфатних позиціях пояснює перехід значення Ca/P через 1,67 для стехіометричного ГА.

Вплив атмосфери. На рис. 3.6 показано ІЧ спектри порошків із осадів, які синтезовано за однакових умов, однак у різних газових середовищах. Смуги поглинання NO_3^- та CO_3^{2-} чітко проявляються для продуктів, які отримано в атмосферах азотній і вуглекислого газу відповідно. Групи CO_3^{2-} знаходяться у фосфатних позиціях. Рентгенівські дослідження показують зменшення кристалічності для порошків, одержаних в атмосфері CO_2 , як наслідок упродовження карбонатних іонів. Водночас рентгенівський флуоресцентний аналіз підтверджує повну відсутність домішкових іонів типу Na^+ чи K^+ . Звідси доходять висновку, що кристалізація осаду в CO_2 -атмосфері призводить до формування карбонатизованого апатиту, в якому втрата кожного негативного заряду внаслідок заміщення PO_4^{3-} груп карбонатними CO_3^{2-} зумовлює втрату іона OH^- . Втрата двох негативних зарядів зрештою компенсується втратою двох позитивних зарядів внаслідок утворення вакансії кальцію, тобто без введення (абсорбції) домішкових іонів, як-от Na^+ чи K^+ . Концентрація карбонатних іонів у порошок за результатом елементного аналізу була 4,7 %.

У випадку синтезу в азотній атмосфері, деяка кількість нітратних іонів фіксується в ІЧ спектрах, а елементний аналіз підтверджує присутність азоту в порошок (N = 1,01, C = 0,06 %). Вважають, що нітратні іони потрапили в осад із кальцій-нітратного реагенту та не були повністю видалені під час вимивання, як за інших апробованих атмосфер. Тому азотна атмосфера, яка часто застосовується під час синтезу стехіометричного ГА, може запобігти незначному захопленню іонів CO_3^{2-} , однак призводить до азотного забруднення, допустимість якого має бути визначена для кожного продукту.

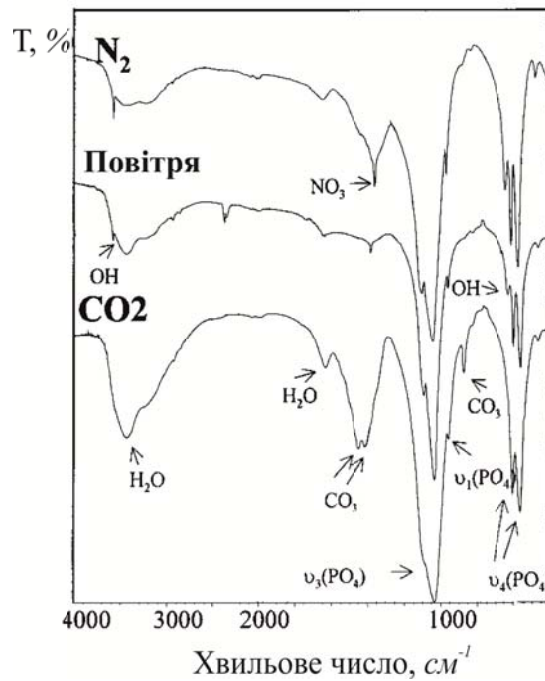


Рис. 3.6. ІЧ спектри апатитів, які синтезовано в різних атмосферах

Подібно, як у роботі [15], працює установка для неперервного одержання фосфатів кальцію [16]. Материнські розчини з іонами Ca^{2+} і PO_4^{3-} охолоджували або нагрівали до температури синтезу (у межах $0\text{--}70\text{ }^\circ\text{C}$) у окремих резервуарах (рис. 3.7). Їх подавали у термостатовану реакційну ємність (35 мл) засмоктувальним насосом за контрольованої швидкості. У ємності розчини змішували магнітною мішалкою. Температуру та рН суміші контролювали датчиком. Суспензія, яка утворилася, по досягненні певного об'єму неперервно виливалася у лійку Бюхнера, і з неї негайно видаляли воду. Параметри процесу задавали та контролювали комп'ютером за певною програмою (Advantech). Усереднений час осадження знаходили з відношення об'єму реакційної ємності до швидкості подачі розчинів. Швидкість кристалізації визначали за температурою осадження та середнім часом перебування розчину в реакційному об'ємі. За типових параметрів рН10, температурі $5\text{ }^\circ\text{C}$ і швидкості подачі розчину $30\text{ мл} \cdot \text{хв}^{-1}$ здобували 10 г фосфату кальцію щогодини.

Обидві розглянуті установки успішно застосовували для одержання кальцій-фосфатних матеріалів. Серед них – порошки КДГА із заданим відношенням Са/Р [17], стехіометричний ГА, після спікання якого не утворювалися домішкові фази [18], карбонізований апатит із вмістом карбонату як у біоapatиті [16], порошки ГА з домішками срібла та кераміка з них [19], наночастинки з регульованими дисперсністю та кристалічністю [20].

На ранніх стадіях осадження утворюються округлі наночастинки фосфатів кальцію (розділ 2.4). Останнім часом вони дедалі більше застосовуються у біомедицині, наприклад, для перенесення клітин, адсорбції нук-

лейнових кислот і (чи) їхнього транспорту в живі клітини, як носії ліків тощо (розділ 8.5). Для цього наночастинки переважно стабілізують у колоїдній формі шляхом поверхневої функціоналізації полімерами, деякими молекулами або нуклеїновими кислотами [21]. Важливе значення для таких застосувань має внутрішня структура та поверхневий стан наночастинок, оскільки від цього залежить їхня біодеградація.

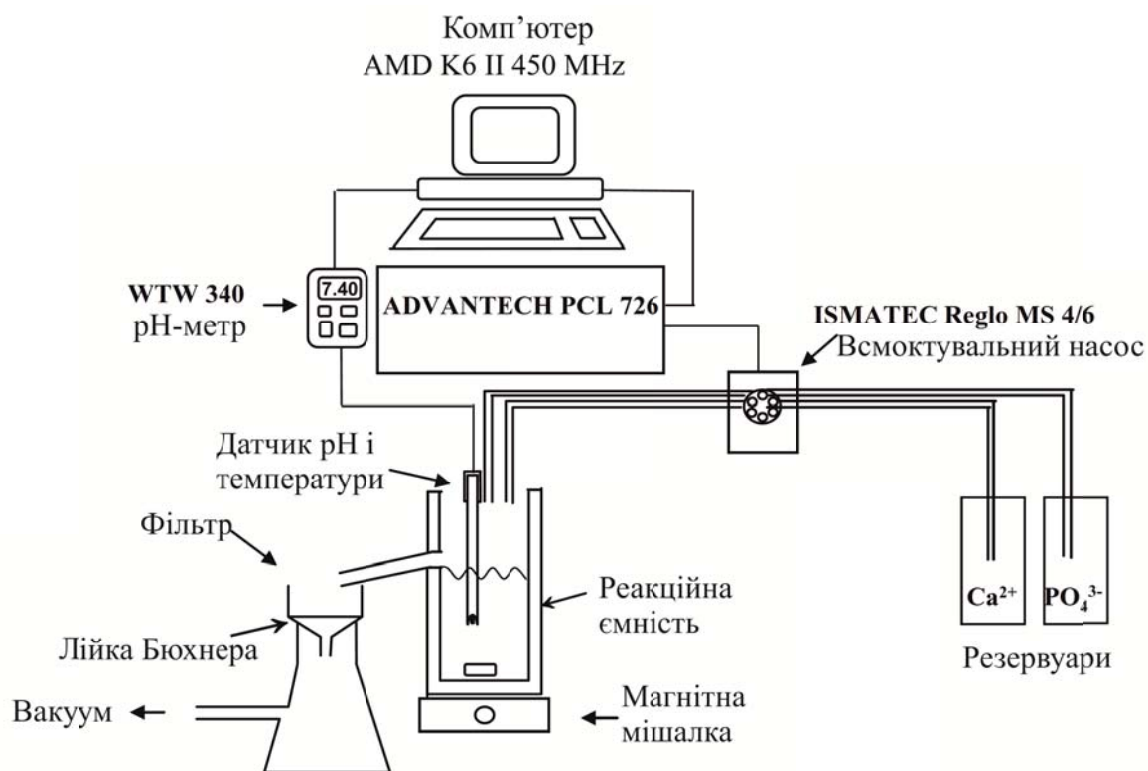


Рис. 3.7. Установка для безперервної кристалізації фосфатів кальцію

У ранніх роботах було показано, що на стадії утворення наночастинки є аморфними (АФК) [3–6]. Однак у деяких подальших дослідженнях за жорстко регульованих умов на ранніх стадіях осадження АФК не виявлено (як-от в [15]).

Вище зазначалося, що, окрім ключових, добре вивчених чинників синтезу, значний вплив на характеристики раннього осаду можуть мати його фільтрація та сушіння (розділ 3.4). Робота [20] є однією з перших, в якій питання впливу завершальних процедур препарування на характеристики наночастинок фосфату кальцію досліджено вельми ґрунтовно з застосуванням сучасної апаратури. Розчин лактату кальцію та гідрофосфату амонію змішували в установці для неперервного синтезу (рис. 3.7) упродовж короткого часу (так званий *швидкий синтез*, $\text{Ca/P} = 1.67$, $\text{pH} = 10$, $25\text{ }^\circ\text{C}$, 45 сек). Надалі у реакційний об'єм подавали розчин полімеру, та синтез тривав ще 300 сек . Утворений осад негайно фільтрували,

промивали водою високої чистоти, частину осаду додатково промивали ізопропанолом (ізопропиловий спирт, добре змішується з водою та органічними розчинниками, поширений замітник етилового спирту), і весь осад сушили або за кімнатних умов, або шляхом вакуумного виморожування (*ліофілізації*). За такою ж процедурою готували порошок із осаду без поверхневої функціоналізації полімером як контрольний.

Виявилося (рис. 3.8), що тільки частинки осаду, який висушено виморожуванням, були аморфними. Аморфний стан показали рентгенівські, ІЧ-спектроскопічні, мікроелектронографічні та електронномікроскопічні (надвисокої роздільної здатності) дослідження; тобто зображення були як на рисунках 2.1 а, 2.11(1), 2.16 а та 2.18 а відповідно. Причину кристалізації пов'язують із водою, яка залишалася адсорбованою після промивання водою або ізопропанолом (в якому була деяка кількість води). Зі «склеювальною» властивістю води пов'язують також неможливість або помірне редиспергування наночастинок у розчинниках.

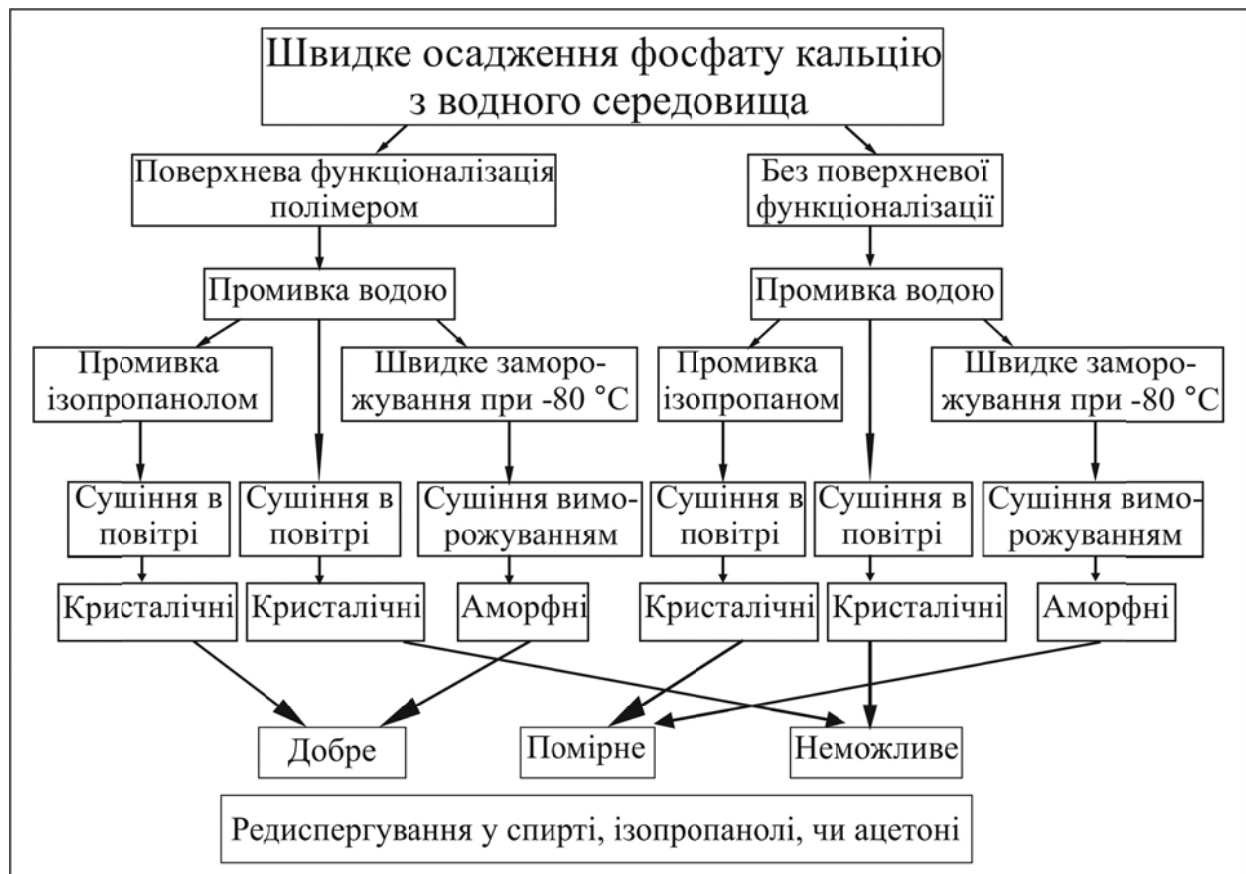


Рис. 3.8. Схема заключних стадій одержання, структурний стан і диспергувальна здатність наночастинок

Добре розділялися частинки, які були поверхнево-функціоналізовані полімером. Без обробки полімером частинки диспергували гірше, залежно від кількості залишкової води. Диспергування було неможливим для обох

типів частинок без промивання ізопропанолом або виморожування. Звідси витікає зручний спосіб стабілізації колоїдних дисперсій кристалічних чи аморфних наночастинок фосфатів кальцію шляхом їхньої поверхневої функціоналізації полімерами. Він є варіантом способу стабілізації аморфних осадів на початковій стадії синтезу фосфатів кальцію, запропонованого в роботах [23, 24]; у них АФК стабілізували введенням у кластери АФК кальцій-полімерних комплексів, які попередньо утворювали реакцією між кальцій-містким реагентом і полімером, розчинним у воді.

Результати з редиспергування наночастинок [20] добре узгоджуються з одержаними раніше для їхнього поверхневого шару [25–27]. Він загалом є гідратним і містить іони, які вельми мобільні та легко адсорбуються з оточуючого материнського розчину та десорбуються в нього. Вважається, що гідратний шар зменшує поверхневу енергію нанокристалів, що сприяє їхньому зародженню у водному середовищі. Оскільки шар є метастабільним порівняно з упорядкованою структурою, він необоротно переходить у апатит. У процесі (на стадії) визрівання апатиту товщина шару зменшується, наявні іони (у тому числі сторонні) захоплюються в утворюваний нанокристал переважно через зменшення кількості іонів HPO_4^{2-} і збільшення кількості іонів Ca^{2+} , а також заміни молекул води іонами OH^- [27]. Взаємодію нестехіометричного апатитового нанокристалу з оточуючим материнським розчином показано на рис 3.9 [26].

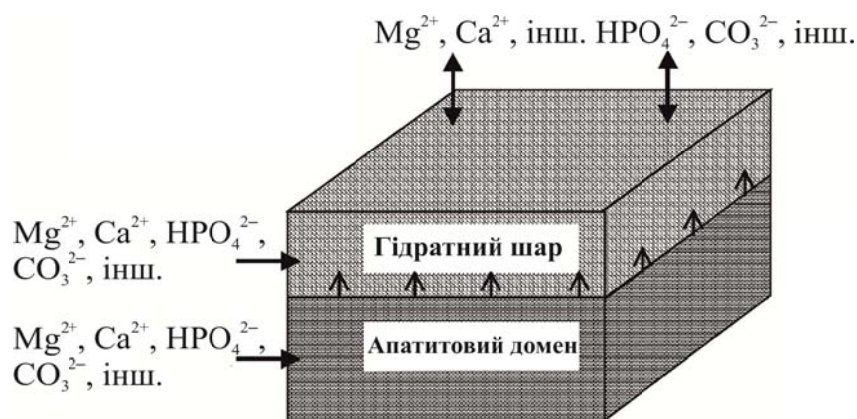


Рис. 3.9. Модель нанокристалу, який підростає у розчині

Зміни у поверхневому гідратному шарі відбуваються також при взаємодії двох нанокристалів у процесі росту в розчині або у процесі сушіння порошку [27]. По зближенні двох нанокристалів завдяки високій мобільності іонів у поверхневому шарі можлива адаптація поверхневої топології. Ймовірні два випадки (рис. 3.10) [27]. а) У розчині внаслідок прогресуючого зменшення товщини гідратного шару та його заміщення апатитовою структурою відбувається вельми близька взаємодія двох нанокристалів. Таку взаємодію спостерігали *in vivo* і описали як «сплавлення» (або «злит-

тя») нанокристалів [28] (рис. 3.10 а–в). Завдяки такому процесу частково відбувається ущільнення зубної емалі чи твердіння кісткового цементу на основі фосфатів кальцію. б) Під час сушіння сусідні нанокристали об'єднують гідратні шари, оскільки при цьому зменшується їхня поверхнева енергія. Видалення молекул води внаслідок сушіння призводить до щільного прилягання поверхонь, і виникає пряма йонна взаємодія. Після цього приєднані нанокристали вже не можуть бути розділені через сильні йонні зв'язки. Таке сполучення описано як «низькотемпературне спікання», що призводить до кераміко-подібних матеріалів [29] (рис. 3.10 з).

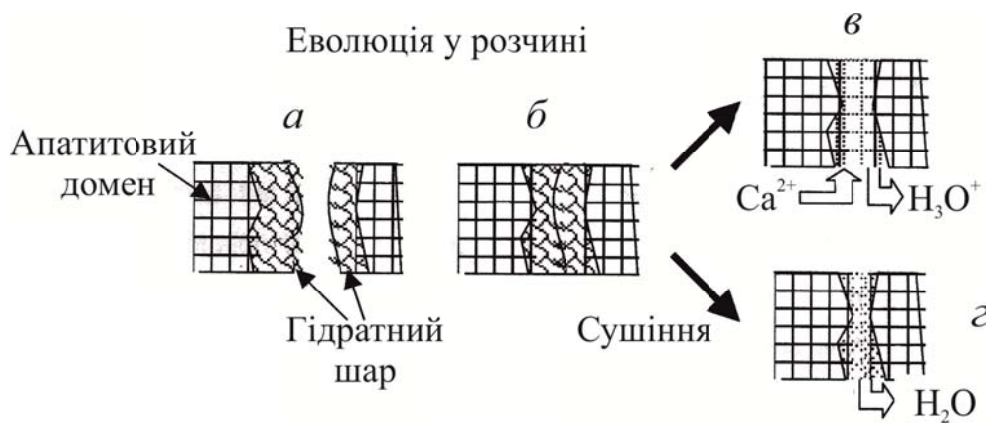


Рис. 3.10. Схеми сполучення нанокристалів а – в у розчині та з під час сушіння внаслідок зменшення товщини поверхневого гідратного шару

Повертаючись до результатів редиспергування, імовірно, що за наявності поверхневого шару з полімерними молекулами (функціоналізація) та відсутності води в ньому (виморожування чи промивання ізопропанолом) жоден із розглянутих випадків з'єднання не реалізується, і наночастинки порошку можуть бути легко дисперговані у розчиннику. За присутності залишків води має місце один із механізмів з'єднання, і наночастинки надалі слабо- чи нероздільні.

3.5. Термічні властивості порошку ГА залежно від форми його частинок

Із кальцій-фосфатних порошків, одержаних за різними методами (зокрема за трьома основними, розділи 3.1–3.3), виготовляють широкий асортимент матеріалів для медичного застосування. Найбільш поширеними з них є керамічні матеріали. Властивості кераміки залежать від термічних властивостей вихідного порошку та умов спікання порошкових формовок. Вплив умов спікання формовок (пресувань, компактів) буде розг-

лянуто у розділі 4. А термічна поведінка порошку переважно пов'язана з відношенням Са/Р, формою та кристалічністю частинок порошку. Цей взаємозв'язок досліджували у численних роботах [1–6, 30–36]. Розглянемо ті з них, в яких відношення Са/Р у порошку дорівнювало точно 1.67 (тобто значенню для стехіометричного ГА), і його одержали за нітратним синтезом [18, 31, 36]. Ці порошки мають високу термостійкість і не розкладаються на споріднені фосфати кальцію [31], що є необхідною умовою одержання однофазної кераміки ГА.

У роботі [36] було досліджено термічні зміни розміру, форми та кристалічності частинок порошку ГА, одержаного за умов: рН11, температура синтезу 80 °С, тривалість 24 год, вакуумна фільтрація осаду, кількаразове промивання та вакуумне сушіння при 50 °С. Зразки порошку відпалювали при 150, 300, 700 і 900 °С упродовж 1 год.

Порошок складався з агрегатів голкоподібних частинок після одержання та відпалу при 150 і 300 °С. Частинки порошку, відпаленого при 500 і 700 °С, являли собою агреговані стрижні. Порошок, відпалений при 900 °С, складався з частинок двох форм. Перші були нерегулярними стрижнями завдовжки ~ 220 нм і завширшки 56 нм, а інші мали форму гексагонів завдовжки ~ 80 нм і завширшки ~ 65 нм (рис. 3.11).

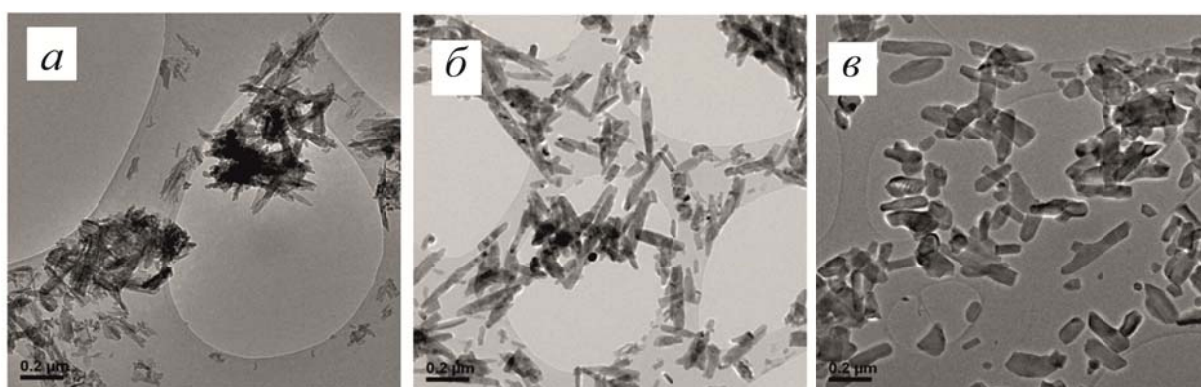


Рис. 3.11. Електронномікроскопічні зображення частинок порошку після відпалу упродовж 1 год при 300 °С – а, 700 °С – б та 900 °С – в

Таблиця 3.2

Електронномікроскопічні дані про форму та розмір частинок

Зразок; температура відпалу, °С	Форма	Довжина, нм	Товщина, нм	Форм-фактор К
Після одержання	Голки	~ 70	4	17.5
150	Голки	~ 85	5	17
300	Голки	~ 120	23	5.2
500	Стрижень	~ 225	22	10.2
700	Стрижень	~ 123	34	3.6
900	Стрижні – гексагони	~ 220–80	56–65	3.9–1.2

Дифрактограми вихідного та відпалених порошків показали гексагональну апатитову структуру (просторова група $R\bar{6}_3/m$). Максимуми вихідного порошку розширені та поступово звужуються після кожного відпалу. Обробка дифрактограм за методом Рітвельда [37] виявила, що ці зміни є переважно наслідком росту зерен і деякого зменшення дефектності ґратки. Ступінь кристалічності X_k (фракція кристалічної фази щодо рентгенаморфної) оцінювали за формулою [38]

$$X_k = 1 - (V_{112/300} / I_{300}),$$

в якій I_{300} є інтенсивність відбивання (300), а $V_{112/300}$ є інтенсивність (площа) зазору між максимумами (112) і (300) (детальніше у розділі 7.1.1). Результати показано на рис. 3.12. В інтервалі температур 80–500 °С швидкість росту зерна мала (приблизно $7\text{Å}/^\circ\text{C}$) і починає стрімко зростати при температурах понад 500 °С. Значення X_k збільшується від 0.28 до 0.99, що свідчить про сильну залежність кристалічності від температури. Температурна залежність X_k стрімкіша від такої для розміру кристаліту, що вказує на потребу меншої енергії для удосконалення структури (ґратки) кристаліків, аніж для їхнього росту.

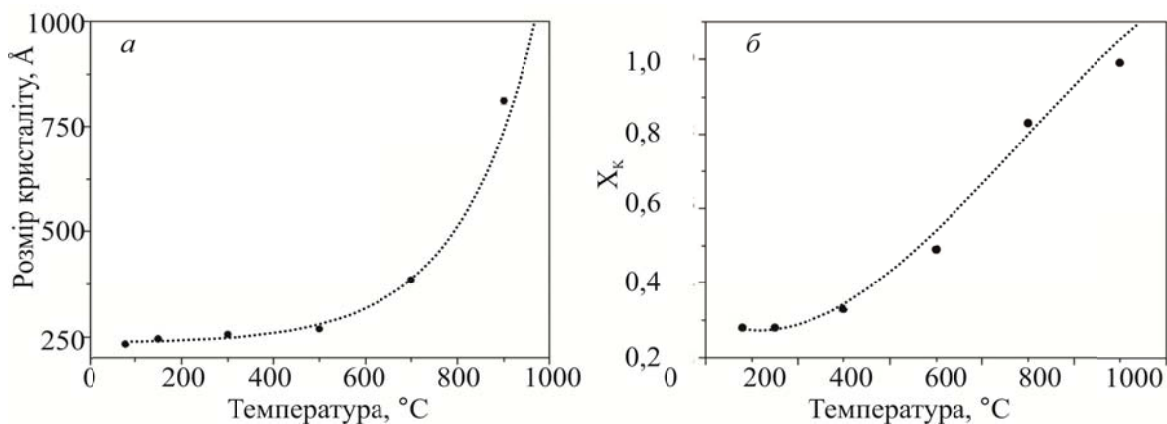


Рис. 3.12. Температурна залежність середнього розміру зерна – а та ступеня кристалічності – б

Зародження голкуватих наночастинок і їхній подальший ріст у стрижневій та гексагональній видовжені кристали пов'язують із різною поверхневою енергією їхніх фасеток (зовнішніх граней) [36]. Енергія фасеток залежить від концентрації OH^- груп у них і є відносно більшою для площин із меншою концентрацією іонів OH^- уздовж напрямку $\langle 001 \rangle$ [39].

Виходячи з цього, видовжені кристали повинні перетворюватися у більш рівновісні після відпалу. Нами обраховано *форм-фактор* K (відношення довжини до товщини) для кристаліків після відпалу за даними

табл. 3.2. Дійсно, значення K кристалів зменшуються від приблизно 17 для вихідних до 1.2 для відпалених при $900\text{ }^\circ\text{C}$, тобто майже в 17 разів (табл. 3.2). Ці обрахунки не спростовують даних на рис. 3.12 *a*, де показано температурну залежність середнього розміру зерна. Його значення збільшується з температурою, однак, ймовірно, не внаслідок видовження кристаликів, як вважають автори [36], а за рахунок оточуючих унаслідок дифузійного росту. У зв'язку з цим, більш ретельною вбачається робота [40], в якій зміну форми видовжених кристалів ГА з відпалом також пояснюють різною поверхневою енергією габітусних граней. Порошок ГА одержували за умов близьких до таких у роботі [36], отже, порівняльний аналіз результатів є коректним. На рис. 3.13 показано морфологічну еволюцію наночастинок порошку від $90\text{ }^\circ\text{C}$ (температура синтезу) до $800\text{ }^\circ\text{C}$.

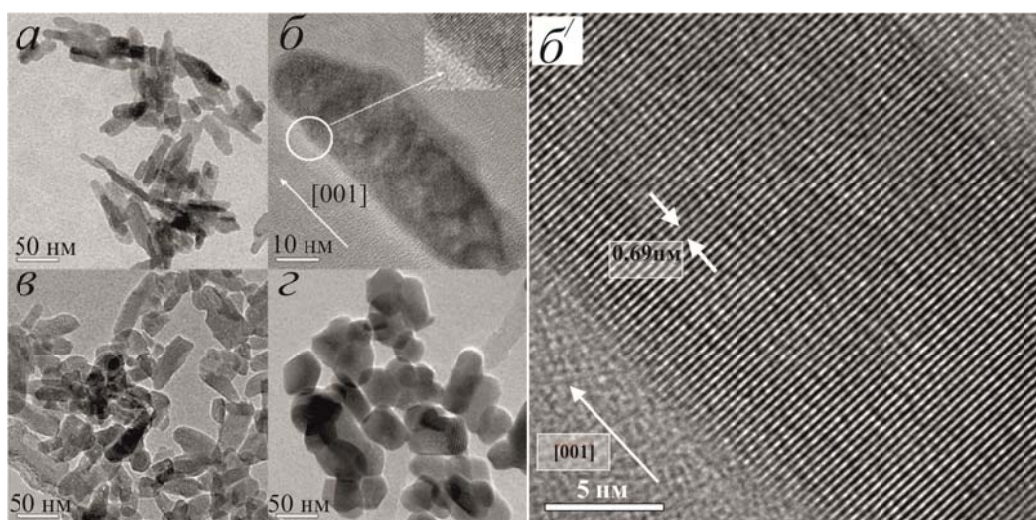


Рис. 3.13. Форма частинок ГА після одержання – *a*, *b* і термообробки упродовж 2 год при $600\text{ }^\circ\text{C}$ – *в* і $800\text{ }^\circ\text{C}$ – *г*. Фрагмент нанокристалу ГА у мікроскопі з надвисокою роздільною здатністю – *б'*

Легко бачити подібність трансформації кристаликів ГА від голкоподібних до більш рівно-вісних, однак все ще видовжених, після відпалу при $800\text{ }^\circ\text{C}$. Електронномікроскопічне зображення надвисокої роздільної здатності показує, що первинні частинки видовжені уздовж осі \bar{c} та є стехіометричним ГА (міжплощинна віддаль $d_{(002)} = 0.69\text{ нм}$, а це значення параметра c для ГА, табл. 1.2). Кількісні дані одержано рентгенівським методом (рис. 3.14). Розміри частинок вираховували за формулою Шеррера з використанням значень півширини відповідних дифракційних максимумів, які виділили методом розгортання моделюючих функцій. Первинні нанокристали характеризувалися ступенем видовження (відношенням довжини уздовж осі \bar{c} до ширини уздовж перпендикулярного їй напрямку $\langle 210 \rangle$ кристалу) $K' = 50/15 \approx 3.4$ (характеристика K' близька до фактора K).

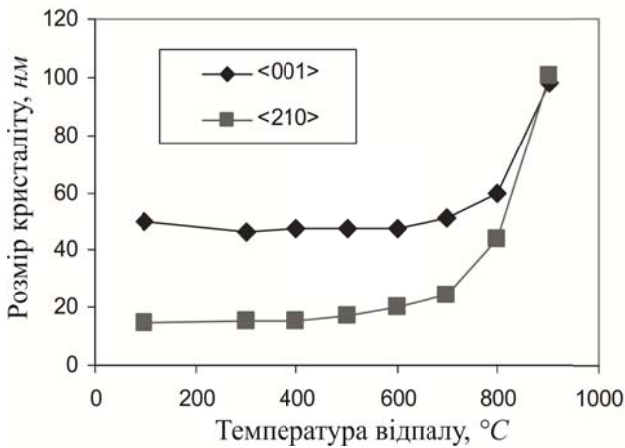


Рис. 3.14. Зміна розміру та форми частинок після відпалу

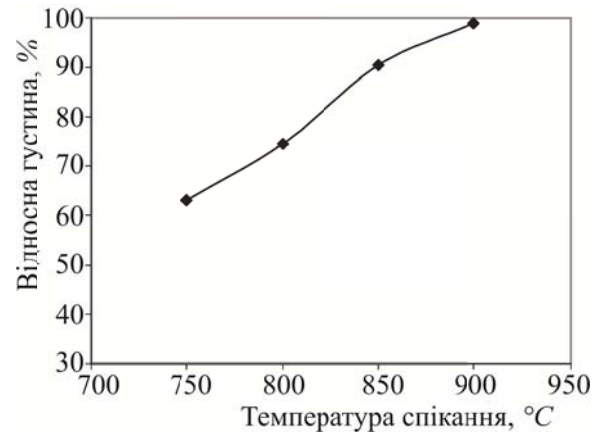


Рис. 3.15. Ущільнення пресовок

Трансформацію такого видовженого кристалу в більш рівновісний внаслідок термообробки автори [39] пов'язують із високоенергетичним станом призматичних площин $\{100\}$ порівняно з найщільніше пакованими площинами $\{001\}$, які за більшістю знаходились на кінцях гексагонального нанокристалу. Обрахунки *ab initio* (лат. – із самого початку; із відповідних вихідних засад) показали, що поверхнева енергія в сім'ї площин $\{001\}$, залежно від закінчення площини, знаходиться в межах $1.08 - 1.12 \text{ Дж} \cdot \text{м}^{-2}$, а в сім'ї площин $\{100\}$ – від 1.16 до $1.54 \text{ Дж} \cdot \text{м}^{-2}$. Надлишкова енергія призматичних площин зумовлює метастабільний стан голкоподібних кристалів ГА та породжує рушійну силу морфологічних перетворень при спіканні та відпалі. Пресування з порошку, частинки якого склалися із голкоподібних нанокристалів, спікалися до густини понад 99 % (від теоретичної) після відпалу при $900 \text{ }^\circ\text{C}$ (рис. 3.15). Ця температура є найнижчою серед повідомлених у літературі для одержання щільної кераміки ГА [1–6].

Звідси випливає, що окрім традиційних, добре вивчених, чинників треба дослідити вплив розмірного фактора K (коефіцієнта видовження) на процес спікання та характеристики керамічного продукту. На жаль, такі дослідження обмежені тим, що частинки з високим значенням (у межах декількох десятків) K є так званими «вусами», які зазвичай одержують методом гідротермального синтезу (розд. 3.3). Апатитові кальцій-фосфатні вуса переважно відзначаються значенням $\text{Ca/P} < 1.67$ і є КДГА, тобто розпадаються під час відпалу на споріднені фази за температур понад $800 \text{ }^\circ\text{C}$, що перешкоджає формуванню щільної кераміки.

3.6. Оптимізація характеристик порошку шляхом подальшої обробки у водному середовищі

Порошки на основі ГА, які є оптимальними для виготовлення кераміки, повинні бути «активними» (це сприяє процесу спікання) та мати визначений склад (від відношення Ca/P залежить фазовий склад кераміки). «Активними» є нерівноважні, структурно-дефектні порошки, які називають ще «слабо-» або «низькокристалічними». Їх здебільшого одержують мокрими способами. За мокрого синтезу, як про це йшлося у попередніх розділах, на властивості продукту впливає чимала кількість факторів. Загалом їх важко контролювати, тому, за формально однакових умов процесу, вихідний порошок може дещо відрізнитися за властивостями, зокрема за складом. Порошки з надійно визначеним складом одержують переважно твердофазним методом. Однак як результат високотемпературного процесу вони є рівноважними, структурно-досконаліми і тому не мають активності. Отже, нагальною є проблема одержання порошків, яким властиві як активність при спіканні, так і визначений склад.

Одним із способів розв'язання проблеми є додаткова (пост)обробка свіжосинтезованих порошків у водних розчинах. Такі роботи є важливими ще й для розуміння впливу заключних процедур поширеного мокрого методу (тобто промивання та сушіння осаду) на характеристики порошку.

Одна з робіт, в якій ефективно змінювали відношення Ca/P в одержаному порошку, ґрунтується на *неконгруентному* розчиненні (лат. *incongruens* – не співпадаючий; відмінний від складу розчину) фосфатів кальцію у водному середовищі [41]. Спочатку вивчали процеси розчинення ГА стехіометричного та нестехіометричного складів, а надалі, виходячи з результатів, розробили спосіб доведення кальцій-дефіцитного ГА до стехіометричного складу.

Умови нітратного синтезу були близькими до розглянутих у попередніх розділах. Застосували розчини $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ двох концентрацій при рН 11; внаслідок повільного додавання одного з них до розчину $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$ утворився осад ГА стехіометричного складу (Ca/P = 1,67), а іншого – нестехіометричного (Ca/P = 1,60); для осадів – визрівання 24 год, 4-х разове промивання, сушіння при 100 °С.

Для дослідження процесу розчинення зразки порошку занурювали в дистильовану воду (рН 6,5) або в концентрований розчин нашатирного спирту (рН 11), які безперервно перемішували 72 год при 25 °С, далі фільтрували. Відношення порошок/рідина змінювали від 1 до 5 г/л.

Для дослідів із подальшої обробки серію кальцій-дефіцитних порошків ГА (КДГА) ділили на дві частини. Одну частину поміщали у дистильовану воду (рН 6,5), а іншу – у таку ж кількість розчину нашатирного спир-

ту (рН 11). Розчини перемішували 10 год при 25 °С і фільтрували. Брали проби для аналізу, решту порошку знову обробляли; загалом процедуру повторювали сім разів за однакових умов.

У табл. 3.3 зведено необхідні умови осадження та характеристики одержаних порошків. Упродовж осадження значення рН у розчині поступово зменшувалося від 11 до 10 наприкінці процесу. Склад (за Са/Р) вихідної суміші розчинів відрізнявся від складу продукту. За стехіометричного порошку (Са/Р = 1,67) вихідний розчин мав незначний надлишок іонів кальцію (Са/Р = 1,68). У випадку кальцій-дефіцитного розчину (Са/Р = 1,55) одержали кальцій-дефіцитний порошок, проте з дещо меншим дефіцитом кальцію (Са/Р = 1,60). Стехіометричний порошок мав більшу питому поверхню (ПП), ніж нестехіометричний.

Таблиця 3.3

**Відношення Са/Р у реакційних розчинах і продуктах,
а також питома поверхня (ПП) порошку**

Зразок	Са/Р (розчини)	Са/Р (продукти)	ПП ($m^2 \cdot g^{-1}$)
ГА	1.68	1.67	127
КДГА	1.55	1.60	93

Таблиця 3.4

Розчинність стехіометричного (ГА) та нестехіометричного (КДГА) гідроксиапатитів у водному середовищі за рН6,5 та 11, а також відношення Са/Р у розчині, продуктах і обраховані з балансу мас

Зразок	рН	Зразок/рідина $g \cdot l^{-1}$	[Са] ($\times 10^5 M$)	[PO ₄] ($\times 10^5 M$)	Са/Р (рідина)	Са/Р (продукт)	Са/Р (очікуване)
ГА	6.5	1	7.70	2.46	3.13	1.67	1.66
ГА	6.5	5	11.2	1.60	7.00	1.67	1.66
КДГА	6.5	1	9.60	9.63	1.00	1.60	1.61
КДГА	6.5	5	12.5	17.2	0.73	1.60	1.61
ГА	11	1	0.12	5.66	0.02	1.67	1.68
ГА	11	5	0.15	13.8	0.01	1.67	1.68
КДГА	11	1	0.21	13.0	0.02	1.65	1.63
КДГА	11	3	0.15	38.4	0.004	1.64	1.63
КДГА	11	5	0.15	58.8	0.003	1.64	1.63

У таблиці 3.4 показано результати досліду на розчинення. Значення рН водного середовища помітно впливало на розчинення кальцію. Загальна концентрація іонів кальцію у рідині при рН11 приблизно на два порядки була нижчою, аніж за рН6,5; водночас стехіометрія зразка значно не впливала на розчинення кальцію. Розчинення фосфатних груп суттєво

залежало як від рН, так і від складу порошоків. Концентрація фосфату в розчиннику була помітно вищою при рН11, аніж при рН6,5, та вищою для КДГА порівняно з ГА. Склади порошоків після розчинення, визначені прямим хімічним аналізом, узгоджувалися з обрахованими, виходячи зі стартового складу та кількості іонів у розчині.

Рис. 3.16 відображає зміну відношення Ca/P у КДГА після кожної обробки. При рН11 воно збільшувалося майже лінійно з числом обробок і досягло значення 1,67 після шести. Подальші обробки не впливали на нього. При рН6,5 зміну відношення Ca/P після обробок не знайдено.

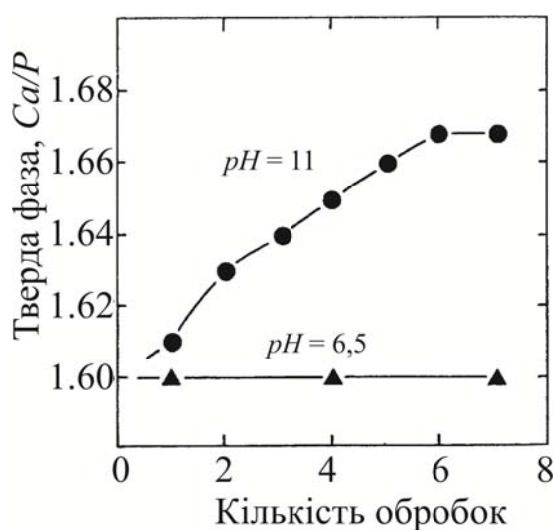


Рис. 3.16. Зміна відношення Ca/P у порошках КДГА після обробки в водному середовищі за різних рН

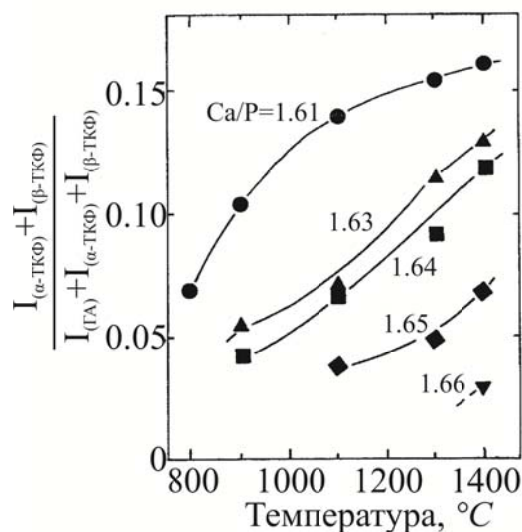


Рис. 3.17. Вплив відношення Ca/P та температури на кількість ТКФ, який утворився внаслідок термічного розпаду ГА. Час відпалу 3 год

Рис. 3.17 показує вплив відношення Ca/P на термічну стабільність продуктів, яка проявляється як кількість продуктів розпаду α - та β -ТКФ відносно ГА після відпалу. Для деякого значення Ca/P відносна кількість продуктів розпаду збільшувалася з температурою. А для деякої температури відносна кількість продуктів розпаду зменшувалася зі збільшенням відношення Ca/P; тобто термічна стабільність зростала з наближенням складу продукту до стехіометричного. Порошок із приблизно стехіометричним складом Ca/P = 1,66 був стабільним до 1300 °C і дещо розкладався при 1400 °C (стехіометричний ГА стабільний до 1400 °C [4–6]). Порошок із відношенням Ca/P = 1,61 мав слабку термічну стабільність. Розпад починався уже при температурі 800 °C, найбільш низької з досліджених у роботі. Загалом, кількість продуктів розпаду значно збільшувалася з ростом температури.

Неконгруентна розчинність ГА спричиняє зміни складу, зумовлені обробкою. Для кожного значення рН і відношення тверде тіло/рідина повинен бути *конгруентний* (лат. *congruens* – співпадаючий) склад, для якого відношення Са/Р у твердій і рідкій фазах однакове. Із результатів у табл.3.4 і на рис. 3.16 була можливість оцінити приблизні конгруентні склади для рН 6,5 і 11. При рН 6,5 табл. 3.4 показує, що відношення Са/Р у рідкій фазі були, відповідно, вищими та нижчими за 1,67 для стехіометричного і 1.60 для нестехіометричного порошків. Отже, конгруентний склад знаходився для Са/Р між 1,60 і 1,67. Рис. 3.16 показує, що цей склад мав бути близьким до Са/Р = 1,60, оскільки після семиразової обробки не виявлено змін у значенні Са/Р. А для рН11 результати табл. 3.4 і рис. 3.16 показують, що склад для конгруентного розчинення повинен бути поблизу Са/Р = 1,67 або навіть дещо вище.

Неконгруентним розчиненням пояснюють також різницю у складах материнського розчину та осаду. Під час одержання стехіометричного складу надлишок у вмісті кальцію (Са/Р = 1,68) був необхідним у вихідному розчині. Наприкінці синтезу при рН10 і значенні Са/Р = 1,67 для осаду баланс маси у системі потребує, щоб відношення Са/Р у розчині, який знаходиться у рівновазі зі стехіометричним осадом, було значно більшим за 1,67. Результат у табл. 3.3 узгоджується з цим: величина рН наприкінці осадження (рН10) була вочевидь надто малою для запобігання присутності надлишку іонів кальцію у розчині. На противагу, значення Са/Р = 1.60 в осаді було набагато більшим, аніж у материнському розчині (Са/Р = 1,55) для приготування нестехіометричного продукту. Баланс маси у системі вимагає, щоб рідка фаза при Са/Р значно нижчому за 1,67 була в рівновазі з твердою фазою наприкінці осадження. Це знову узгоджується з результатами в табл. 3.4. Для продукту з Са/Р = 1,60 однакові склади рідкої та твердої фаз були, ймовірно, тільки поблизу рН6,5. При рН10 наприкінці синтезу перевищення Са/Р у рідкій фазі над значенням у твердій (Са/Р = 1,60) повинно бути суттєво нижчим, аніж значення 1,67, яке було знайдено.

Під час осадження та розчинення відбуваються зустрічні хімічні процеси: видалення й упродовження іонів у приповерхневих шарах твердого тіла. Однакові результати в дослідах із розчинення та осадження показують, що ці процеси були близькі до завершення. Об'ємний склад порошку повинен бути близьким до рівноваги з рідкою фазою.

Неважко порозуміти результат, що значення Са/Р осаду для конгруентного розчинення збільшується зі збільшенням рН у водному середовищі. За загальним принципом, хімічний потенціал компонентного іона збільшується з його концентрацією в нестехіометричній сполуці. Відомо, що у ГА фосфатна підгратка майже вільна від дефектів. Вакансії кальцію відпо-

відають за кальцієву недостатність. Виходячи з цього, хімічний потенціал кальцію щодо фосфату повинен збільшуватися зі зменшенням кальцієвої недостатності (або збільшенням значення Са/Р у твердому осаді). Розчинність кальцію по відношенню до фосфату при певному рН повинна також збільшуватися зі збільшенням Са/Р у осаді, що узгоджується з даними таблиці 3.4. Отже, для конгруентного розчинення твердого осаду, який має більше значення Са/Р, потрібне більше значення рН, щоби зменшити розчинення кальцію по відношенню до фосфату.

Більш висока питома поверхня стехіометричного порошку, аніж нестехіометричного, узгоджується з попередніми результатами. Так, у роботі [42] досліджували порошки зі значеннями Са/Р від 1,48 до 1,80 та знайшли, що ПП була близькою властивим для Са/Р < 1,60; однак вона збільшувалася для Са/Р > 1,60. Значення Са/Р у порошку було досить постійним (1,50) на ранній стадії реакції за всіх умов, а непрореагований кальцій залишався у розчині. Зроблено припущення, що зміна ПП зі зміною Са/Р пов'язана з непрореагованими іонами кальцію та (чи) гідроксилу в розчині.

Об'ємний склад обробленого порошку вважається гомогенним у кожній частинці, за меншою мірою, при температурі спікання, оскільки у протилежному разі ділянки з нестехіометричним складом повинні розкладатися за менших температур навіть у загалом стехіометричному порошку.

Розглядають дві можливості досягти гомогенності. За однієї, порошок стає гомогенним уже після обробки, за іншої – процес гомогенізації відбувається у процесі нагрівання. Перший механізм видається більш імовірним. Оскільки хімічна реакція під час розглянутого пост-оброблення відбувається у приповерхневому шарі частинок порошку, гомогенний склад може формуватися тільки завдяки дуже швидкій дифузії порівняно зі швидкістю реакції на поверхні. Обернене співвідношення призводить до негомогенного порошку. Нанорозмір частинки дозволяє формувати її гомогенний склад. Час дифузії, як відомо, пропорційний квадрату віддалі дифузії. Температура у процесі пост-обробки у водному середовищі є надто низькою, щоб забезпечити об'ємний перенос маси на значні віддалі, однак є цілком достатньою для нано-масштабної дифузії, яка необхідна в даній системі. Відома також можливість іонного обміну в нанооб'ємі, що слугує на користь викладеному.

Спосіб збільшення відношення Са/Р у порошках КДГА [41], який детально розглянуто вище, може бути використаний для одержання кераміки ГА за відносно низьких температур. Як зазначалося (розділ 3.5), для цього необхідно спікати формовки з порошків, частинки яких є голкуватими та характеризуються високим форм-фактором К. Однак такі порошки зазвичай одержують гідротермальним методом, і за складом вони нестехіометричні ($1,5 < \text{Са/Р} < 1,67$). Для запобігання термічного розкладу

у процесі спікання відношення Ca/P в них може бути збільшене до стехіометричного для ГА (1.67) шляхом розглянутої пост-обробки. Окрім спікання за відносно низьких температур [40], перевага кераміки ГА з голкуватих кристалів у тім, що вона може утворювати ажурні міметичні структури, які близькі за архітектонікою до губчастої кістки, а її поки що одержують за гідротермальною реакцією із (дорогою) кораловою сировини [43].

Література до розділу 3

[1] de Groot K. Bioceramics consisting of calcium phosphate salts. *Biomaterials* 1980; 1:47–50.

[2] Legeros R.Z. Calcium phosphates in oral biology and medicine. Basel: Karger; 1991.

[3] Elliot J.C. Structure and chemistry of the apatites and other calcium orthophosphates. Amsterdam: Elsevier; 1994.

[4] Narasaraju T.S.B., Phebe D.E. Some physico-chemical aspects of hydroxylapatite. *J. Mat. Sci.* 1996; 31:1–21.

[5] Suchanek W., Yoshimura M. Processing and properties of hydroxyapatite-based biomaterials for use as hard tissue replacement implants. *J. Mater. Res.* 1998; 13:94–117.

[6] Dorozhkin S.V. Calcium orthophosphate-based bioceramics. *Materials* 2013; 6:3840–942.

[7] Hayek E., Stadlmann W. Preparation of pure hydroxyapatite for adsorption uses. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1955; 67:327–38.

[8] Jarcho M., Bolen C.H., Thomas M.B., Bobick J., Kay J.F., Doremus R.H. Hydroxylapatite synthesis and characterization in dense polycrystalline form. *J. Mater. Sci.* 1976; 11:2027–35.

[9] Clark J.S. Solubility criteria for the existence of hydroxyapatite. *Can. J. Chem.* 1955; 33:1669–700.

[10] Tagai H., Aoki H. Preparation of synthetic hydroxyapatite and sintering of apatite ceramics. In: *Mechanical properties of biomaterials*. Eds. Hastings G.W. and Williams D.F. Wiley & Sons Ltd. 1980, pp. 477–88.

[11] Akao M., Aoki H., Kato K. Mechanical properties of sintered hydroxyapatite for prosthetic applications. *J. Mater. Sci.* 1981; 16:809–12.

[12] Fowler B.O. Infrared studies of apatites. I. Vibrational assignments for calcium, strontium and barium hydroxyapatite utilizing isotopic substitution. *Inorg. Chem.* 1974; 13:194–206.

[13] Hayek E., Lechleitner J., Bohler W. Hydrothermalsynthese von Hydroxylapatit. *Angew. Chem.* 1955; 67:326.

[14] Perloff A., Posner A.S. Preparation of pure hydroxyapatite crystals. *Science* 1956; 124:583–584.

[15] Rodriguez-Lorenzo L.M., Vallet-Regi M. Controlled crystallization of calcium phosphate apatites. *Chem. Mater.* 2000; 12:2460–5.

[16] Tadic D., Peters F., Epple M. Continuous synthesis of amorphous carbonated apatites. *Biomaterials* 2002; 23:2553–9.

- [17] Vallet-Regi M., Rodriguez-Lorenzo L.M., Salinas A.J. Synthesis and characterization of calcium deficient apatite. *Solid State Ionics* 1997; 101–103:1279–85.
- [18] Rodriguez-Lorenzo L.M., Vallet-Regi M., Ferreira J.M.F. Fabrication of hydroxyapatite bodies by uniaxial pressing from a precipitated powder. *Biomaterials* 2001; 22:583–8.
- [19] Range S., Hagemeyer D., Rotan O., Sokolova V., Verheyen J., Siebers B., Epple M. A continuous method to prepare poorly crystalline silver-doped calcium phosphate ceramics with antibacterial properties. *RSC Adv.* 2015; 5:43172–7.
- [20] Urch H., Vallet-Regi M., Ruiz L., Gonzalez-Calbet J.M., Epple M. Calcium phosphate nanoparticles with adjustable dispersability and crystallinity. *J. Mater. Chem.* 2009; 19:2166–71.
- [21] Kozlova D., Epple M. Biological targeting with nanoparticles: state of the art. *BioNanoMat*, 2013; 14(3–14):161–70.
- [22] Feenstra T.P., DeBruyck P.L. The Ostwald rule of stages in precipitation from highly supersaturated solutions: a model and its application to the formation of the non-stoichiometric amorphous calcium phosphate precursor phase. *J. Colloid. Interface Sci.* 1981; 84:66–72.
- [23] Li Y.B., Weng W.J., Cheng K., Du P.Y., Shen G., Han G.R. Complexes of Ca(II) with polymers as precursors for preparation of amorphous calcium phosphate. *Mater. Sci. Techn.* 2004; 20:1075–1078.
- [24] Liu S., Weng W., Li Z., Pan L., Cheng K., Song Ch., Du P., Shen G., Han G. Effect of PEG amount in amorphous calcium phosphate on its crystallization products. *J. Mater. Sci.:Mat. Med.* 2009; 20:359–363.
- [25] Rey C., Hina A., Tofighi A., Glimcher M.J. Maturation of poorly crystalline apatites. *Cell. Mater.* 1995; 5:345–56.
- [26] Cazalbou S., Eichert D., Ranz X., Drouet C., Combes C., Harmand M.F., Rey C. Ion exchanges in apatites for biomedical applications. *J. Mater. Sci.: Mater. Med.* 2005; 16:405–409.
- [27] Eichert D., Sfihi H., Banu M., Cazalbou S., Combes Ch., Rey Ch. Surface structure of nanocrystalline apatites for bioceramics and coatings. In *Proceedings of CIMTEC 2002. Part VI. Materials in Clinical Applications*. Edr. P. Vincenzini. Faenza, Italy 2003. P. 23.
- [28] Kerebel B., Daculsi G., Kerebel L.M. Ultrastructural studies of enamel crystallites. *J. Dent. Res.* 1979; 58:844–51.
- [29] Sarda S., Tofighi A., Hobatho M.C., Lee D., Rey C. Associations of low temperature apatite ceramics and proteins. *Phosphorus Res. Bull.* 1999; 10:208–13.
- [30] Gibson I.R., Ke S., Best S.M., Bonfield W. Effect of powder characteristics on the sinterability of hydroxyapatite powders. *J. Mater. Sci.: Mat. Med.* 2001; 12:163–71.
- [31] Raynaud S., Champion E., Bernache-Assollant D., Thomas P. Calcium phosphate apatite with variable Ca/P atomic ratio I. Synthesis, characterization and thermal stability of powders. *Biomaterials* 2002; 23:1065–72.
- [32] Pang Y.X., Bao X. Influence of temperature, ripening time and calcination on the morphology and crystallinity of hydroxyapatite nanoparticles. *J. Europ. Cer. Soc.* 2003; 23:1697–704.
- [33] Ferraz M.P., Monteiro F.J., Manuel C.M. Hydroxyapatite nanoparticles: A review of preparation methodologies. *J. Appl. Biomater. Biomech.* 2004; 2:74–80.

- [34] Shih W.-J., Chen Y.-F., Wang M.-Ch., Hon M.-H. Crystal growth and morphology of the nano-sized hydroxyapatite powders synthesized from $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ and CaCO_3 by hydrolysis method. *J. Cryst. Growth* 2004; 270:211–8.
- [35] Mostafa N.Y. Characterisation, thermal stability and sintering of hydroxyapatite powders prepared by different methods. *Mater. Chem. Phys.* 2005; 94:333–41.
- [36] Zanotto A., Saladino M.L., Martino D.Ch., Caponetti E. Influence of temperature on calcium hydroxyapatite nanopowders. *Adv. Nanopart.* 2012; 1:21–8.
- [37] Young R.A. The Rietveld method. Oxford: University Press, 1993.
- [38] Landi E., Tampieri A., Cellotti G., Sprio S. Densification behavior and mechanism of synthetic hydroxyapatites. *J. Europ. Cer. Soc.* 2000; 20:2371–87.
- [39] Sanosh K.P., Chu M.C., Balakrishnan A., Lee Y.J., Kim T.N., Cho S.J. Synthesis of nano hydroxyapatite powder that simulate teeth particle morphology and composition. *Current Applied Physics* 2009; 9(6):1459–62.
- [40] Wang J., Shaw L.L. Morphology-enhanced low-temperature sintering of nanocrystalline hydroxyapatite. *Adv. Mater.* 2007; 19:2364–9.
- [41] Honda T., Takagi M., Uchida N., Saito K., Uematsu K. Post-composition control of hydroxyapatite in aqueous medium. *J. Mater. Sci.: Mat. Med.* 1990; 1:114–7.
- [42] Asada M., Oukami K., Nakamura S., Takahashi. *Yogyo-Kyokai-Shi* 1987; 95:781–
- [43] Roy D.M., Linnehan S.K. Hydroxyapatite formed from coral skeletal carbonate by hydrothermal exchange. *Nature* 1974; 247:220–2.

Розділ 4

КЕРАМІЧНІ КАЛЬЦІЙ-ФОСФАТНІ МАТЕРІАЛИ

4.1. Гідроксиапатитна кераміка

Серед перших біоматеріалів, виготовлених із ГА, була кераміка. Вона призначалася для заміщення твердих тканин, тому її функціональні властивості, передусім механічні, мали бути щонайближчими до таких у кістках. Залежно від типу та ділянки, механічні характеристики кістки вельми відрізняються. Типово кістки в середньому навантажуються до 4 МПа, а сухожилля та зв'язки – в інтервалі 40–80 Мпа. Навантаження стегнового суглоба доходить до потрійної маси тіла, а під час стрибання – ще збільшується більше ніж утричі. Одна з найважливіших характеристик – ударна в'язкість (стійкість на злам) K_{IC} – змінюється у межах 2–12 Мпа · м^{1/2}. У табл. 4.1 подано ще деякі механічні характеристики, на які зазвичай орієнтуються за апробації кераміки на основі ГА [σ_K – компресійна міцність, σ_p – міцність на розтягування, σ_f – міцність на згинання, E – модуль пружності (Юнга)] [1–3].

Таблиця 4.1

Орієнтовні механічні характеристики кісткової тканини

Тканина	σ_K , МПа	σ_p , МПа	σ_f , МПа	E , ГПа
Кортикальна кістка	88–164	89–114	–	4–12
Дентин	250–350	21–53	245–268	11–19
Емаль	95–370	10	76	9–130

4.1.1. Одержання кераміки ГА

Запропоновано значну кількість методів і способів виготовлення кераміки ГА [1–4]. Серед них є як традиційні чи більш-менш освоєні, так і специфічні, розроблені переважно для вирішення дослідницької задачі або проблеми. Далі розглянемо методи та способи спікання, за якими виготовлено більшу частину кераміки ГА та одержано левову частку результатів зі структури та властивостей матеріалів на її основі. Процедура спікання сягає стародавньої гончарної технології та складається із трьох стадій: одержання вихідного порошку, виготовлення порошкового заготування/формування (вживають також технічні терміни – заготов-

ка/формовка/компакт) та його відпал (спікання) за високої температури [5]. Основні способи одержання порошку ГА розглянуто в розділі 3. Переважно застосовують порошки, отримані через осадження з водного розчину. Як зазначалося, цей метод простий і дає задовільний вихід продукту. Порошкові заготовки типowo виготовляють шляхом простого *одновісного пресування* у прес-формі в повітряній атмосфері за нормального тиску та кімнатної температури (рис. 4.1 а) або підвищеної, якщо прес-форма має підігрів. Заготовками зазвичай є таблетки. За таких умов пресування формовки мають недоліки, зокрема пористість 70–80 % та неоднорідний розподіл пористості по об'єму, що спричиняється до неоднорідної структури спеченої кераміки. Для одержання щільної кераміки застосовують *ізостатичне пресування*. У цьому випадку порошком заповнюють капсулу, тонка оболонка якої добре передає зовнішній тиск, її герметизують і поміщають у камеру, куди напускають робочий (інертний) газ. Газ здавлюють поршнем, внаслідок чого порошок пресується рівномірно з усіх сторін. Це так зване *холодне ізостатичне пресування* (рис. 4.1 б). Надалі формовку спікають як і одержану за одновісного пресування (рис. 4.1 в). Спечена кераміка є більш щільною, аніж за одновісного пресування, і має щільність у межах 85–95 %. Якщо ж ізостатичне пресування провадять за температури спікання або за дещо нижчої з подальшим підвищенням до температури спікання, то це *гаряче ізостатичне пресування* (рис. 4.1 г). Одержаний продукт зазвичай має пористість близьку до 95 % або повністю щільний; це так звана *надщільна кераміка*.

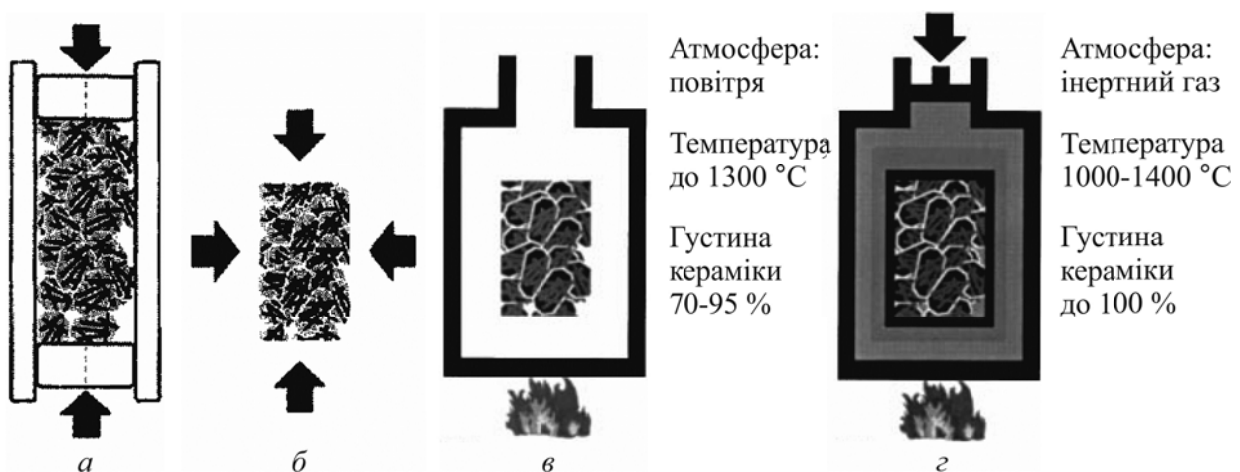
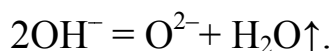


Рис. 4.1. Схеми а – одновісного та б – холодного ізостатичного пресувань, а також спікання в – традиційного в повітрі та г – гарячого ізостатичного в атмосфері інертного газу

Фізичні властивості кераміки, зокрема механічні, суттєво залежать від низки факторів на кожній стадії процесу, а саме: а) фізико-хімічних характеристик порошку ГА, б) умов формування заготовок і в) умов спікання.

Почнемо зі стадії спікання. Структура стехіометричного ГА загалом стійка до температури поблизу 1200 °С [3, 4]. Однак в інтервалі 1100–1200 °С починається дегідроксилювання: ОН групи об'єднуються та виділяються із ГА як молекули Н₂О за реакцією



Внаслідок окрім спікання, яке призводить до зменшення початкової пористості формовки ГА, відбувається її розвиток, оскільки утворюються порожнини (пухирці), заповнені молекулами води. Якщо парціальний тиск парів води в пухирцях більший, аніж міцність приповерхневого шару, він руйнується, і пари води виходять назовні [6].

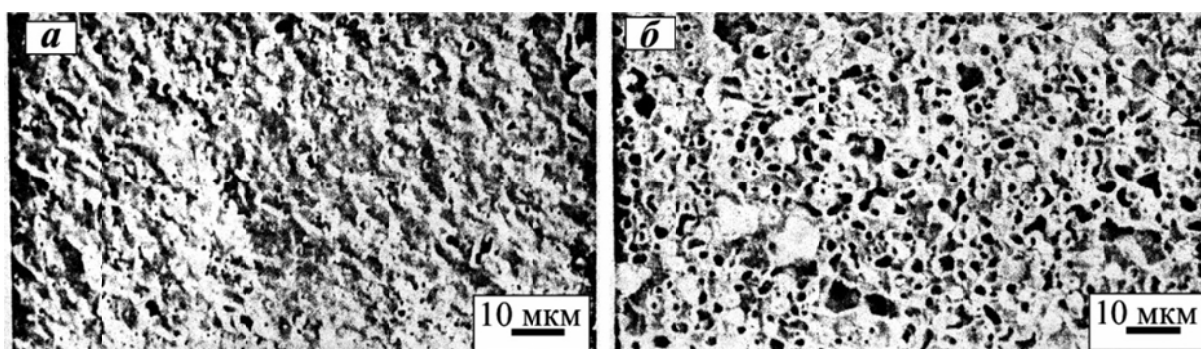


Рис. 4.2. Проривання приповерхневих пухирців, заповнених парами води, під час високотемпературного спікання: а – 1200 °С, б – 1350 °С

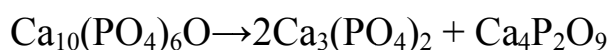
Результатом є «віспяна» морфологія поверхні (рис. 4.2) та зміна хімічного складу кераміки внаслідок високотемпературної реакції [7]



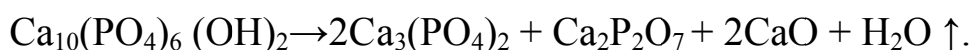
в якій $x \leq 1$, \Box – вакансія, а утворена дефектна структура – оксигідроксиапатит (із залишками гідроксильних груп), ОГА; за тривалого відпалювання або за дещо більших температур формується оксиапатит, $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6 \text{O}$, ОА ($x = 1$), відповідно до реакції



За підвищення температури до 1200–1300 °С можливий розклад ОА або ГА за реакціями [8]



та



Зазначені реакції, окрім температури, вельми чутливі до парціального тиску парів води, P_{H_2O} , в оточуючому середовищі. Області стабільності високотемпературних ортофосфатів кальцію визначаються бінарною діаграмою стану $CaO-P_2O_7$ [9,10]. На ній (рис. 4.3 а): C_4P – тетракальційфосфат $C_4P_2O_9$, αC_3P і $\alpha' C_3P$ відповідно α - та α' форми трикальційфосфату $Ca_3(PO_4)_2$, CaO – оксид кальцію, Рід(ина) – розплав. За таких концентрацій компонентів і температур ГА формуватися не може, оскільки немає джерела гідроксильних груп ($P_{H_2O} = 0$). Утворення ГА визначається потрійною діаграмою стану $CaO-P_2O_7-H_2O$. Якщо в середовищі, в якому відбувається відпалювання суміші компонентів, $P_{H_2O} > 0$, то може утворитися ГА. Область стабільності ГА суттєво залежить, окрім температури та концентрації, від значення P_{H_2O} . На рис. 4.3 б показано, як змінюється діаграма $CaO-P_2O_7$, якщо $P_{H_2O} = 500 \text{ ммHg}$ ($1 \text{ ммHg} = 1.33 \cdot 10^2 \text{ Па}$). На ній, окрім зазначених сполук, з'являються C_2P – пірофосфат кальцію $Ca_2P_2O_7$, продукт високотемпературного розкладу монетиту $CaHPO_4$, та Ап (ГА). Практичний інтерес має найпростіша ситуація спікання в повітрі за атмосферного тиску. За нормального атмосферного тиску 760 ммHg , температури $25 \text{ }^\circ\text{C}$ і відносної вологості 50% парціальний тиск парів води становить 12 ммHg ($1.6 \cdot 10^3 \text{ Па}$) [11]. За таких умов рівноважний фазовий склад можна знайти з рис. 4.3 в. Для $P_{H_2O} = 12 \text{ ммHg}$ (горизонтальна переривчаста лінія на рис. 4.3 в) виходить, що в області температур $1150-1250 \text{ }^\circ\text{C}$, за якими зазвичай провадять спікання, рівноважною є суміш ГА + CaO (наприклад, у точці А). Кількість CaO , утворена упродовж типових $1-3 \text{ год}$ спікання, є малою та не завжди виявляється рентгєнівськими методами. Водночас CaO є вельми небажаною домішкою в керамічному біоматеріалі. Оксид кальцію інтенсивно взаємодіє з парами води в повітрі $CaO + H_2O \rightarrow Ca(OH)_2$ з подальшою абсорбцією вуглекислого газу та утворенням нерозчинного карбонату кальцію $CaCO_3$: $Ca(OH)_2 + CO_2 \downarrow = CaCO_3$ [12]. Подібні реакції можуть також відбуватися з тілесною рідиною після імплантування кераміки. Як $Ca(OH)_2$, так і $CaCO_3$ не є біоматеріалами. Окрім того, вони мають більший об'єм, аніж CaO , та призводять до значних внутрішніх напружень із можливим утворенням мікротріщин, що погіршує механічні властивості кераміки. Звідси впливають два суттєві висновки. По-перше, для одержання щільної кераміки ГА з відтворюваними механічними (і не тільки) властивостями спікати формовки треба у вологій атмосфері. По-друге, численні механічні характеристики, повідомлені для керамік ГА, які погано узгоджуються, а нерідко й суперечать одна одній, значною мірою є наслідком спікання в неконтрольованих газових атмосферах.

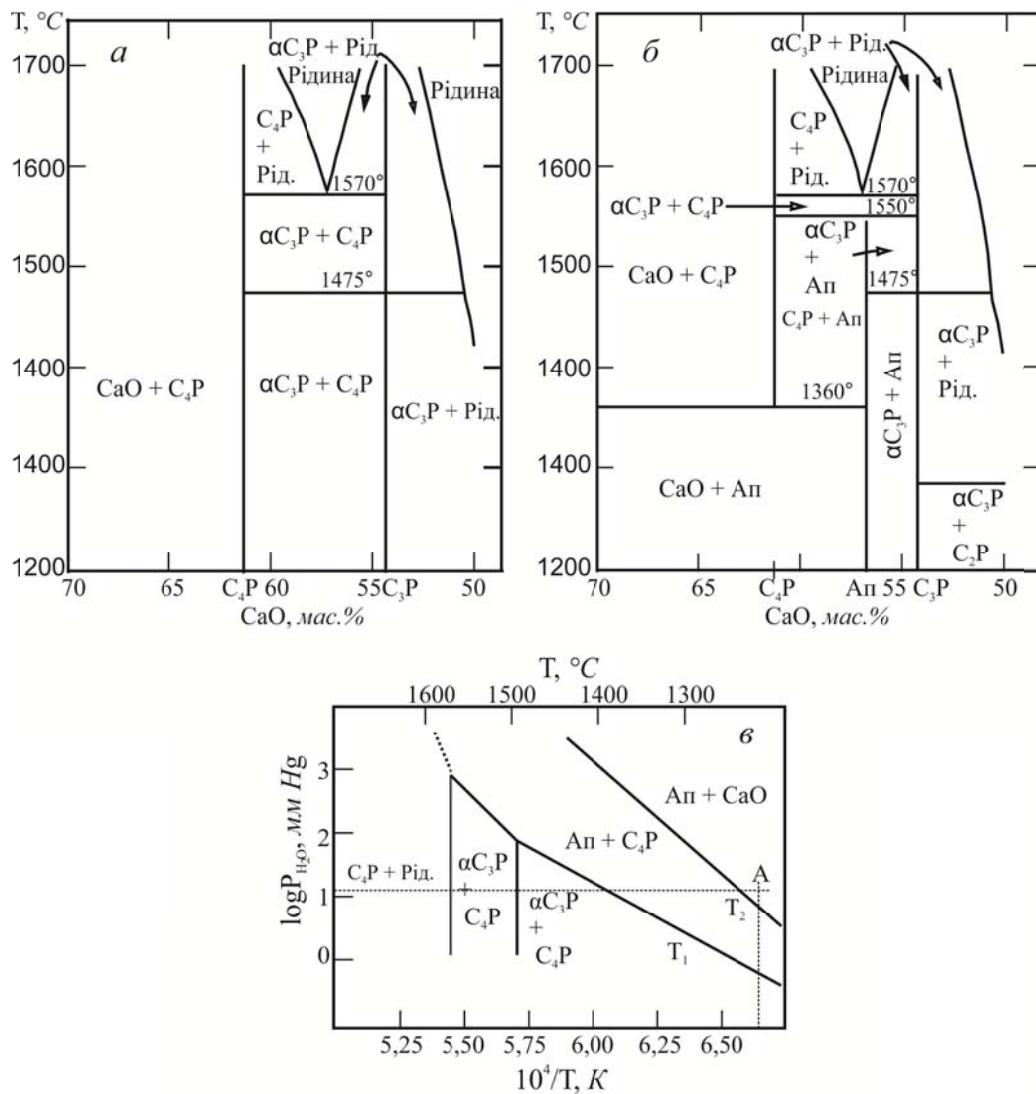


Рис. 4.3. Політермічний переріз фазової діаграми системи CaO–P₂O₇–H₂O за високих температур:

$a - P_{\text{H}_2\text{O}} = 0$, $b - P_{\text{H}_2\text{O}} = 500 \text{ ммНг}$; в – вплив тиску парів води на фазовий склад (горизонтальна переривчаста лінія – $P_{\text{H}_2\text{O}} = 12 \text{ ммНг}$)

4.1.2. Механічні характеристики щільної кераміки ГА

Окрім розглянутих високотемпературних процесів, які значно впливають на властивості щільної кераміки, останні, як зазначалося, залежать від фізико-хімічних характеристик порошку, а також умов препарування та відпалу формовок. За минулі роки виконано численні дослідження із цих питань. Однак у більшості з них вивчали вплив одного-двох вихідних факторів на одну-дві механічні характеристики кераміки. Тому розглянемо роботи, в яких зазначену проблему досліджено комплексно, а результати було підтверджено та доповнено. Одним із перших у цьому аспекті було дослідження компресійної міцності σ_c , міцності на згинання σ_f , ударної в'язкості K_{1C} , модуля пружності (Юнга) E , коефіцієнта Пуассона ν та повільного росту тріщини n [13]. Вихідний порошок ГА мав відношення

Ca/P = 1.62 та питому поверхню $65 \text{ м}^2/\text{г}$. Порошкові формовки готували шляхом ізостатичного пресування за тиску 100 МПа , їхня вихідна густина 50 % (від теоретичної густини $3.156 \text{ г}/\text{см}^3$ для ГА). Пресовки відпалювали упродовж 6 год за шести різних температур в інтервалі $1100\text{--}1300 \text{ }^\circ\text{C}$ (відповідно кераміки 1–6 у напрямі більшої температури спікання), швидкість нагрівання та охолодження $60 \text{ К}/\text{год}$ у сухій і вологій атмосферах.

На рис. 4.4 показано еволюцію середнього розміру зерна D_A і густини ρ пресовок після спікання за різних температур. Значення D_A збільшувалися в кераміках, спечених за більших температур.

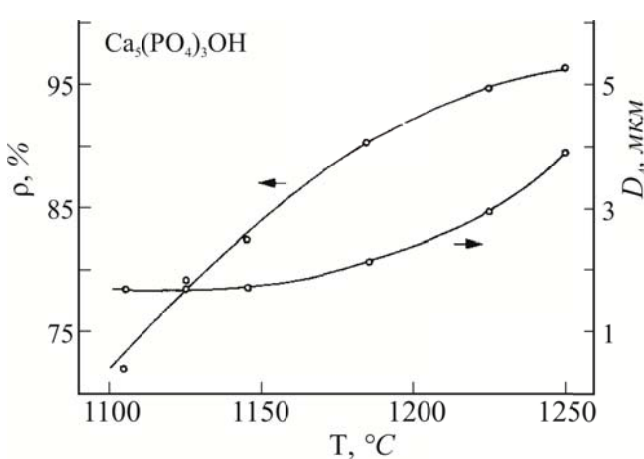


Рис. 4.4. Середній розмір зерна D_A та густина ρ керамік

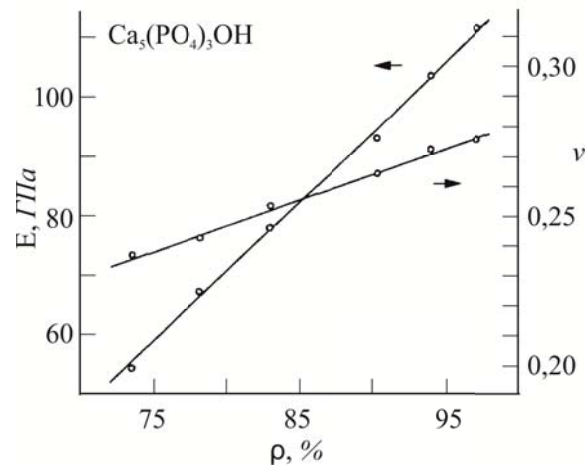


Рис. 4.5. Модуль Юнга E та коефіцієнт Пуассона ν залежно від густини

Одержану температурну залежність для D_A описують як

$$D_A = B(t) \exp(-\Delta H/RT),$$

де $B(t)$ є функцією часу t , ΔH – енергія активації процесу, T – абсолютна температура, а R – газова стала. Із нахилу залежності (прямої) $\ln D_A = f(1/T)$ визначили енергію активації процесу розростання зерен як $34 \text{ ккал}/\text{моль}$ ($142 \text{ кДж}/\text{моль}$; $1 \text{ ккал}/\text{моль} = 4,187 \text{ кДж}/\text{моль}$). Це значення суттєво нижче за енергію активації $234 \text{ кДж}/\text{моль}$ [14] та $239 \text{ кДж}/\text{моль}$ [7], одержані раніше за близьких умов спікання. Причину розбіжності автори [13] бачать у більшій кількості домішок або меншому значенні Ca/P у застосованому ГА, аніж у попередників. Більш імовірним видається останнє, оскільки у роботі [13] спостерігали частковий розклад ГА в β -ТКФ, а також перехід β -ТСП в α -ТСП за температур, вищих за $1150 \text{ }^\circ\text{C}$ та $1250 \text{ }^\circ\text{C}$ відповідно, що характерно для ГА з $\text{Ca}/\text{P} < 1.67$.

Густина керамічних продуктів збільшувалася зі збільшенням температури спікання (рис. 4.4). Виявилось, що основні властивості керамі-

ки першочергово залежать від її густини. Такі пружні характеристики, як модуль Юнга E та коефіцієнт Пуассона ν , залежали від густини лінійно (рис. 4.5). Якщо ввести пористість кераміки як $P = 1 - \rho/\rho_T$, де ρ – визначена густина кераміки, а ρ_T – теоретична густина ГА, то пружні характеристики добре описуються рівняннями $E = 117 (1-2.01P)$ ГПа і $\nu = 0.281(1-0.6P)$. Звідси виходить, що для вельми спеченої кераміки ($\rho \approx 95\%$) ці значення дещо нижчі за 117 ГПа та 0.28 відповідно. Ударна в'язкість K_{IC} та міцність на згинання σ_f також збільшувалися зі збільшенням густини (зменшенням пористості) кераміки (рис. 4.6). Для найбільш щільної кераміки ($\rho = 98\%$, пресовка б) одержано значення $K_{IC} = 1$ МПа \cdot м^{1/2} і $\sigma_f = 115$ МПа за умов спікання в сухій атмосфері (рис. 4.6 а,б). Значний вплив на обидві характеристики мало оточуюче середовище: за умов спікання у вологій атмосфері для всіх керамік 1–6 ударна в'язкість знизилася на приблизно 0.25 МПа \cdot м^{1/2}, а міцність на згинання – у середньому на 24 МПа (рис. 4.6 а,б).

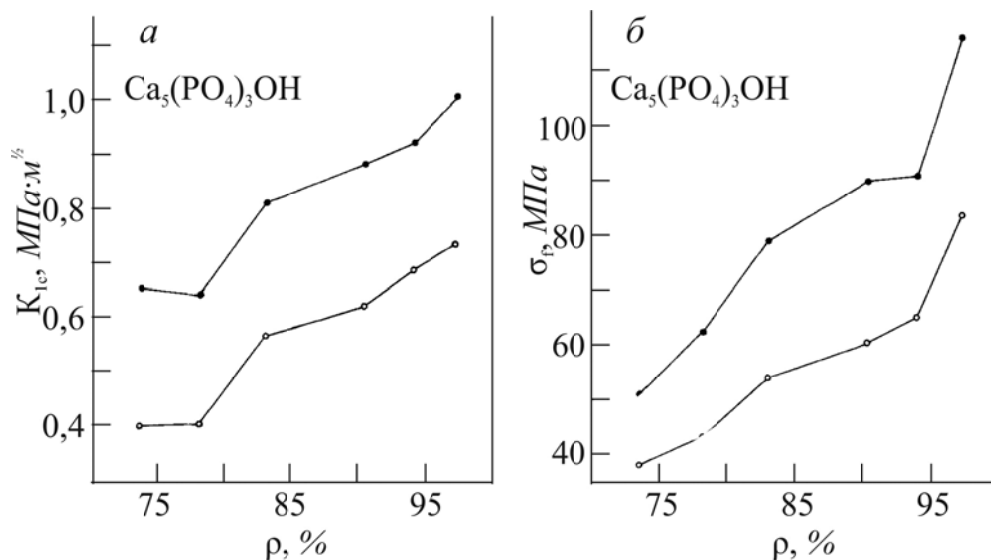


Рис. 4.6. Залежність від густини кераміки ударної в'язкості K_{IC} – а та міцності на згинання σ_f – б. Атмосфера спікання суха (●) та волога (○)

Найбільший середній розмір тріщини a_c у матеріалі можна визначити з вимірних значень K_{IC} , σ_f та рівняння

$$a_c = K_{IC}^2 / Y^2 \sigma_f^2,$$

якщо стала $Y = 1.26$, що відповідає напівкільцевим поверхневим дефектам [15]. Обчислення дало $a_c = 68$ мкм, причому це значення приблизно однакове для керамік усіх густин і спечених в обох атмосферах. Виходячи

з цього та зменшення K_{IC} у вологому середовищі на $\Delta K_{IC} = 0.25 \text{ МПа м}^{1/2}$, із рівняння

$$\Delta \sigma_f = \Delta K_{IC} / Y \cdot \sqrt{a_c}$$

автори [13] одержали зменшення міцності на згинання 23 МПа. Оскільки експериментальне середнє значення зменшення міцності на згинання у вологому середовищі було $\Delta \sigma_f = 24 \text{ МПа}$ (рис. 4.6 б), то звідси впливало, що вимірювання ударної в'язкості та міцності на згинання добре узгоджувалися.

Компресійну міцність σ_c визначили тільки для найбільш спеченої кераміки (пресовка б). Вона становила $798 \pm 56 \text{ МПа}$, що коригує зі значенням $917 \pm 138 \text{ МПа}$, знайденим в іншій ґрунтовній роботі також для майже повністю спеченої щільної кераміки [14].

Окрім миттєвого напруження, для біоматеріалів особливо важливою є їхня здатність витримувати тривалі навантаження. Зменшення напруження у крихких оксидних матеріалах пов'язано з повільним (субкритичним) ростом тріщини. Беручи до уваги, що швидкість (росту) тріщини пов'язана з інтенсивністю навантаження (напруження) K_1 як $\dot{a} = AK_1^n$, величину n , так звану *експоненту росту тріщини*, можна визначити із залежності міцності від швидкості навантаження

$$\ln \bar{\sigma}_f = 1/(n + 1) \{ \ln v + B \},$$

в якій $\bar{\sigma}_f$ є середнє значення міцності за певної поперечної швидкості повзуна v деформаційної машини, а B – стала [16]. Для добре спеченої кераміки 5 ця залежність знайдена для сухої та вологої атмосфер. Залежностям $\ln \bar{\sigma}_f$ від $\ln v$ для декількох значень v відповідали прямі лінії з нахилами (тангенсами кутів нахилу) $3.7 \cdot 10^{-2}$ та $8.0 \cdot 10^{-2}$ для сухої та вологої атмосфер. Прирівнюючи ці нахили до $1/(n+1)$, вираховували значення $n = 26$ та $n = 12$ для сухої та вологої атмосфер. Обидва значення відносно дуже малі, що вказує на інтенсивний ріст тріщин, особливо у вологому оточенні кераміки.

Ґрунтуючись на одержаних результатах, у [13] зроблено такі висновки для кераміки з густиною, близькою до теоретичного значення Γ_A : а) модуль Юнга становить приблизно 117 ГПа; б) компресійна міцність близька до 800 МПа; в) ударна в'язкість і міцність на згинання приблизно $1 \text{ МПа} \cdot \text{м}^{1/2}$ і 115 МПа відповідно за сухої атмосфери; за вологої – величини зменшуються на 25 %; г) вельми важливим є субкритичний ріст тріщин за умов тривалого навантаження кераміки як у сухій, так і у вологій атмосферах: значення експоненти росту тріщини n є відповідно 26 і 12.

Зазначені результати були підтверджені, уточнені та доповнені у низці подальших споріднених робіт. Унаслідок для щільних керамік Γ_A уста-

новленими вважають такі механічні характеристики [1]. Ударна в'язкість не перевищує $\sim 1,2 \text{ МПа} \cdot \text{м}^{1/2}$, енергія зламу $2,3 - 20 \text{ Дж/м}^2$. Модуль Вейбула, який визначає розсіювання міцності на злам, у вологому середовищі малий ($\sim 5-12$), що характеризує кераміку як типовий крихкий матеріал, а значить, низьку надійність імплантатів із нього. Міцності на згинання, компресійна та на розтягування становлять $38-250 \text{ МПа}$, $120-900 \text{ МПа}$ та $38-300 \text{ МПа}$ відповідно. Модуль Юнга $35-120 \text{ ГПа}$, твердість по Віккерсу $3-7 \text{ ГПа}$.

Порівняння цих значень із відповідними для кісткових тканин (табл. 1.3, 1.4 та 4.1) показує, що механічні характеристики щільної кераміки ГА, навіть майже теоретичної густини, за більшістю суттєво поступаються таким у твердій тканині. Переважно це пов'язували з необхідністю спікати порошкові пресовки за надто високих температур, за яких важко уникнути термічного розкладу чи фазових перетворень у ГА. Сюди додавали також вплив мікроструктурного стану кераміки. Механічні характеристики керамічного матеріалу загалом погіршуються зі збільшенням зерна в ньому. Це видно, наприклад, із міцності кераміки, яка визначається відомим співвідношенням Холла–Петча [17]

$$\sigma = \sigma_0 + b \cdot d^{-1/2},$$

в якому σ_0 і b – сталі, а d – розмір зерна, який збільшується зі збільшенням температури спікання. У зв'язку з цим значну кількість робіт у подальших роках було пов'язано з дослідженнями впливу фізико-хімічних, морфологічних і структурних характеристик вихідного порошку, а також техніки пресування та умов відпалу на властивості кераміки, зокрема – на її механічні характеристики. Як приклади наведемо застосування порошків: із різними попереднім кальцинуванням і морфологією наночастинок [18, 19], різним відношенням Са/Р [20–22], одержаного через ліофілізацію (сушіння виморожуванням) [22, 23], із суміші макро- та мікропорошку [24], різною питомою поверхнею [25], частинок, покритих аморфним шаром [26, 27], а також одержаних за різних концентрацій реагентів [28, 29], надвисоких температур [6, 14, 30] і газових атмосфер [28, 31–33]. Характеристики кераміки помітно залежали також від способу формування порошків – одновісного [14, 34, 35], ізостатичного холодного чи гарячого пресувань [36–39].

4.1.3. Інтенсифікація спікання ГА

Ізостатичне пресування за різних модифікацій дозволило зменшити температуру ущільнення, досягти майже теоретичної густини зі зменшенням розміру зерна в кераміці та дещо покращити її механічні властивості.

Подальшого розвитку техніка ущільнення кераміки набула із застосуванням для спікання мікрохвильового випромінювання [40–42] та плазмо-іскрового методу [43, 44]. Нагрівання формовок у традиційних муфельних печах є інерційним і тривалим. Навіть за відносно високих швидкостей нагрівання вихід на режим спікання триває декілька годин, причому при температурах понад 950 °С, коли інтенсифікуються процеси об'ємної дифузії, формовка перебуває десятки хвилин. За цей час відбувається не тільки спікання частинок порошку, але й суттєвий ріст зерна. Мікрохвильове нагрівання є результатом вимушеного коливання іонів матеріалу (пресовки) за дії мікрохвиль і відбувається практично миттєво та по всьому його об'єму. На рис. 4.7 а показано температурні режими спікання за мікрохвильового та традиційного нагрівань [40]. Якщо у першому випадку пресовка перебуває за температур 950–1200 °С не більше 15 хв (із яких 10 хв – це спікання при 1200 °С), то в іншому – майже 4 год (спікання – 2 год). На рис. 4.7 б порівняно ущільнення пресовок із різною вихідною густиною за мікрохвильового та традиційного спікань. За однакових температур густина спеченої кераміки більша за мікрохвильового відпалювання, аніж традиційного, що особливо помітно для значень вихідної густини формовок понад 45 % (відносні густини визначали типово як відсоток густини ГА 3,156 г/см³). У мікрохвильовому режимі із пресувань із високочистого термостійкого порошку І із одноманітних видовжених гексагональних нанокристалів (форм-фактор 4), одержаного гідротермальним методом, було вперше спечено полікристалічну кераміку ГА з відносною густиною близько 100 % (> 99%) від теоретичної та прозору для хвиль оптичного діапазону [41]. Прозорою була також кераміка з цього порошку, спечена за традиційного відпалювання. Ці результати добре узгоджуються з одержаними для спечених нанопорошків із одноманітних нанокристалів гексагональної форми (форм-фактор 3.4), що мала наслідком кераміку ГА з густиною приблизно 100 % ([40], розділ 3). Водночас непрозорою була кераміка за обох режимів спікання із формовок порошку ІІ, одержаного гідролізом брушиту, який складався з неодноманітних видовжених нанокристалів ГА (таблиця 4.2) [41]. Якщо ж формовку було виготовлено з нанокристалічного ГА (середній розмір нанокристалів 35 нм), одержаного з водного осаду за нітратним синтезом поблизу 0 °С, то після мікрохвильового спікання упродовж 5 хв одержано кераміку з густиною 95 % , а за 15 хв – до 98 % від теоретичної. Однак таке збільшення густини не покращило механічні властивості, оскільки збільшився середній розмір зерна в кераміці від 0.2 – 0.3 мкм (мікротвердість 5.6 ГПа) до 0.5 – 0.6 мкм (5.9 ГПа) [42]. Розглянуті приклади показують визначальний вплив способу спікання та характеристик нанокристалів вихідних формовок (порошків) на властивості керамічного продукту.

Таблиця 4.2

Умови процесу та результати спікання нанокристалічного ГА

Порошок	Пресування (МПа)	Процес	Температура спікання (°C)	Тривалість, хв	Загальна тривалість відпалювання, хв	Спечена кераміка
I	350	Мікрохвильовий	1150	5	20	Прозора
II	350	Мікрохвильовий	1150	5	20	Непрозора
I	350	Традиційний	1150	5	230	Прозора
II	350	Традиційний	1150	5	230	Непрозора

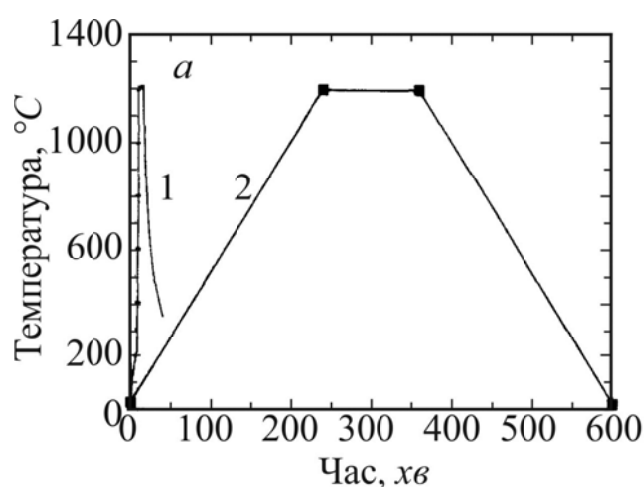


Рис. 4.7. Кінетика зміни температури під час мікрохвильового (1) та традиційного (2) спікань

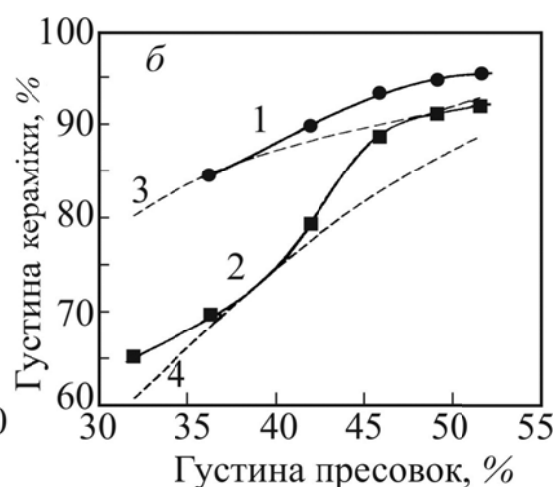


Рис. 4.8. Залежність ущільнення кераміки від вихідної густини пресовки та умов відпалу. Мікрохвильове спікання: 1 – 1300 °C/10 хв, 2 – 1200 °C/10 хв; традиційне спікання: 3 – 1300 °C/2 год, 4 – 1200 °C/2 год

Суть методу плазмо-іскрового спікання полягає в тому, що до попередньо-спресованого порошку ГА, одержаного, наприклад, із водного синтезу, у вакуумній камері прикладають тиск (30–40 МПа) та пропускають сильний електричний струм (700–800А). Спочатку пропускають короткочасний пульсуючий сильнострумний електричний розряд, а надалі за рахунок теплової дії постійного струму великої сили пресовку стрімко нагрівають (50–60 °C/хв). По досягненні бажаної температури пресовку спікають упродовж нетривалого часу (5–10 хв в інтервалі 900–1100 °C), надалі знімають напругу та тиск і одержану кераміку охолоджують до кімнатної температури (100 °C/хв). Вважають, що прискорене ущільнення відбувається завдяки комбінації електричного розряду, омичного нагріван-

ня та прикладеного тиску. Електричний розряд очищає поверхню порошків від адсорбованих газів і активізує їх. Активізовані поверхні набувають додаткової рушійної сили для ущільнення за резистивного спікання. Як приклад наведемо результати ущільнення пресовок ГА після плазміскрової обробки упродовж 5 хв за кожної температури в інтервалі 85–1100 °С (рис. 4.9) [35]. Густина стрімко збільшувалася під час відпалу при 850 та 900 °С і досягала майже теоретичної (99.6 %) при 950 °С, що за традиційного спікання звичайно досягається після відпалу при 1300 °С [14].

Після спікання за вищих температур густина дещо зменшилася. Якісно такий же хід показали температурні залежності мікротвердості, модуля Юнга та ударної в'язкості. Деяке зменшення густини та зазначених механічних характеристик для високотемпературних керамік пов'язують із розкладом частини ГА в β -ТКФ і ТТКФ, які мають меншу густину, аніж ГА. Ударна в'язкість після спікання при 950 °С становила $1.25 \text{ МПа} \cdot \text{м}^{1/2}$, що належить до найбільших значень для кераміки ГА традиційного спікання.

Загалом, як уже зазначалося (розділ 4.1.2), процес укрупнення зерна зі збільшенням температури описується співвідношенням Арреніуса як

$$D_A^n = D_0^n + tK_0 \exp\left(-\frac{Q}{RT}\right),$$

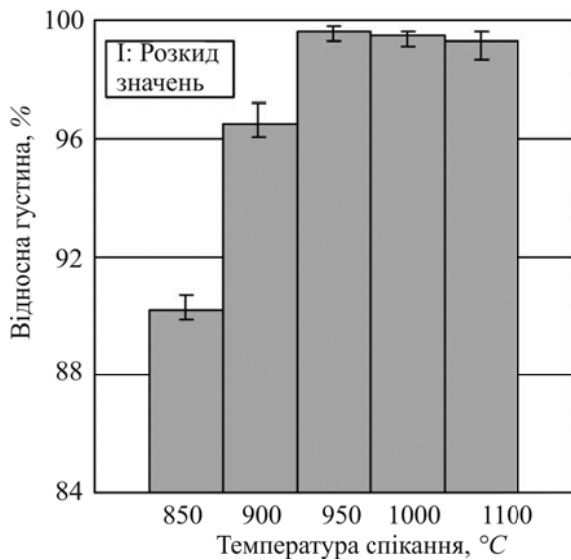


Рис. 4.9. Залежність відносної густини формовки від температури відпалу

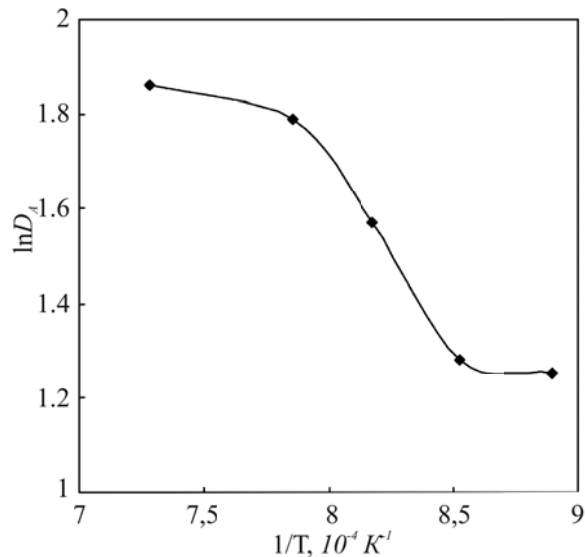


Рис. 4.10. Залежність $\ln D_A = f(1/T)$ для ГА під час спікання

де $n = 2-4$, D_0 – вихідний розмір зерна, T – температура спікання, Q – енергія активації, t і K_0 – сталі для деякої тривалості процесу, а R – універсальна газова стала. У варіанті $\ln D_A = f(1/T)$ це зазвичай пряма лінія, кут на-

хилу якої до температурної осі визначає енергію активації спікання Q [13, 14, 30, 45]. У зв'язку з активованим ущільненням за плазмо-іскрового спікання графік цієї залежності є іншим (рис. 4.10). Умовно його можна розділити на три ділянки. Перша, за температур 850–900 °С, відображає вельми слабкий ріст зерна, який пов'язують із зерномежовою дифузією [46]. Друга ділянка є прямою та показує стрімке збільшення розміру зерна в інтервалі 900–1000 °С. Енергія активації, обрахована з нахилу прямої, становить 184 кДж/моль. Це значення відповідає енергії активації дифузії в ГА та є дещо меншим за значення 234 і 239 кДж/моль, знайдені для більш високотемпературного інтервалу [7, 14]. На третій ділянці 1000–1100 °С ріст зерна суттєво гальмується, причину якого вбачають у зміні коефіцієнтів дифузії у зв'язку з дегідроксилюванням і частковим термічним розкладом ГА [43].

У руслі досліджень властивостей кераміки ГА з великою відносною густиною та з електричною активацією спікання торкнемося роботи [47], в якій одержано ГА з майже теоретичною густиною 99,7%. Вихідний порошок зі сферичних частинок ГА був результатом мокрого синтезу (за реакцією нейтралізації $\text{Ca}(\text{OH})_2 + \text{H}_3\text{PO}_4$, розділ 3.1.), висушування осаду розпилюванням і попереднього кальцинування (800 °С, 3 год). Зразки порошку (таблетки) під тиском (20 МПа) спікали нагріванням у вакуумі (50 °С/хв, $0.6 \cdot 10^{-2}$ Па) за дії сильного пульсуючого електричного струму до 1200 °С. За цієї температури зразки витримували 10 хв, далі температуру знижували до 600 °С (5 °С/хв), струм і тиск знімали, а таблетку охолоджували до кімнатної температури.

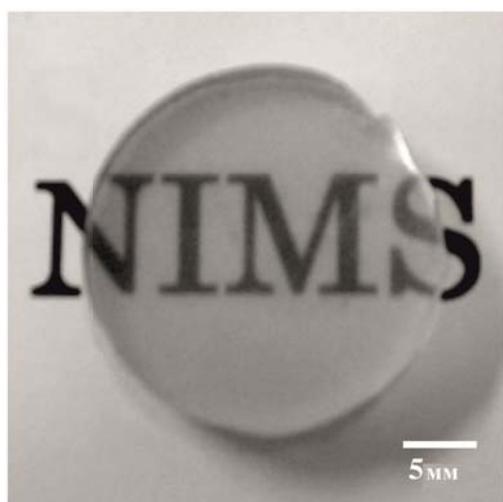


Рис. 4.11. Прозора надщільна кераміка ГА з високою орієнтацією кристалів

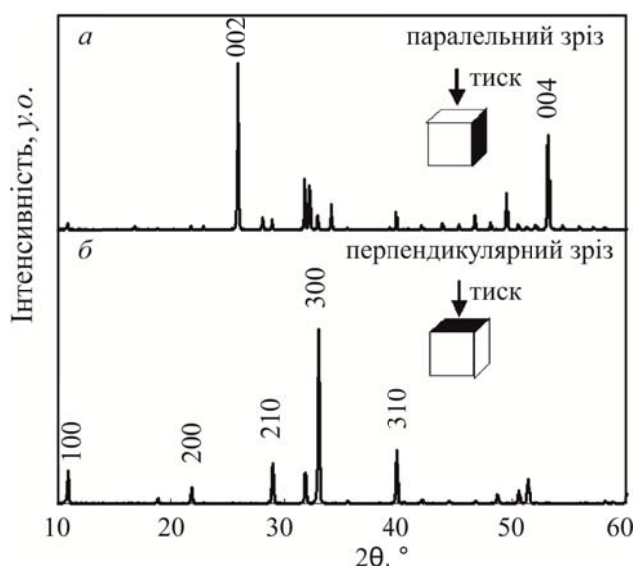


Рис. 4.12. Дифракційні картини від зрізів кераміки паралельно – *a* та перпендикулярно – *б* до напрямку прикладеного тиску. Усі відбивання належать ГА

Спечена кераміка була прозорою в оптичному діапазоні. Пропускання таблетки завтовшки 1 мм становило більше 70 % для довжини хвиль понад 700 нм (рис. 4.11). Окрім цього, кераміка була сильно текстурованою. Це добре видно з дифрактограм зразків, які вирізано з кераміки паралельно та перпендикулярно до напрямку прикладеного тиску (рис. 4.12). Для перших, поверхня яких співпадала з боковими площинами гексагональної призми, було аномально посилено відбивання (002), а для перпендикулярних, які співпадали з базовою площиною, – інтенсивність відбивання (300). На жаль, механічні характеристики кераміки не визначено, і немає змоги порівняти їх з відомими для щільних керамік. Вона складалася з високоорієнтованих крупних кристалів із середнім розміром 200 мкм × 25 мкм. Завдяки цьому кераміка призначалася для сепарування біологічних молекул, оскільки призматичні площини ГА мають набагато більшу адсорбційну ємність до протеїнів, аніж базові [47].

Відносно гірші механічні характеристики (порівняно з властивими кістковим тканинам) щільної кераміки ГА (іноді з незначними вмістом домішкових фаз та/чи відсутністю гідроксильних груп), одержаної методом спікання, не дозволяють застосовувати імпланти з неї в ділянках скелета зі значними навантаженнями, як-от штучні зуби чи кістки. Тому цей матеріал пов'язують із двома напрямками. Практичний – розроблення та використання не- та слабонавантажених імплантів, як-от елементів для хірургії середнього вуха, для заповнення кісткових дефектів у оральній, щелепно-лицевій і ортопедичній хірургії, а також покриттів на стоматологічних імплантах і металевих протезах. Академічний – подальше дослідження шляхів покращення функціональних (зокрема механічних) властивостей щільної кераміки ГА. Можливості в цьому напрямі, пов'язані з оптимізацією морфологічних і структурних характеристик вихідного матеріалу та факторів спікання, за більшістю реалізовано. Тому наступне покоління більш ефективних кальцій-фосфатних біоматеріалів стало результатом досліджень дисперсно-зміцнених керамік, бі- та поліфазної кераміки, а також композитів, які містили полімерні та інші органічні компоненти.

4.2. Зміцнення кераміки ГА

4.2.1. Зміцнення дисперсними частинками (срібла)

Значення ударної в'язкості в межах 1.1–1.2 МПа · м^{1/2}, виміряні в більшості досліджень механічних властивостей щільної кераміки ГА, характеризують цей матеріал як маломіцний і крихкий. Поліпшення механічних характеристик дозволило б значно розширити застосування щіль-

ної кераміки ГА, зокрема як матеріалу для фрагментів довгих кісток чи штучних коренів зубів, які зазнають значних динамічних навантажень.

Одним із відомих і поширених методів зміцнення кераміки є введення в її об'єм чужорідної фази як дисперсних частинок, пластинок, волокон чи вусів. Інтенсивні дослідження у цьому напрямі щодо ГА розпочалися з кінця 80-х років [45–59]. Як зміцнювачі були апробовані біопасивні металеві частинки Ag [45, 53], волокна сплавів Hastelloy X і FeCr [48], сталі 316L і Ti [54, 55], порошки ZrO_2 [47, 49, 57] і Al_2O_3 [58], пластинки Al_2O_3 [50, 56], а також біоактивні вуса ГА [51, 52]. Розглянемо приклади ґрунтовних робіт, в яких застосували три різновиди зміцнювачів: дисперсні частинки, волокна та вуса.

У роботі [53] досліджували властивості кераміки, зміцненої металевими частинками Ag. Вибір цих частинок пов'язали з низкою обставин. Срібло як метал є пластичним, і частинки можуть шляхом перекивання значно гальмувати розвиток тріщини. Срібло має більший термічний коефіцієнт розширення, ніж ГА. Значить, під час охолодження після спікання у кераміці виникатимуть компресійні (а не розтягуючі) напруження. Між Ag і ГА немає хімічної взаємодії навіть за високої температури та вологого середовища, яке потрібне для попередження дегідратації та розкладу ГА (хімічні реакції, розділ 4.1.1). Зрештою, срібло відоме своїми антибактеріальними властивостями.

Порошки ГА ($Ca/P = 1.62$) і Ag_2O змішували у дистильованій воді упродовж тривалого часу в кульовому млині. Одержану суспензію сушили, просіювали та формували у зразки способом холодного ізостатичного пресування. Зразки з різним вмістом срібла (0.5, 10, 20 і 30 об. %) спікали за $1250\text{ }^\circ\text{C}$ упродовж 1 год у вологій атмосфері.

Частинки Ag були рівномірно розподілені в керамічній матриці та розташовані на межах (стиках) зерен ГА. Вони загалом зменшували модуль пружності кераміки (від 112 ГПа для ГА до приблизно 90 ГПа для найбільшого вмісту Ag 30 об.%). Це позитивний результат із точки зору медичного застосування матеріалу. Модуль пружності природної кістки малий ($7\text{--}25\text{ ГПа}$ [1, 4]). Імплант із високим значенням модуля призводить до значної концентрації напружень і екранування навантаження на кістку. Наслідком є атрофія (суттєве зменшення міцності) кістки та руйнування міжфазової поверхні імплант–кістка [4, 60]. Високі значення пружного модуля Al_2O_3 (380 ГПа) і ZrO_2 (210 ГПа) є одним із суттєвих недоліків у ортопедичному застосуванні цих матеріалів [1, 3, 4]. Міцність на згинання σ_f кераміки ГА, виміряна у низці робіт, знаходиться у межах $30\text{--}177\text{ МПа}$ [1, 3, 4]. У роботі [53] повідомлено значення близьке до 115 МПа , що добре узгоджується з міцністю кераміки ГА, одержаної раніше за близьких умов [13].

Ударну в'язкість і роботу зламу (руйнування), G_{Ic} , показано на рис. 4.13; значення G_{Ic} обраховано за формулою

$$G_{Ic} = \frac{K_{Ic}^2}{E}.$$

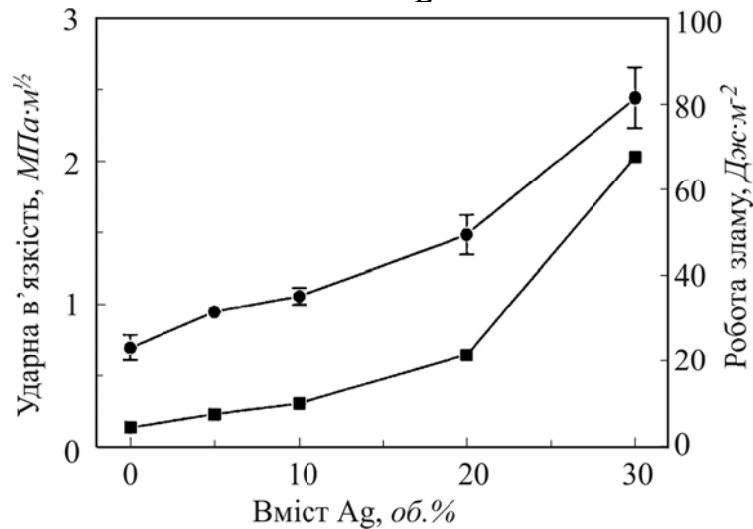


Рис. 4.13. Ударна в'язкість (●) та робота руйнування (■) керамічних ГА та Ag/ГА композитів

Монолітна (однофазна) кераміка ГА мала мале значення $K_{Ic} = 0.70 \text{ МПа} \cdot \text{м}^{1/2}$, що свідчить про крихкий матеріал. Зі збільшенням вмісту Ag ударна в'язкість збільшувалася, і для найбільшого вмісту 30 об.% Ag перевищувала значення для монолітної кераміки в 3.5 рази. Із енергетичної точки зору, така зміцнена кераміка зі значеннями $K_{Ic} = 2,5 \text{ МПа} \cdot \text{м}^{1/2}$ та модулем пружності $E = 93 \text{ ГПа}$ за зазначеною формулою має величину $G_{Ic} = 67 \text{ Дж} \cdot \text{м}^{-2}$, яка майже удвічі більша за властиву діоксиду цирконію ($K_{Ic} = 3.8 \text{ МПа} \cdot \text{м}^{1/2}$, $E = 380 \text{ ГПа}$).

Механізм зміцнення було виявлено з поведінки інденторної (зробленої індентором мікротвердоміру) тріщини (рис. 4.14). Однофазна кераміка ГА показала транскристалічний характер проходження тріщини (рис. 4.14 а), що свідчило про слабку залежність в'язкості матеріалу від розміру його зерна. У зв'язку з цим тріщини переважно розповсюджувалися прямолінійно та радіально від периферії інденторного уколу в композиті. Тріщина дещо відхилялася при зустрічі (огинала) частинки Ag (як на ділянці А, рис. 4.14 б). Частинки також сприяли гасінню тріщини і при цьому часто пластично розтягувалися (рис. 4.14 в).

Оцінювання показало, що випадки відхилення (огинання) становили не більше 30 % навіть у кераміці з найбільшим вмістом Ag, так що основним механізмом зміцнення армованої кераміки було блокування тріщини [61] аж до повної її зупинки пластично-деформованими частинками Ag (ділянка Б, рис. 4.14 б).

Зазначені результати можна доповнити одержаними дещо раніше [45], оскільки обидві роботи [45, 53] виконано за вельми близьких умов. На

рис. 4.15 показано залежності середнього розміру зерна D_A в кераміці після спікання упродовж 4 год за різних температур T як $\ln D_A = f(1/T)$. Цю залежність для монолітної кераміки ГА умовно розділяють на три ділянки

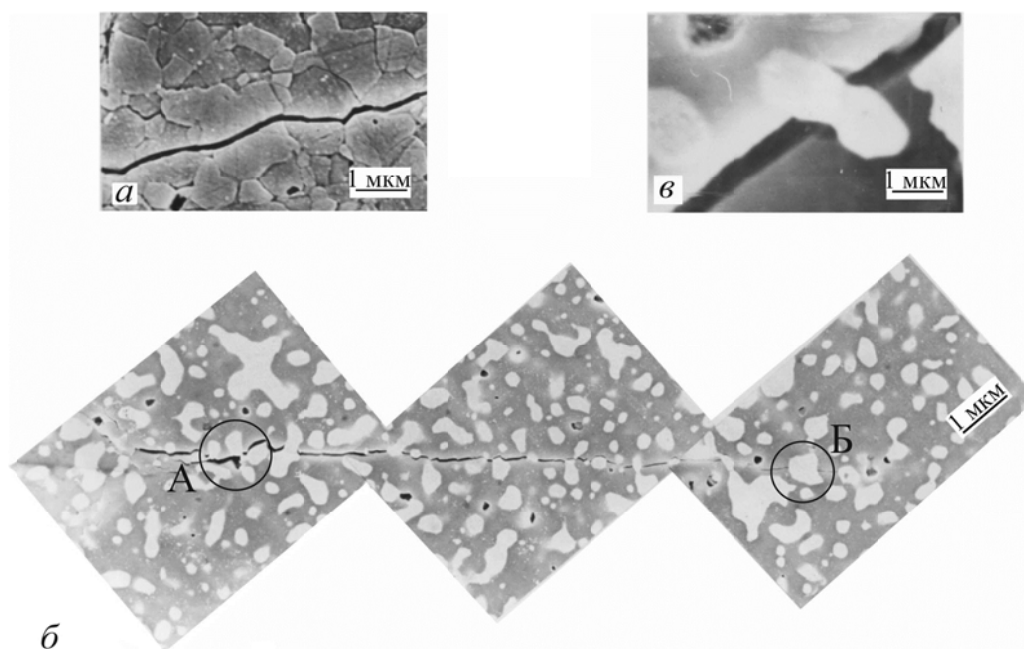


Рис. 4.14. Транскристалічний характер руйнування кераміки ГА – а; огинання – А та гасіння інденторної тріщини Б у композиті 30 об. % Ag/ГА – б; замикання тріщини пластично-розтягнутою частинкою Ag – в

(як у [43], розділ 4.1.3). На першій, відносно низькотемпературній, ріст зерна незначний. На другій, за середніх температур, залежність близька до лінійної, а на третій, високотемпературній, збільшення зерна з температурою гальмується. Використовуючи рівняння Арреніуса та нахил прямої залежності, знайдено енергію активації дифузійного розростання зерен у інтервалі 1000–1200 °С як 151 кДж/моль. Це значення нижче за енергію активації об'ємної дифузії під час ущільнення ГА за плазмо-іскрового спікання 184 кДж/моль [43] (розділ 4.1.3) та 234–239 кДж/моль – у такому ж температурному інтервалі за традиційного спікання [7, 13]. Однак якісно характер залежності вельми подібний (рис. 4.10 і 4.15). Зменшення енергії активації на третій ділянці пов'язують, як і в [7, 31], із дегідроксилюванням та частковим розкладом ГА за високих температур. Результати для зміцненої кераміки дещо відрізняються від одержаних для монолітної (без зміцнювача). Значення D_A нижчі за всіх температур спікання. Окрім цього, відсутня третя стадія, на якій відбувається гальмування процесу розростання зерен, а саме: пряма залежність поширюється і на високотемпературний інтервал. Нахил прямої менший, що дає меншу енергію активації процесу росту зерен 121 кДж/моль в інтервалі температур 1100–1250 °С (рис. 4.15).

Поверхні зламу монолітного ГА та композиту з 10 об.% Ag показано на рис. 4.16 *a, б*; обидва матеріали спечено при 1200 °С, 1 год. У обох випадках злам відбувся механізмом розщеплення. У композиті тріщина розвивалася уздовж поверхні між ГА та Ag, залишаючи частинку на поверхні (білі місця на рис. 4.16 *б*) або витягуючи її (показано стрілкою А на рис. 4.16 *б*). У жодному випадку частинка Ag не була зламана. Тріщина обходила частинки Ag, тобто зміцнення відбувалося механізмом огинання тріщини.

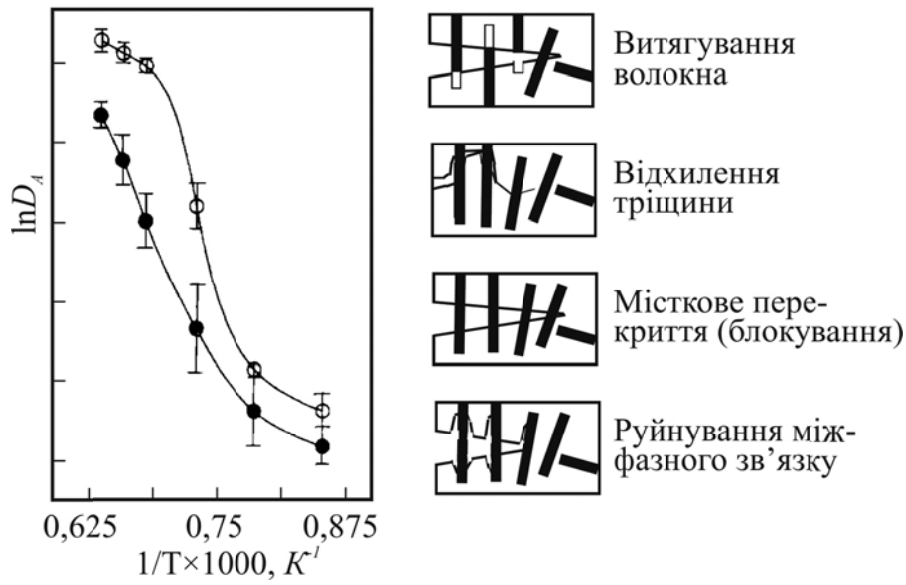


Рис. 4.15. Залежність середнього розміру зерна від температури спікання упродовж 4 год.

○ – монолітний ГА,

● – композит 10 об.% Ag/ГА

Рис. 4.17. Схема механізмів зміцнення ударної в'язкості кераміки короткими волокнами

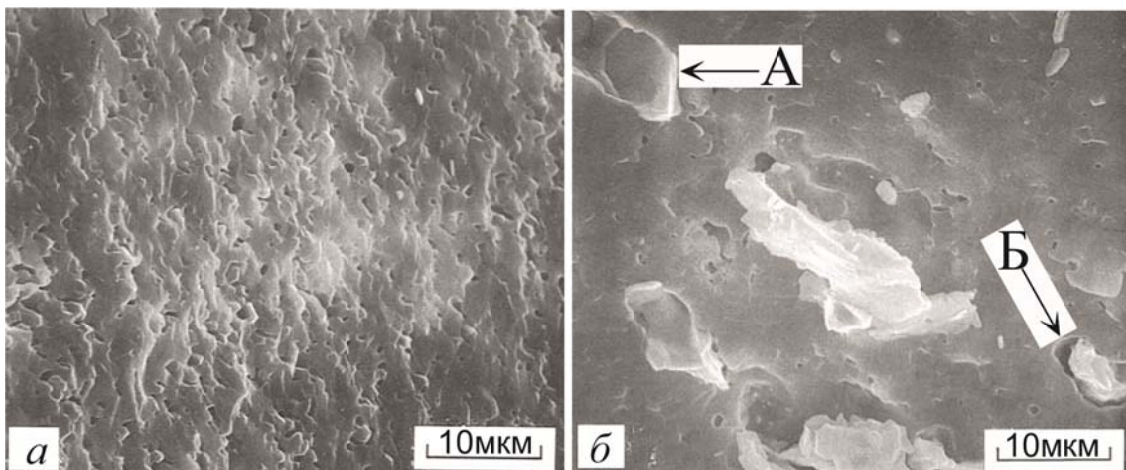


Рис. 4.16. Зображення поверхонь зламанної кераміки: а – однофазний ГА; б – композит із ГА та частинок Ag концентрацією 10 об.%. Білі плями – кристалізовані частинки Ag після охолодження від температури спікання

Відносна густина монолітної кераміки була високою, 98 %, а залишкову пористість утворювали мікропори розміром 0.2–0.5 мкм, рівномірно розподілені в кераміці (чорні точки на сколотій поверхні рис. 4.16 а). Відносна густина композиту була меншою, 90 %, а пори – загалом більшими, 0.2–0.5 мкм (рис. 4.16 б). Звертають увагу ще більші пори розміром 1–2 мкм. Вони сполучені з частинками Ag і зазвичай містили їх у собі (показано стрілкою Б на рис. 4.16 б). Найбільш імовірно, що ці пори утворилися внаслідок охолодження від температури спікання розплавлених частинок Ag в композиті. Як і в роботі [53], тріщини, утворені індентором для вимірювання твердості, огинали низку частинок і нарешті зупинилися перед відносно видовженими скупченнями (об'єднаннями) із частинок Ag.

За результатами робіт із зміцнення кераміки ГА частинками Ag зроблено такі висновки [45, 53].

1. Помітний розклад матриці ГА на споріднені кальцій-фосфатні фази починається за вмісту частинок Ag понад 20 об. %.

2. Ударна в'язкість збільшується за збільшення вмісту зміцнювача та для 30 об. % Ag у 2.5 рази перевищує значення монолітної кераміки ГА, а робота зламу вдвічі більша за значення для корунду.

3. Основним механізмом зміцнення є відхилення тріщини та її блокування частинками Ag.

4. Механізм блокування починає переважати за високих концентрацій зміцнювача, коли утворюються видовжені об'єднання частинок Ag.

4.2.2. Зміцнення волокнами (нержавіючої сталі, титану та корунду)

Одним із важливих результатів дослідження дисперсно-зміцнених керамік було виявлення суттєвої взаємодії тріщини зі зміцнювачами видовженої форми (як-от об'єднаннями частинок Ag) за їх високої концентрації (розділ 4.1.1). Із значної кількості робіт із зміцнення кераміки ГА видовженими частинками [1, 48, 50, 54–56, 59, 60] розглянемо дві знакові, в яких застосували волокна різної природи – нержавіючу сталь, титан і корунд [54, 55].

Серед матеріалів, які поширені в ортопедії та ортодонтології (частина дентальної медицини), корунд Al_2O_3 вважають найбільш хімічно пасивним, тобто біоінертним. У роботі [54] як зміцнювач застосували волокна Al_2O_3 діаметром 10 мкм і завдовжки 0.5 мм. Ті та його сплави широко відомі в медицині, що першочергово зумовлено високими механічними характеристиками, корозійною стійкістю та біосумісністю цих матеріалів. Волокна титану мали діаметр 50 мкм і довжину 1–1.5 мм. Сплави на основі заліза також добре відомі в медицині. Застосували волокна хромо-нікелевої нержавіючої сталі марки 316L ($Fe_{33}Cr_8NiMo$) діаметром 50 мкм і завдовжки 1–1.5 мм.

Пресовки виготовляли з вмістом волокон 10 та 20 об.% щодо ГА, а також із одного ГА, як стандартні зразки, способом одновісного пресування з подальшим холодним ізостатичним пресуванням. Спікали за традиційної процедури або шляхом гарячого ізостатичного пресування (ГІП) за температур 900 і 1000 °С та тиску 100 МПа. Температура традиційного спікання 900, 1000, 1100, 1200 °С упродовж 1 год. (Принципові схеми таких відпалів показано на рис. 4.1).

Щільність одержаних керамік вельми залежала від методу спікання. Якщо відносна густина кераміки з 20 об.% волокон сталі 316L за традиційного спікання була 56 %, то після ГІП вона зросла до 97 %, і волокна були щільно інтегровані в матрицю.

Ключовим питанням роботи було виявлення впливу волокон на розклад ГА за високих температур. У вихідних матеріалах (без зміцнювачів) після відпалу при 1200 °С не утворювалися домішкові фази чи продукти розкладу ГА. Однак у композитних матеріалах після традиційного спікання виявили деяку кількість ТКФ. Ступінь розкладу ГА залежала від типу волокна, його вмісту, газової атмосфери та її тиску упродовж спікання. Щодо утворення споріднених фаз у кераміках, температура розкладу T_p задовольняла залежності

$$T_p(\text{ГА}/316\text{L}) < T_p(\text{ГА}/\text{Ti}) < T_p(\text{ГА}/\text{Al}_2\text{O}_3) < T_p(\text{ГА}),$$

а продуктів розкладу в кераміках, одержаних методом ГІП, не було виявлено. Унаслідок у роботі [54] дійшли висновку, що ГІП є кращим способом ущільнення керамік із волокнами як зміцнювачами, оскільки продукує композити високої щільності та без високотемпературних фаз розкладу ГА.

Подальша робота [55] була розвитком розглянутої [54] із тієї ж лабораторії. Основною досліджуваною проблемою в ній були процеси взаємодії зазначених волокон із матрицею ГА. Пресовки виготовляли як і в попередній роботі [54] та ущільнювали за традиційним спіканням (1000 °С, 1 год) і способом ГІП (1000 °С, 100 МПа, 1 год 20 хв).

Відомі чотири основні механізми зміцнення кераміки короткими волокнами [59]: витягування волокон (із матриці), відхилення тріщини волокнами, місткове перекриття (блокування) тріщини волокнами та руйнування міжфазного зв'язку (між волокном і матрицею) (рис. 4.17). Для просування тріщини необхідно витратити деяку енергію на подолання перешкоди, пов'язаної з волокнами. Внаслідок запас енергії за рахунок зовнішнього напруження дедалі зменшується і стає меншим за необхідний для подолання чергового потенційного бар'єру: тріщина зупиняється.

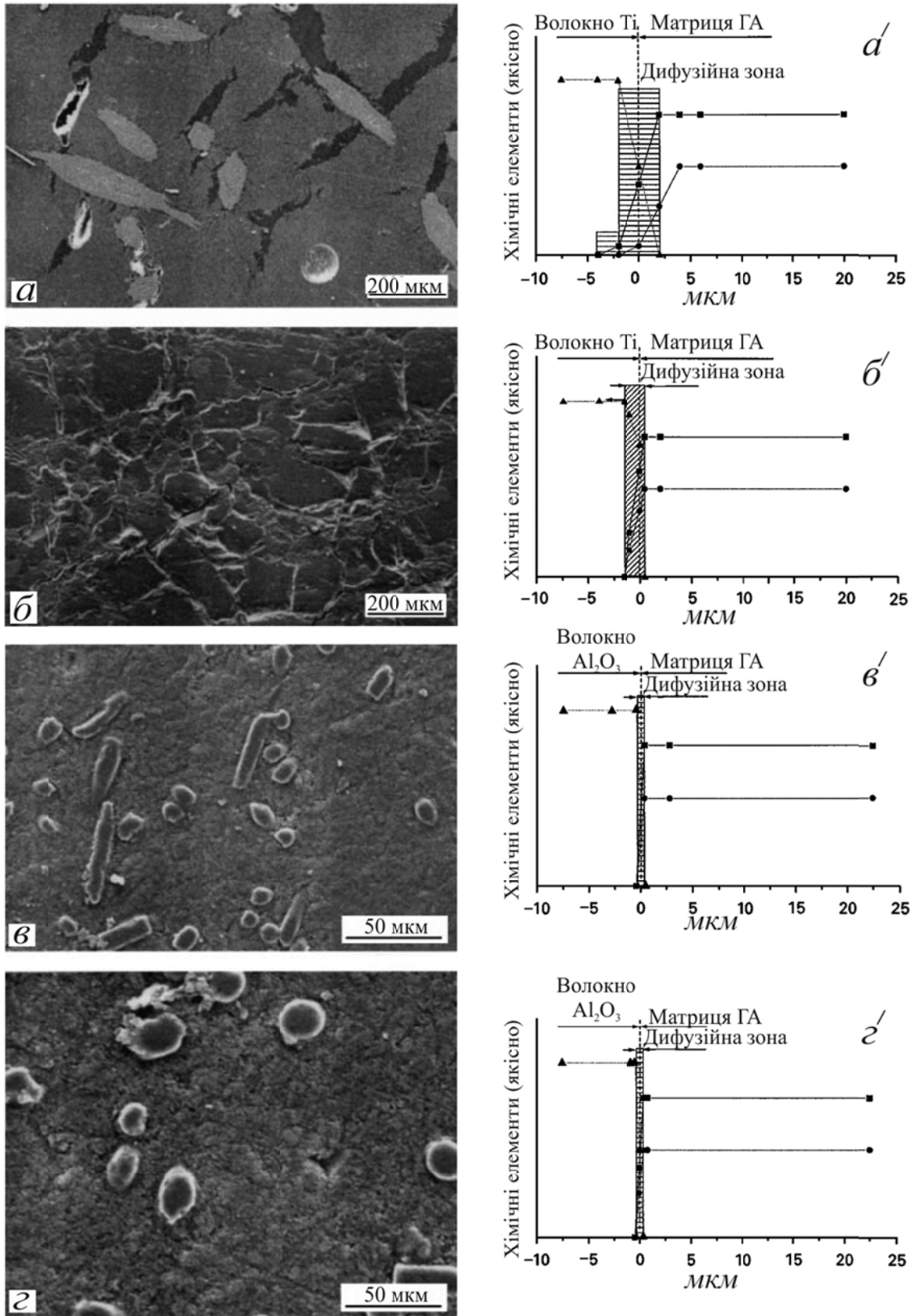


Рис. 4.18. Керамічні композити після традиційного спікання – а, а' і в, в' та ГП – б, б' і г, г'.
 Композит ГА – 20 об.% Тi: мікроструктура – а, б і дифузійна зона поблизу межі компонентів – а', б'. Композит ГА – 20 об.% Al₂O₃: мікроструктура – в, г і дифузійна зона поблизу межі компонентів – в', г'.

Мікроструктура кераміки значно залежала від способу спікання. Композит із волокнами Ті за традиційного спікання був пористим, а сусідні зерна часто з'єднувалися волокнами, тобто у разі механічних випробувань зміцнення було б пов'язано з механізмом блокування тріщини (рис. 4.18 *а*) [55]. Кераміка ГП мала густину, близьку до теоретичної, та щільно впечені волокна (рис. 4.18 *б*). Близькою за мікроструктурою була й кераміка з волокнами сталі 316L. На відміну композити з волокнами корунду були високощільними як після традиційного спікання, так і ГП (рис. 4.18 *в,г*). Автори [55] звертають увагу, що ця відміна могла бути пов'язана не тільки зі зміною природи, але й зі значно меншим розміром волокон Al_2O_3 (діаметр 10 *мкм*, довжина 0.3–0.5 *мм*) порівняно з волокнами Ті (50 *мкм* × 0.7–1.3 *мм*). Найбільш вагомий результат витікав із взаємодії волокон і матриці упродовж спікання. Мікроелементний аналіз показав, що в кераміці за традиційного спікання навколо волокна Ті утворилася дифузійна зона внаслідок як дифузії титану в ГА, так і кальцію та фосфору в титан (рис. 4.18 *а'*). Дифузійна зона в композиті, одержаному за ГП, була помітно меншою (рис. 4.18 *б'*). У системі ГА–сталь 316L дифузійна зона була значно більшою, однак утворилася внаслідок тільки дифузії атомів зі сталі в ГА. Суттєво відрізнялися результати на межі волокно Al_2O_3 –матриця ГА. У обох випадках спікання дифузійна зона була вельми вузькою (рис. 4.18 *в',г'*). Загальну картину показано на рис. 4.19. Внаслідок зроблено такі висновки.

1. Щільність керамічного композиту ГА–зміцнювач із волокна можна регулювати зміною характеристик волокна та процедурою спікання.

2. Комбінація – природа матеріалу, геометрія зміцнювача та спосіб спікання – визначає процеси дифузії на межі компонентів і взаємодію між ними, а значить, і механізм зміцнення композиту.

Геометрія волокна має також значний вплив на біологічну поведінку композиту. Тонкі волокна у випадку поступового розчинення ГА та їхнього виходу за межі залишкової керамічної матриці можуть спричинити розвиток запальних (навіть канцерогенних) процесів. Вважається, що безпечними для медичного застосування є волокна завдовжки не більше 10 *мкм* і не тонші за 1 *мкм* (критерій Стентона–Потта) [62, 63]. Ця обставина накладає додаткове обмеження на характеристики волокон як зміцнювачів.

4.2.3. Зміцнення ниткоподібними кристалами (вусами) ГА

Численні роботи із введення в кераміку ГА чужорідних частинок різної природи та форми призводили до деякого поліпшення її механічних характеристик. З іншого боку, цей здобуток стикався з проблемою біосумісності зміцненої кераміки. Біосумісність є широким поняттям, яке загалом визначає сприйняття імпланту поверхнею тканини. Біосумісність

означає також нетоксичність, неканцерогенність, хімічну інертність і стабільність матеріалу імплантату в живому організмі [1, 2]. У цьому аспекті апробовані зміцнювачі мали низку вад. Металеві зміцнювачі зазвичай корозійно нестійкі (за винятком хіба що титану), зношуються та нерідко зумовлюють негативну реакцію тканини. Вони капсулюються щільною фіброзною тканиною, яка перешкоджає однорідному розподілу зовнішнього навантаження, що спричиняло рухливість (розхитування) імпланту. Перевагою керамічних і деяких інших неметалевих зміцнювачів є їхня стійкість до корозійного зношування. Однак, наприклад, поширений ZrO_2 деградує у вологому середовищі, а тетрагональна фаза ZrO_2 переходить у моноклінну, що має наслідком утворення мікротріщин, а значить, зменшення міцності імпланту. Інші керамічні включення (фази) не забезпечують зміцнення, яке достатнє для широкого впровадження композитної кераміки ГА.

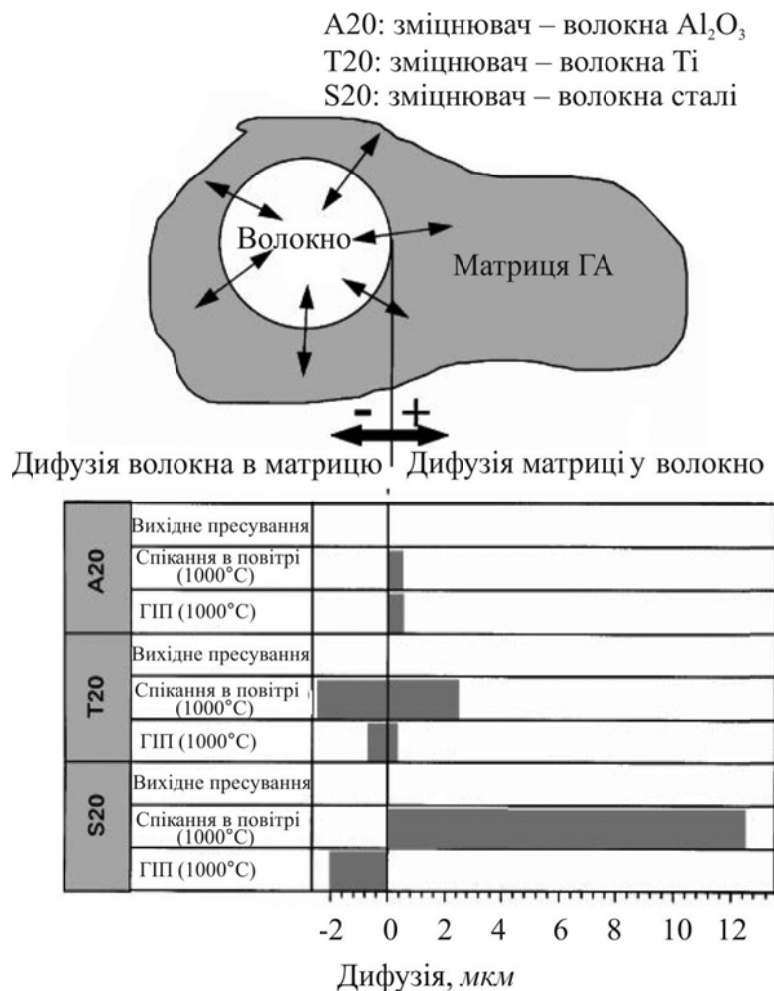


Рис. 4.19. Дифузійні зони поблизу межі ГА–волокно

Помітного зміцнення досягнуто волокнами, особливо – невеликими волокнами. Імпантований ГА зношується (розчиняється в організмі) на

рівні 15–30 *мкм* за рік. Унаслідок, після деякого часу імплантації, зміцнювачі композиту оголюються від матриці, стикаються з живою тканиною і, за Стентоном і Поттом для тонких і довгих волокон [62, 63], можуть викликати негативні реакції. У зв'язку з цим логічними та послідовними стали роботи зі зміцнення кераміки ГА ниткоподібними кристалами (вусами) ГА [51, 52].

Такі вуса не можуть бути шкідливими для організму, оскільки у хімічному відношенні являють собою біосумісний ГА. Навіть у випадку проникнення у живу тканину вусів небезпечної форми вони будуть поступово розчинятися, а утворені частинки Ca^{2+} , PO_4^{3-} , OH^- та (нерідко) CO_3^{2-} є безпечними та корисними для регенерації тканини.

Вуса одержали методом гідротермального синтезу [64] (розділ 3.3). Вони мали діаметр в інтервалі 1–4 *мкм*, форм-фактор 5–35, відношення $\text{Ca/P} = 1.66$ або 1.60 і невелику кількість домішок карбонатних іонів CO_3^{2-} . Ізостатично спресовані (350 *МПа*) формовки з порошку ГА та його суміші з 10, 20 та 30 % вусів ГА були ущільнені за традиційного спікання, гарячого пресування та методом ГП за температур 1000–1400 °С упродовж 3 год.

Спікання формовок за відсутності тиску дало пористу кераміку з середніми механічними характеристиками. Композити гарячого пресування мали дещо більшу (на 40 %) ударну в'язкість, аніж однофазна кераміка ГА. Помітно кращі характеристики мали композити після ГП (1000, 1050 та 1100 °С, тиск 190 *МПа*, 2 год). Їхня відносна густина була в межах 97–99.5 %, а ударна в'язкість 1.4–2.0 *МПа* · *м*^{1/2}. В усіх випадках вуса були присутні в спеченій кераміці. Окрім однофазної кераміки ГА, в усіх композитах знайшли невеликі кількості (< 5 %) β -ТСР. Результати ущільнення та ударну в'язкість керамік показано на рис. 4.20. Ударна в'язкість композитів помітно переважала значення для незміцненої кераміки ГА. Ефект зміцнення поступово зменшувався зі збільшенням пористості кераміки. Найбільші значення відносної густини та ударної в'язкості мали композити із вмістом вусів 10–30 % після ГП: вони були майже повністю ущільненими, а їхня ударна в'язкість була на 100 % вищою за значення для однофазної кераміки ГА; як і в попередніх роботах (розділ 4.1.2), це свідчить про переважну залежність ударної в'язкості від густини кераміки.

Вуса давали внесок у зміцнення, якщо після спікання були присутні у композиті (рис. 4.21 *а*). Однак після спікання за високих температур вони зникали (розпадалися). Замість них за температури спікання, вищої за деяку, утворилися рівновісні зерна (рис. 4.21 *б*), і як наслідок пов'язаного з вусами зміцнення кераміки не спостерігали. Ці критичні температури становили 1150 °С для звичайного спікання, 1000 °С – для гарячого пресування та вищу за 1100 °С – для ГП.

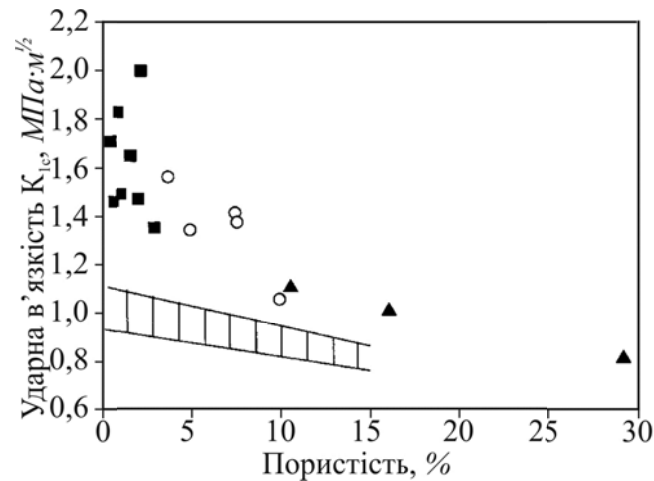


Рис. 4.20. Ударна в'язкість і пористість керамік із вмістом вусів 0–30 % за різних процедур спікання. ▲ 10 % вусів – традиційне спікання, ○ 10–30 % вусів – гаряче пресування, ■ 20–30 % вусів – ГП. Заштрихована ділянка – однофазна кераміка ГА.
Для вусів значення $Ca/P = 1.66$

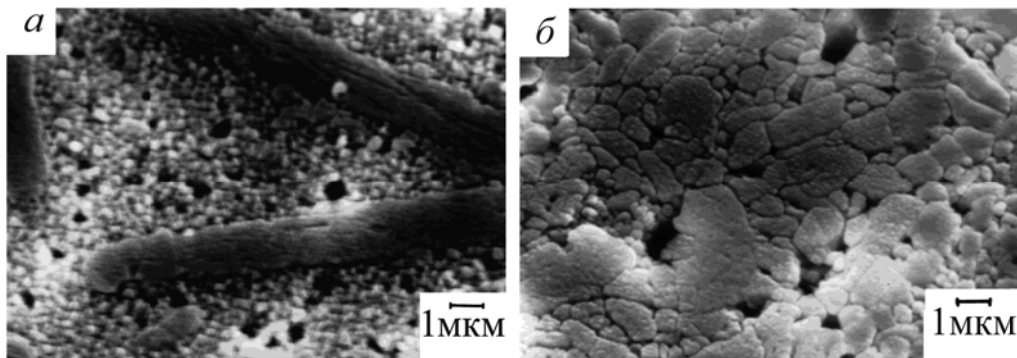


Рис. 4.21. Композит із 20 % вусів ГА після гарячого пресування за *a* – 1000 °C (2 год, 30 МПа) та *б* – 1050 °C (1 год, 30 МПа)

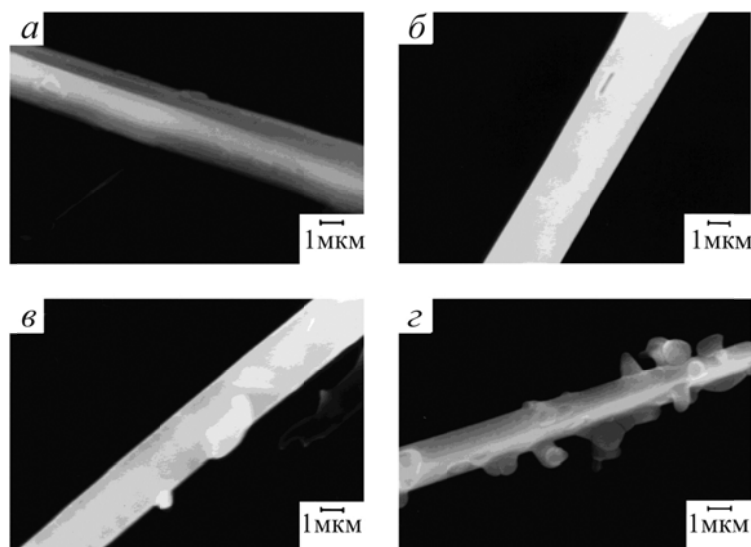


Рис. 4.22. Морфологія вусів ГА: з $Ca/P = 1.66$ *a* – до термообробки, після відпалу (1100 °C, 1 год) *б* – в повітрі та *в* – в аргоні; з $Ca/P = 1.60$ *г* – після відпалу (1100 °C, 1 год) в повітрі

Досліджено високотемпературні процеси, які спричинили термічний розпад вусів. Усі вуса зберігали форму після відпалу в повітрі за 1100–1200 °С упродовж 1 год і в атмосфері аргону за 1000–1100 °С, 1 год. Поверхня вусів була гладкою до відпалу (рис. 4.22 *a*), однак після нього на ній утворилися рівновісні зерна β -ТСП. Ефект був сильнішим для вусів з меншим значенням Ca/P (1.60 замість 1.66) і за їх відпалу в аргоні, а не в повітрі (рис. 4.22 *б-г*). Звідси виходить, що самі вуса були морфологічно стійкими за зазначених умов спікання за виключенням процесу за 1300–1400 °С. Однак вуса, що були впроваджені в матрицю ГА, зберегли форму тільки за помірних умов спікання. Причину цього вбачають у рості зерен матриці та її взаємодії з вусами, частково зумовленою різними значеннями Ca/P для матриці та вусів. Неоднаковий розклад вусів у різних атмосферах пов'язують із відсутністю парів води в атмосфері аргону та деякою її концентрацією в повітрі; пари води необхідні для попередження розкладу ГА (розділ 4.1.1).

Внаслідок у роботах [51, 52] дійшли таких висновків. Найкращі механічні властивості досягаються для композитів ГА/вуси ГА, які виготовлено методом ГП за 1000–1100 °С (2 год, 190 МПа). Досягнуто ущільнення 97–99,5 % та ударної в'язкості 1.4–2.0 МПа · м^{1/2}, що майже удвічі перевищує значення за переважної більшості інших зміцнювачів.

Однак наголошується, що зміцнення пов'язано не тільки з вусами, але й із мікроструктурою композиту; за високих температур спікання, коли вуса розпадаються, зміцнення відбувається переважно за рахунок мікроструктури композиту (зокрема високої щільності).

4.2.4. Можливі напрями подальшого зміцнення композитів на основі ГА

Подальше зміцнення керамічних композиційних матеріалів на основі ГА пов'язано з вирішенням двох основних проблем, які було виявлено в попередніх роботах (розділ 4.2). Це переважно слабе зчеплення зміцнювача з матрицею та утворення дефектів (зазвичай – тріщин) у спеченій матриці.

Проблему зчеплення досліджено слабо. Взаємодія на міжфазній межі зміцнювач–матриця може посилитися після взаємної дифузії частинок зміцнювача в матрицю та матриці у зміцнювач з утворенням міжфазної дифузійної зони. Такі процеси спостерігали в системах сталь 316L/ГА та Ti/ГА [54]. Однак дифузія кальцію в зміцнювач призводить до зменшення відношення Ca/P у поверхневих шарах ГА, які межують зі зміцнювачем. Внаслідок утворюються споріднені фосфати кальцію з Ca/P < 1.67 (ТКФ та/або ТТКФ) і/чи хімічні сполуки (наприклад, CaTiO₃ [65]). Такі фази змінюють як механічні властивості композиту, так і його біологічну поведінку.

Проблема утворення тріщин впливає із типово надто різних коефіцієнтів термічного розширення α у зміцнювача та ГА. Коефіцієнт α для ГА становить уздовж осей \bar{a} та \bar{c} відповідно $\alpha_a = 13 \cdot 10^{-6} \text{K}^{-1}$ і $\alpha_c = 17 \cdot 10^{-6} \text{K}^{-1}$ [66, 67]. Така різниця призводить до виникнення тріщин навіть у однофазних (особливо – крупнокристалічних) кераміках ГА під час їхнього охолодження від температур спікання. Значення α , наприклад, для волокон вуглецю, які останнім часом досліджуються як зміцнювані [59], знаходиться в межах $(0.1-1.0) \cdot 10^{-6} \text{K}^{-1}$. Різниця щодо значень для ГА в десятки разів, а то і на порядки, призводить до розвитку значних напружень і, як наслідок, виникнення тріщин у спеченому композиті у процесі його охолодження [68].

Проблема виникнення тріщин, здавалося б, вирішується застосуванням ГП, оскільки композити після ГП є щільними (нерідко – повністю) та бездефектними (розділ 4.1.3). Однак цей шлях не вирішує проблему. ГП є відносно ускладненою, енергоємною та дорогою процедурою, так що якісні та бездефектні композитні матеріали, вироблені з застосуванням ГП, навряд чи будуть широко доступними.

Більш перспективним видається напрям, який ґрунтується на *зміцненні міжфазової поверхні* зміцнювач–ГА (що активізує механізми зміцнення, рис. 4.17) та мікроструктурній модифікації матриці. Так, *функціоналізація поверхні волокон* вуглецю хімічно активними радикалами, зокрема – гідроксильними групами, призвела до зміцнення міжфазової поверхні (а значить, і) композиту [69]. Запропонована ідея зменшення градієнта значень α внаслідок нанесення на зміцнювач тонких шарів фосфатів кальцію [69]. Досліджено композити з волокнами вуглецю, на які було осаджено тонкий шар піролітичного вуглецю. У спеченому композиті ГА з такими гібридними волокнами тріщини не виникали [59, 69]. Практично відсутні роботи, в яких би зміцнення досліджували за інтенсифікованого спікання (розділ 4.1.3). Мікроструктурний стан матриці вельми змінюється за застосування нанопорошків із частинок різної геометрії (розділ 3.5). Широкі можливості можуть відкритися за застосування порошків *іонно-заміщеного ГА*. Так, кераміка із магній-заміщеного порошку ГА не мала тріщин навіть за традиційного спікання, а ударна в'язкість збільшилася до $2.7 \text{ МПа} \cdot \text{м}^{1/2}$ [70].

Із викладеного в розділі 4.2 випливає, що проблеми зміцнення керамічних композитів на основі ГА *потребують подальшого всебічного дослідження*. Лабораторні способи, які буде розроблено на ґрунті нових наукових результатів, послужать до розвитку передових технологій виробництва зміцнених композитних матеріалів на основі ГА, які надто потрібні для широких медичних застосувань.

Література до розділу 4

- [1] Dorozhkin S.V. Calcium orthophosphate-based bioceramics. *Materials* 2013; 6: 3840–942.
- [2] Hench L.L. *Bioceramics*. *J. Am. Ceram. Soc.* 1998; 81(7): 1705–28.
- [3] Suchanek W., Yoshimura M. Processing and properties of hydroxyapatite-based biomaterials for use as hard tissue replacement implants. *J. Mater. Res.* 1998; 13(1): 94–117.
- [4] Narasaraju T.S.B., Phebe D.E. Some physico-chemical aspects of hydroxyapatite. *J. Mater. Sci.* 1996; 31: 1–21.
- [5] Джонс В.Д. Прессование и спекание. Москва: Мир, 1965.
- [6] Ruys A.J., Wei M., Sorrell C.C., Dickson M.R., Brandwood A., Milthorpe B.K. Sintering effects on the strength of hydroxyapatite. *Biomaterials* 1995; 16: 409–15.
- [7] Kijima T., Tsutsumi M. Preparation and thermal properties of dense polycrystalline oxyhydroxyapatite. *J. Amer. Ceram. Soc.* 1979; 62:455–60.
- [8] Rey C., Freche M., Heughebaert M., Heughebaert J.C., Lacout J.L., Lebugle A., Szilagyı J. Vignoles M. Apatite Chemistry in Biomaterial Preparation, Shaping and Biological Behaviour. In *Bioceramics*. Bonfield W., Hastings G.W., Tanner K.E. Eds. London: Butterworth-Heinemann Ltd, 4:57–64.
- [9] de Groot K., Klein C.D.A.T., Wolke J.G.C., de Blicck-Hogervorst J.M.A. Chemistry of calcium phosphate bioceramics. In *Handbook of Bioactive Ceramics 1990*. Eds. Yamamoto et al. CRC Press, Vol. II: 3–17.
- [10] Riboud P.V. Composition et stabilite des phases a structure d'apatite dans le systeme $\text{CaO-P}_2\text{O}_5$ – oxide de fer- H_2O a haute temperature. *Ann. Chim.* 1973; 8: 381–90.
- [11] Кучеренко Е.Т. Справочник по физическим основам вакуумной техники. Киев: Вища школа, 1981.
- [12] Химический энциклопедический словарь. Под ред. Кнунянц Н.Л. Москва: Советская энциклопедия, 1983.
- [13] De With G., Van Dijk J.A., Nattu N., Prijs K. Preparation, microstructure and mechanical properties of dense polycrystalline hydroxyapatite. *J. Mater. Sci.* 1981; 16:1592–8.
- [14] Jarcho M., Bolen C.H., Thomas M.B., Bobick J., Kay J.F., Doremus R.H. Hydroxyapatite synthesis and characterization in dense polycrystalline form. *J. Mater. Sci.* 1976; 11:2027–35.
- [15] Irwin G.R. Fracture by progressive crack extension. *J. Appl. Mech.* 1962; 29:651–4.
- [16] Ritter J.E., in “Fracture Mechanics of Ceramics IV”, Bradt R.C., Hasselman D.P.H., Lange F.F. Eds. New York, Plenum Press, 1978. P.667.
- [17] Hall E.O. The deformation and ageing of mild steel: III Discussion of results. *Proceed. Phys. Soc.* 1951; B 64:747–53; Petch N.J. The cleavage strength of polycrystals. *J. Iron and Steel Inst.* 1953; 174:25–8.
- [18] Juang H.Y., Hon M.H. Effect of calcination on sintering of hydroxyapatite. *Biomaterials* 1996; 17:2059–64.
- [19] Ruys A.J., Sorrell C.C., Brandwood A., Milthorpe B.K. Hydroxyapatite sintering characteristics: correlation with powder morphology by high-resolution microscopy. *J. Mater. Sci. Lett.* 1995; 14:744–7.

- [20] Slosarczyk A., Paluszkiwicz Cz., Gawlicki M., Paskiewicz Z. The FTIR spectroscopy and QXRD studies of calcium phosphate based materials produced from the powder precursors with different Ca/P ratios. *Ceram. Int.* 1997; 23:297–304.
- [21] Raynaud S., Champion E., Bernache-Assolant D. Calcium phosphate apatites with variable Ca/P atomic ratio II. Calcination and sintering. *Biomaterials* 2002; 23:1073–80.
- [22] Wang M.-Ch., Shih W.-J., Hung I.-M., Chen H.-T., Hon M.-H., Huang H.-H. Characterisation of calcium phosphate apatite with variable Ca/P ratios sintered at low temperature. *Ceram. Int.* 2015; 41: 1223–33.
- [23] Lu H., Qu Z., Zhou Y. Preparation and mechanical properties of dense polycrystalline hydroxyapatite through freeze-drying. *J. Mater. Sci:Mater. Med.* 1998; 9:583–7.
- [24] Zyman Z.Z., Ivanov I.G., Glushko V.I. Possibilities for strengthening hydroxyapatite ceramics. *J. Biomed. Mater. Res.* 1999; 46:73–9.
- [25] Gibson I.R., Ke S., Best S.M., Bonfield W. Effect of powder characteristics on the sinterability of hydroxyapatite powders. *J. Mater. Sci: Mat. Med.* 2001; 12:163–171.
- [26] Zyman Z., Ivanov I., Rochmistrov D., Glushko V., Tkachenko N., Kijko S. Sintering peculiarities for hydroxyapatite with different degrees of crystallinity. *J. Biomed. Mater. Res.* 2001; 54:256–63.
- [27] Landi E., Tampieri A., Celotti G., Sprio S. Densification behavior and mechanism of synthetic hydroxyapatites. *J. Eur. Ceram. Soc.* 2000; 20:2377–87.
- [28] Rodriguez-Lorenzo L.M., Vallet-Regi M. Controlled crystallization of calcium phosphate apatites. *Chem. Mater.* 2000; 12:2460–5.
- [29] Kothapalli Ch., Wei M., Vasiliev A., Shaw M.T. Influence of temperature and concentration on the sintering behavior and mechanical properties of hydroxyapatite. *Acta Mater.* 2004; 52:5655–63.
- [30] Van Landuyt P., Li F., Keustermans J.P., Streydio J.M., Dellannay F., Munting E. The influence of high sintering temperatures on the mechanical properties of hydroxyapatite. *J. Mater. Sci:Mater. Med.* 1995; 6:8–13.
- [31] Wang P.E., Chaki T.K. Sintering behavior and mechanical properties of hydroxyapatite and dicalcium phosphate. *J. Mater. Sci:Mater. Med.* 1993; 4:150–8.
- [32] Ruys A.J., Brandwood A., Milthorpe B.K., Dickson M.R., Zeigler K.A., Sorrell C.C. The effects of sintering atmosphere on the chemical compatibility of hydroxyapatite and particulate additives at 1200 °C. *J. Mater. Sci:Mater. Med.* 1995; 6:297–301.
- [33] Nakano T., Kaibara K., Umakoshi Y., Imazato S., Ogata K., Ehara A., Ebisu Sh., Okazaki M. Change in microstructure and solubility improvement of Hap ceramics by heat treatment in a vacuum. *Mater. Trans.* 2002; 12:3105–11.
- [34] Zyman Z.Z., Ivanov I.G., Glushko V.I., Kijko S.M., Surov Y.N., Chmutov V.M. Preparation and properties of inhomogeneous hydroxyapatite ceramics. *J. Biomed. Mater. Res.* 1999; 46:135–40.
- [35] Rodrigues-Lorenzo L.M., Vallet-Regi M., Ferreira J.M.F. Fabrication of hydroxyapatite bodies by uniaxial pressing from a precipitated powder. *Biomaterials* 2001; 22:583–8.
- [36] Halouani R., Bernache-Assolant D., Champion E., Ababou A. Microstructure and related mechanical properties of hot pressed hydroxyapatite ceramics. *J. Mater. Sci.: Mater. Med.* 1994; 5:563–8.
- [37] Rapacz-Kmita A., Paluszkiwicz C., Slosarczyk A., Paszkiewicz Z. FTIR and XRD investigations on the thermal stability of hydroxyapatite during hot pressing and pressureless sintering processes. *J. Mol. Struct.* 2005; 744–7: 653–6.

- [38] Kobayashi S., Kawai W., Wakayama Sh. The effect of pressure during sintering on the strength and the fracture toughness of hydroxyapatite ceramics. *J.Mater. Sci:Mater. Med.* 2006; 17:1089–93.
- [39] Petrakova N.V., Lysenkov A.S., Ashmarin A.A., Egorov A.A., Fedotov A.Yu., Shvorneva L.I., Komlev V.S., Barinov S.M. Effect of hot pressing temperature on the microstructure and strength of hydroxyapatite ceramics. *Inorg. Mater: Appl. Res.* 2013; 4(4):362–7.
- [40] Fang Y., Agrawal D.K., Roy D.M., Roy R. Microwave sintering of hydroxyapatite ceramics. *J. Mater. Res.* 1994; 9(1):180–7.
- [41] Fang Y., Agrawal D.K., Roy D.M., Roy R. Fabrication of transparent hydroxyapatite ceramics by ambient-pressure sintering. *Mater. Lett.* 1995; 23:147–51.
- [42] Vijayan S., Varma H. Microwave sintering of nanosized hydroxyapatite powder compacts. *Mater. Lett.* 2002; 56:827–31.
- [43] Gu Y.W., Loh N.H., Khor K.A., Tor S.B., Cheang P. Spark plasma sintering of hydroxyapatite powders. *Biomaterials* 2002; 23:37–43.
- [44] Drouet Ch., Largeot C., Raimbeaux G., Estournes C., Dechambre G., Combes Ch., Rey Ch. Bioceramics: Spark plasma sintering (SPS) of calcium phosphates. *Adv. Sci. Techn.* 2006; 49:45–50.
- [45] Chaki T.K., Wang P.E. Densification and strengthening of silver-reinforced hydroxyapatite-matrix composite prepared by sintering. *J. Mat. Sci : Mater. Med.* 1994; 5:533–42.
- [46] Watanabe Y., Ikoma T., Monkawa A., Suetsugu Y., Yamada H., Tanaka J., Moriyoshi Y. Fabrication of transparent hydroxyapatite sintered body with high crystal orientation by pulse electric current sintering. *J. Am. Ceram. Soc.* 2005; 88(1):243–5.
- [47] de With G., Corbijn A.J. Metal fibre reinforced hydroxyl-apatite ceramics. *J.Mater.Sci.* 1989; 24:1411–5.
- [48] Wu J.-M., Yeh T.-Sh. Sintering of hydroxyapatite-zirconia composite materials. *J.Mater.Sci.* 1988; 23:3771–7.
- [49] Takagi M., Mochida M., Uchida N., Saito K., Uematsu Kei. Filter cake forming and hot isostatic pressing for TZP-dispersed hydroxyapatite composite. *J.Mater.Sci.:Mater. Med.* 1992; 3:199–203.
- [50] Champion E., Gauthier S., Bernache-Assollant D. Characterization of hot pressed Al_2O_3 – platelet reinforced hydroxyapatite composites. *J. Mater. Sci. Mater. Med.* 1996; 7:125–30.
- [51] Suchanek W., Yashima M., Kakihana M., Yoshimura M. Processing and mechanical properties of hydroxyapatite reinforced with hydroxyapatite whiskers. *Biomaterials* 1996; 17:1715–23.
- [52] Suchanek W., Yashima M., Kakihana M., Yoshimura M. Hydroxyapatite/hydroxyapatite-whisker composites without sintering additives: mechanical properties and microstructural evolution. *J. Am. Ceram. Soc.* 1997; 80:2805–13.
- [53] Zhang X., Gubbels G.H.M., Terpstra R.A., Metselaar R. Toughening of calcium hydroxyapatite with silver particles. *J. Mat. Sci.* 1997; 32:235–43.
- [54] Knepper M., Milthorpe B.K., Moricca S. Interdiffusion in short-fibre reinforced hydroxyapatite ceramics. *J. Mater. Sci. Mater. Med.* 1998; 9:589–96.
- [55] Knepper M., Moricca S., Milthorpe B.K. Stability of hydroxyapatite while processing short-fibre reinforced hydroxyapatite ceramics. *Biomaterials* 1997; 18:1523–9.

[56] Gautier S., Champion E., Bernache-Assolant D. Toughening characterization in alumina platelet-hydroxyapatite matrix composites. *J. Mater. Sci. Mater. Med.* 1999; 10:533–40.

[57] Delgado J.A., Morejon L., Martinez S., Ginebra M.P., Carlsson N., Fernandez E., Planell J.A., Clavaguera-Mora M.T., Rodriguez-Viejo J. Zirconia-toughened hydroxyapatite ceramic obtained by wet sintering. *J. Mater. Sci. Mater. Med.* 1999; 10:715–9.

[58] Kim S., Kong Y.-M., Lee I.-S., Kim H.-E. Effect of calcinations of starting powder on mechanical properties of hydroxyapatite-alumina bioceramic composite. *J. Mater. Sci. Mater. Med.* 2002; 13:307–10.

[59] Dorner-Reisel A., Muller E., Tomandl G. Short fiber reinforced hydroxyapatite-based bioceramics. *Adv. Engineer. Mater.* 2004; 6:572–6.

[60] Charvet J.L., Cordes J.A., Alexander H. Mechanical and fracture behavior of a fiber reinforced bioabsorbable material for orthopaedic applications. *J. Mater. Sci. Mater. Med.* 2000; 11:101–9.

[61] Mataga P.A. Deformation of crack-bridging ductile reinforcements in tough brittle materials. *Acta. Metall.* 1989; 37:3349–59.

[62] Stanton M.F., Layard M., Tegeris A., Miller E., May M., Morgan E., Smith A. Relation of particle dimension to carcinogenicity in amphibole asbestoses and other fibrous minerals. *J. Natl. Cancer. Inst.* 1981; 67:965–75.

[63] Pott F. Some aspects of the dosimetry of the carcinogenic potency of asbestos and other fibrous dust. *Staub-Reinh Luft.* 1978; 38:486–90.

[64] Suchanek W., Suda H., Okamoto K., Ioku K., Yashima M., Kakihana M., Yoshimura M. Biocompatible whiskers with controlled morphology and stoichiometry. *J. Mater. Res.* 1995; 10:521–9.

[65] Weng J., Liu X., Zhang X., Ji X. Thermal decomposition of hydroxyapatite structure induced by titanium and its dioxide. *J. Mater. Sci. Lett.* 1994; 13:159–161.

[66] Fischer G.R., Bardhan P., Geiger J.E. The lattice thermal expansion of hydroxyapatite. *J. Mater. Sci. Lett.* 1983; 2:577–8.

[67] Perdok W.G., Christoffersen J. Arends J. The thermal lattice expansion of calcium hydroxyapatite. *J. Cryst. Growth.* 1987; 80:149–54.

[68] Dorner-Reisel A., Berroth K., Neubauer R., Nestler K., Marx G., Scislo M., Muller E., Slosarczyk A. Unreinforced and carbon fiber reinforced hydroxyapatite: resistance against microabrasion. *J. Europ. Ceram. Soc.* 2004; 24:2131–9.

[69] Slosarczyk A., Klisch M., Blazewicz M., Piekarczyk J., Stobierski L., Rapacz-Kmita A. Hot pressed hydroxyapatite-carbon fibre composites. *J. Europ. Ceram. Soc.* 2000; 20:1397–402.

[70] Zyman Z., Tkachenko M., Epple M., Polyakov M., Naboka M. Magnesium-substituted hydroxyapatite ceramics. *Mat.-wiss.u.Werkstofftech.* 2006; 37:474–77.

Розділ 5

ДВО- ТА ПОЛІФАЗНІ ФОСФАТИ КАЛЬЦІЮ

5.1. Вступ

Імпланти з ГА переважно застосовують як довгострокові, оскільки ГА слабо розчиняється у тілесній рідині. Для заліковування та реконструкції дефектів матеріали імплантів повинні мати більшу розчинність, аніж ГА. У низці споріднених фосфатів кальцію таким є β -ТКФ. Однак апробації показали, що розчинність β -ТКФ є надлишковою для цього. Введення іонів кальцію та фосфатів за рахунок розчинення імпланту має бути співрозмірним із зародженням і ростом нової кісткової тканини. Задовільним виявився варіант із дво(бі)фазного матеріалу, що містить ГА та β -ТКФ. Перший компонент відіграє роль досить стабільного каркасу, коли другий розчиняється. Численні експериментальні дослідження показали, що для значної частини модельних кісткових дефектів найкращим співвідношенням фаз є 60 мас.% ГА та 40 мас.% β -ТКФ. Однак клінічні апробації свідчать, що оптимальними є результати, коли для лікування певного кісткового дефекту застосовується матеріал зі своїм співвідношенням фаз. Розповсюджені біфазні імплантаційні матеріали переважно є керамічними.

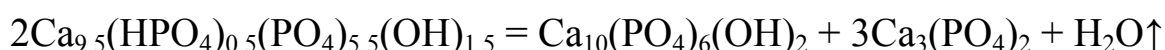
Повчальною є історія відкриття ортофосфатів кальцію як біоматеріалів. Albee ще у 1920 р. повідомив про успішне застосування фосфату кальцію (який він вважав трикальцій-фосфатом) для реконструкції кісткового дефекту людини [1]. Однак пройшло понад 50 років, перш ніж до фосфатів кальцію повернулися знову. У 70-х роках Nery та інш. застосували кальцій-фосфатний матеріал для заповнення хірургічно-утвореного кісткового дефекту [2], а Dennissen випробував щільні циліндри з ГА як зубні корені [3]. У цей час було введено термін «біфазний фосфат кальцію, БФК» (biphasic calcium phosphate, BCP), а також встановлено, що матеріал Albee був насправді одним із БФК, а саме: сумішшю 20 % ГА та 80 % β -ТКФ. У роботах Aoki та інш. [4], Jarcho [5] та de Groot [6] було розроблено основні методи синтезу та препарування фосфатів кальцію. Le Geros зі співр. [7] показали, що біоактивність кераміки БФК визначається співвідношенням ГА/ β -ТКФ в ній. Роботи Daculsi зі співр. [8, 9], а надалі низки інших дослідників [10, 11], призвели до розширення фазо-

вого (поліфазного) складу та співвідношення компонентів у біоматеріалах на основі ГА, а також їхнього виробництва та комерціалізації як замінників кісткової тканини для стоматологічних, ортопедичних і інших медичних застосувань.

5.2. Одержання

Розроблено багато методів і способів одержання ортофосфатів кальцію, що містять декілька фаз. Розглянемо найбільш поширені з них і декілька новітніх, на яких ґрунтується виготовлення низки біоматеріалів третього покоління.

Усталеним способом виготовлення кераміки БФК є спікання кальцій-дефіцитного ГА ($1.5 < \text{Ca/P} < 1.67$) за температур понад $800\text{ }^\circ\text{C}$ [6, 7]. За таких умов відбувається розклад КДГА, наприклад, за реакцією (якщо $x = 0.5$)



на стехіометричний ГА та β -ТКФ. Для одержання керамічного продукту порошкові пресовки КДГА зазвичай спікають при $1100\text{--}1150\text{ }^\circ\text{C}$. Властивості кераміки суттєво залежать від характеристик вихідного порошку та умов спікання. Цей взаємозв'язок всебічно досліджено у численних роботах [10].

Інший відомий метод ґрунтується на високотемпературній реакції синтезу, внаслідок якої формується БФК. Вихідними реагентами у необхідних співвідношеннях можуть бути ДКФД і CaCO_3 , ТКФ і $\text{Ca}(\text{OH})_2$ або МКФА і CaCO_3 . Вони застосовуються як суміші порошків або шихта, попередньо одержана внаслідок іншої процедури, зокрема – водного синтезу [12]. При цьому, зазвичай, застосовують високочисті хімікати. Розроблено також способи синтезу БФК із натуральної сировини, як-от кісток деяких тварин, коралів чи навіть шкаралупи яєць.

Ще один високотемпературний метод ґрунтується на термічному розкладі сполук. Нестехіометричний ГА розкладається з утворенням α -ТКФ за температур понад $\sim 1300\text{ }^\circ\text{C}$ та низького парціального тиску парів води. Відпал утвореного продукту за нижчих температур $1100\text{--}1200\text{ }^\circ\text{C}$ призводить до переходу α -ТКФ в β -ТКФ із одночасним спіканням зразка. Залежно від температури, формується БФК із α -ТКФ або β -ТКФ. Однак склад продуктів має посередню поновлюваність. До того ж, окрім компонентів БФК, можуть утворюватися домішкові фази, як-от CaO , ТТКФ чи $\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$, які небажані в біоматеріалі або значно змінюють його властивості (розділ 4.1).

До новітніх і перспективних зараховують способи одержання БФК із одного вихідного компонента – АФК ($\text{Ca/P} = 1.5$) [13]. Під час нагрівання (відпалу) АФК кристалізується в інтервалі 650–700 °С з утворенням метастабільної фази $\bar{\alpha}$ -ТКФ, яка за складом і структурою відповідає високо-температурній фазі α -ТКФ. В інтервалі 800–900 °С $\bar{\alpha}$ -ТКФ переходить у β -ТКФ. Співвідношення $\bar{\alpha}$ -ТКФ/ β -ТКФ у цьому інтервалі залежить від характеристик вихідного АФК (умов його синтезу та препарування) й умов термообробки. Унаслідок одержують ФК із двох трикальційфосфатів, БТКФ. Апробації БТКФ показали його перспективні біомедичні властивості [14].

Трифазні біоматеріали із ГА, α -ТКФ і β -ТКФ одержано гідротермальним синтезом і оригінальним способом, який є комбінацією водного синтезу та мікрохвильового нагрівання [15]. Співвідношення між трьома фазами у продукті мікрохвильової обробки порошку з осаду переважно залежить від рН під час осадження із розчинів $\text{Ca}(\text{OH})_2$ і H_3PO_4 . Задаючи значення рН у водному синтезі, одержують трифазні фосфати кальцію з потрібним співвідношенням компонентів.

Бі-, три- та поліфазні керамічні ортофосфати кальцію можна також одержати шляхом спікання зразків із інгредієнтних порошків, змішаних у бажаній пропорції. Однак численні роботи показали, що такі зразки спікаються гірше, ніж із кальцій-дефіцитних, кераміка має мікроструктурні неоднорідності, а співвідношення фаз часто не відповідає заданому та погано поновлюється.

Перелік поліфазної біокераміки значно розширився після потужного фронту робіт із вивчення впливу домішкових елементів (перш за все – біогенних) на структурні особливості та властивості ГА, β -ТКФ і α -ТКФ. Іонні заміщення у структурах зазначених фаз призвели як до набуття вже відомими біоматеріалами нових функціональних властивостей, так і до збільшення кількості фаз у них за рахунок взаємодії ортофосфатів кальцію з домішками [10].

5.3. Структура та основні функціональні властивості

Розглянемо біфазну кераміку БФК (ГА + β -ТКФ) як типову та найбільш вивчену. Як зазначалося, зазвичай її одержують шляхом відпалу (спікання) пресовок із порошків КДГА. Співвідношення фаз переважно залежить від характеристик порошку та умов (температура, тривалість, атмосфера) спікання. Чим менше значення Ca/P у КДГА в інтервалі $1.5 < \text{Ca/P} < 1.67$, тим більший вміст β -ТКФ порівняно до ГА. Вища температура та більша тривалість спікання призводять до більш крупнокристалічних продуктів. Атмосферою спікання є помірковано вологе

повітря; спікання в інших атмосферах (аргон, азот чи вуглекислий газ) може мати наслідком частковий розклад ГА та (чи) формування додаткових домішкових фаз.

Дифрактограма типової кераміки БФК є накладанням двох дифракційних картин від її компонентів (рис. 5.1а-в). Розрахунки показують, що як ГА, так і β -ТКФ мають у БФК кристалографічні характеристики як кожна окрема фаза. ІЧ-спектр також являє собою накладання спектрів компонентів (рис. 5.2). ІЧ-спектр є більш чутливою характеристикою матеріалу, ніж дифрактограма. Окрім смуг поглинання, властивих фосфатним і гідроксильним групам, у спектрі часто проявляються смуги чи піки частинок адсорбованої та абсорбованої води, вуглеводневих забруднень, адсорбованого вуглекислого газу та ґраткових карбонатів. Виявлення таких частинок дозволяє уточнити значення Са/Р продукту та вивчати поверхневі та ґраткові реакції під час нагрівання, термообробки та спікання зразків, які можуть суттєво вплинути на функціональні властивості кераміки.

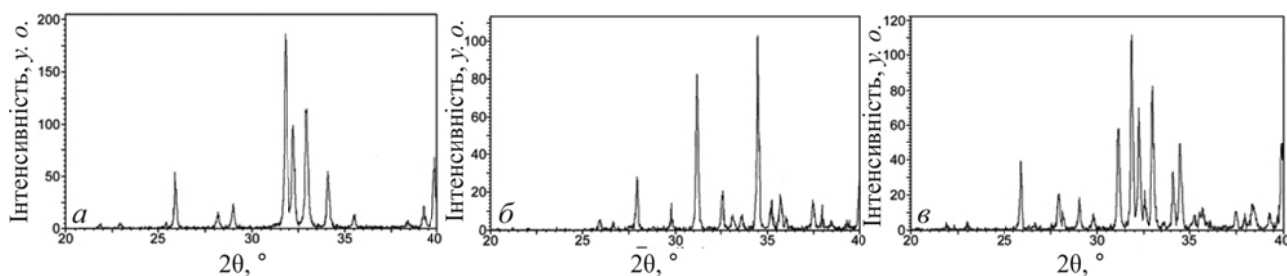


Рис. 5.1. Дифрактограми від: а – ГА, б – β -ТКФ і в – БФК (НА/ β -ТКФ = 50/40)

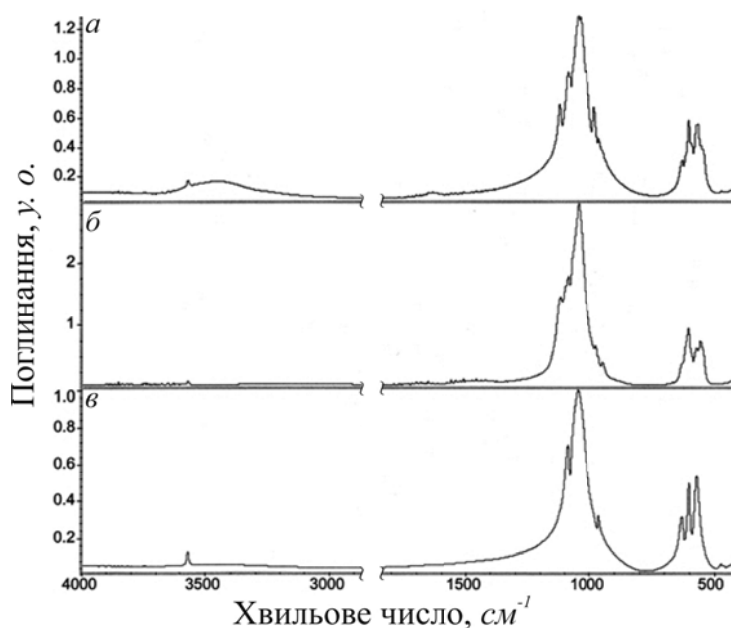


Рис. 5.2. ІЧ-спектри від: а – ГА, б – β -ТКФ і в – БФК (НА/ β -ТКФ = 60/40)

Однією з визначальних характеристик біокераміки є її пористість. Оптимальною є структура пористості як у кортикальній чи губчастій кістках. Ці тверді тканини мають два типи пористості (бімодальна пористість). Мікропори з характерним розміром ≤ 10 мкм забезпечують циркуляцію тілесної рідини, а макропори в інтервалі 300–500 мкм слугують для проникнення, закріплення та розмноження остеогенних клітин із подальшим зародженням і ростом кісткової тканини. Звичайно, пориста структура синтетичної кераміки не є ідентичною до мінеральної, однак значною мірою подібна до неї (рис. 5.3). Мікропори кераміки утворюються (залишаються) від неповного спікання зразка (це дає пористість 5–15%). Макропори вводять у кераміку за рахунок *порогенів* – здебільшого порошкових речовин із низькою температурою плавлення, які підмішують у порошки КДГА на стадії формування зразків. Виявлено значну кількість зручних порогенів, серед яких найпростішими є цукор, нафталін, перекис водню, різні типи полімерів тощо.

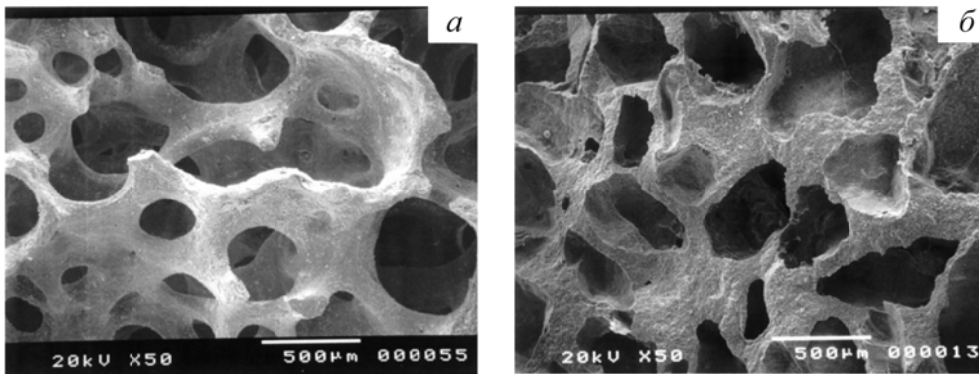


Рис. 5.3. Пориста структура *а* – кісткової тканини та *б* – БФК

У процесі нагрівання зразка до температури спікання пороцени плавляться та вигоряють, а порожнини від них утворюють структуру та об'єм макропористості в кераміці. Макропори займають об'єм приблизно 40–60%, який разом із мікропористістю становить 50–70% бімодальної пористості в кераміці, що порівнюється з пористістю твердої тканини.

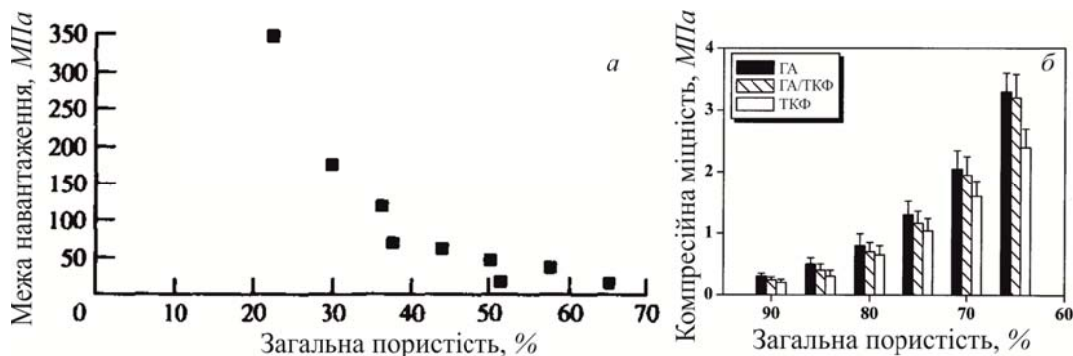


Рис. 5.4. Залежність компресійної міцності від загальної пористості в *а* – ГА та *б* – БФК (50 ГА/50 β-ТКФ) у порівнянні зі складовими фазами (область високої пористості)

Основні функціональні фізичні та хімічні властивості поліфазних керамік якісно слідують середнім значенням властивостей утворюючих фаз і тим ближчі до значень одного компонента, чим більший його вміст в кераміці. Так, залежність межі навантаження (як показника компресійної міцності) від загальної пористості в кераміці ГА має спадаючий експоненційний характер (рис. 5.4 а) [15]. Якісно таку ж залежність має кераміка БФК із фазовим складом 60ГА/40β-ТСР, тобто з відносно більшим вмістом ГА (рис. 5.4 б; збільшення пористості на ординатах рисунка 5.4 протилежні) [16]. Подібні взаємозв'язки спостерігаються і для розчинності. Розчинність кераміки БФК *in vitro* залежить від фазового складу та пористості. Оскільки розчинність β-ТКФ більша, ніж для ГА, то (за порівнянних макропористості та розміру зерен) більшу розчинність матиме БФК із відносно більшим вмістом β-ТКФ (рис. 5.5 а). Однак нерідко кераміки БФК одного фазового складу мають різні характеристики розчинності (рис. 5.5 б). Це пов'язують із різною пористістю керамік, оскільки вони готувалися різними способами [11].

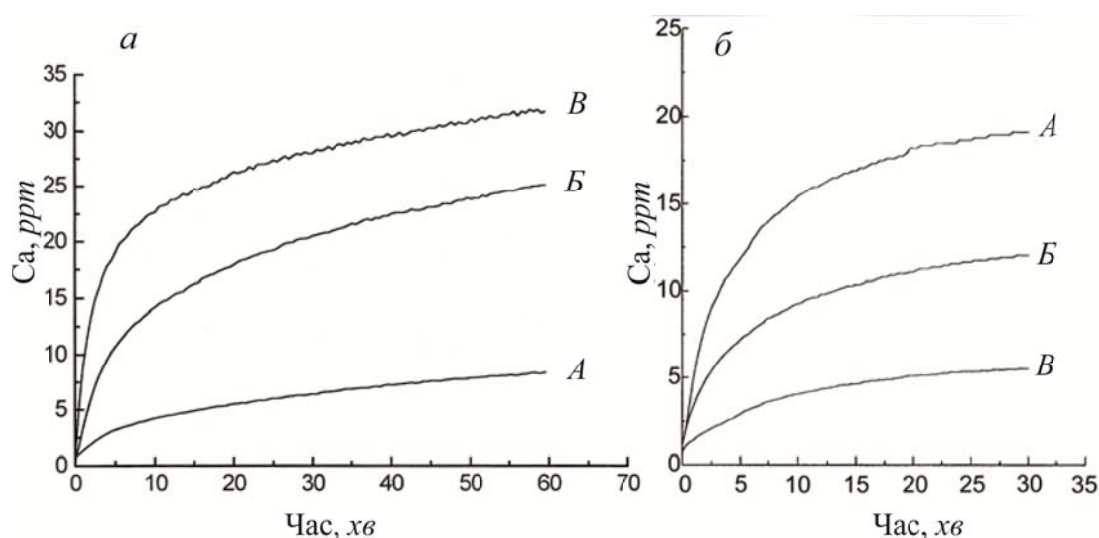


Рис. 5.5. *In vitro* кінетична залежність розчинності БФК (ГА/ β-ТКФ)
а – від складу: А – 80/20, Б – 40/60, В – 20/80; та б – за однакового складу (40/60)
від зменшення пористості (від А до В)

Дослідження змін кераміки БФК *in vivo* показали дещо іншу залежність. Після імплантації розчинення кераміки призводить до зменшення розміру зерен і збільшення макро- та мікропористості. Однак механічні властивості при цьому покращуються завдяки проростанню кісткової тканини, тобто імплант перетворюється в керамічно-кістковий композит.

5.4. Застосування біоматеріалів на основі ГА

5.4.1. Комерційні біоматеріали

Серед кальцій-фосфатних біоматеріалів кераміка на основі ГА виробляється та продається фірмами багатьох країн світу. Щодо кераміки БФК, то це більше суміш ГА + β -ТКФ у різних пропорціях, аніж суміш ГА + α -ТКФ. Є також композитні продукти, в яких до БФК (ГА + β -ТКФ) додано колаген, фібрин або силікон (табл. 5.1). Ці біоматеріали застосовуються клінічно переважно для слабонавантажених імплантатів і заміщення кісткової тканини в ортопедії, травматології, щелепно-лицевій хірургії та стоматології. У роботі [17] ретельно досліджено фізико-хімічні

Таблиця 5.1

Приклади комерційних біоматеріалів на основі фосфатів кальцію

Склад	Торгова марка	Виробник
ГА	AraPore	AraTech, Англія
	Bonetite	Pentax, Японія
	Calcite	Zimmer, IN, США
	Cerapatite	Ceraver, Франція
	Ostim	Heraeus, Німеччина
	PurAtite	Premier Biomaterials, Ірландія
ГА/колаген	Bonject	Koken, Японія
	Collagraft	Zimmer and Collagen Corporation, США
БФК (ГА + β -ТКФ)	4 Bone	MIS, Ізраїль
	BSP BiCalPhos	Medtronic, MN, США
	BoneCeramic	Straumann, Швейцарія
	Calciresorb	Ceraver, Франція
	Ceratite	NGK Spark Plug, Японія
	Kainos	Signuc, Німеччина
	Osteosynt	Einco, Бразилія
	Tribone	Stryker, Європа
БФК (ГА + α -ТКФ)	Skelite	Millennium Biologix, ON, Канада
БФК (ГА + β -ТКФ)/колаген	Allograft	Zimmer, IN, США
БФК/силікон	Flex HA	Xomed, FL, США

характеристики 14 фірмових кальцій-фосфатних біоматеріалів, які знайшли широке застосування, порівняно до природної кістки. Біоматеріали були заявлені виробниками як ГА, β -ТКФ і карбонізований ГА (КГА, тобто ГА з деяким вмістом іонів CO_3^{2-}). За результатами хімічного аналізу [17], із групи ГА тільки продукція під торговою маркою PerGen® була однофазним ГА, інші мали домішки CaO (Endobon Cerabone®,

Cerabone®). Подібно, серед біоматеріалів групи β -ТКФ, тільки торгова марка Cerasorb® являла собою чистий β -ТКФ, інші містили сліди фаз $\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$ і α -ТСП (BioResorb®), $\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$ і органічні зв'язувальні речовини (Vitoss®), а також α -ТСП і ГА (ChronOS®, Ceros®). Із групи карбонізованого ГА в усіх біоматеріалах виявлено залишки води та органічного матриксу, а в продукції Tutoplast® (бичачий КГА) – ще й сліди ОКФ. Сліди домішкових фаз із незадовільними біомедичними властивостями вказують на ускладнення під час промислового виробництва та бажаність попереднього аналізу комерційної продукції до застосування.

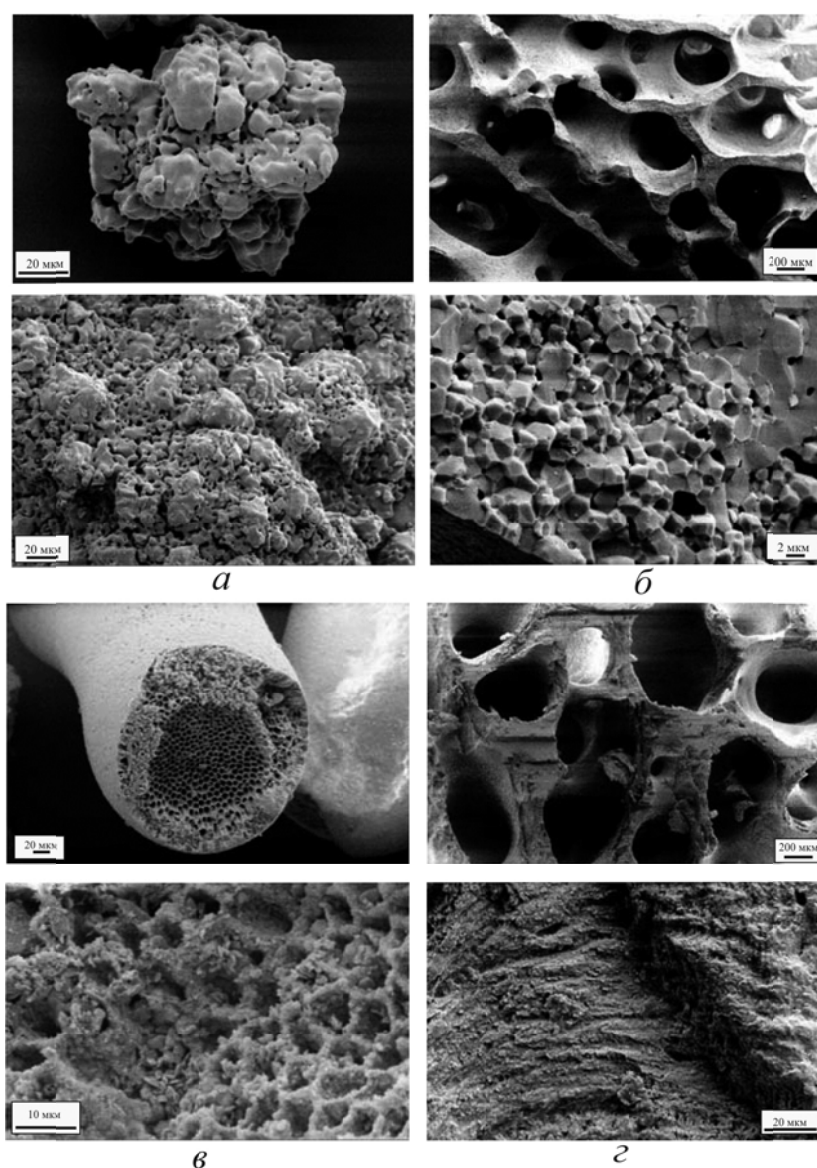


Рис. 5.6. Морфологія чотирьох характерних комерційних біоматеріалів: Cerasorb® – а, Cerabone® – б, Algipore® – в, Tutoplast® (бичачий) – г

На рис. 5.6 показано приклади типової морфології 14 досліджених біоматеріалів. Cerasorb® складався з керамічних гранульованих частинок із порами, які виявлялися за значного збільшення (рис. 5.6 а). Cerabone®,

одержаний внаслідок кальцинування бичачої кістки, зберігав структуру взаємозв'язаних пор вихідної кістки. За більших збільшень видно кристали ГА мікронних розмірів (рис. 5.6 б). Структуру Algipore®, який одержано хімічним обробленням водорості, показує рис. 5.6в. Звертає увагу градієнтна пористість на перерізі, яка збільшується радіально ззовні до середини зразка, як це спостерігається в кортикальній або губчастій кістках. За більших збільшень видно частинки мікронних і менших розмірів. Зрештою, рис. 5.6 г передає структуру біоматеріалу Tutoplast®, одержаного хімічним обробленням бичачої кістки. Як і на рис. 5.6 б, видно взаємопов'язану пористість кістки. Цей матеріал не було спечено, і він містить колагенову матрицю. Внаслідок, за великих збільшень, проявляється не кристалічний ГА, а волокниста структура первинної кістки.

5.4.2. Гранульована кераміка

Досвід практичного використання біокераміки на основі ГА показав, що її ефективність значно зростає у випадку найщільнішого заповнення дефекту, за якого більша поверхня кераміки щільно дотуляється до здорової кістки. Здійснення такого ущільнення проблематично, оскільки кісткові дефекти, уроджені або утворені внаслідок хірургічної операції, переважно мають довільні форми та розміри. Поширені комерційні керамічні матеріали за більшістю – це прямокутні блоки обмеженого набору та розмірів. Для заповнення невеликих дефектів блок зазвичай подрібнюють. Однак заповнення дефектів блочними фрагментами не тільки не вирішує проблему щільності, але й породжує іншу. Гострі уламки можуть зумовлювати запальні процеси в оточуючій тканині. Унаслідок перевагу віддають сферичним (або хоча б округлим) гранулам із гладкою поверхнею та їхнім комбінаціям із аутокісткою чи кістковим мозком.

Виготовлення гранул сферичної форми з відносно гладкою поверхнею та широким набором розмірів виявилось непростю препаративною задачею, особливо у випадку пористих неодноразних гранул. Гранули розробляли способами вібрації та катання фрагментів насиченого водою порошку [19], змішування порошку з органічною зв'язкою, зкраплення одержаної маси в рідкий азот, сушіння у повітрі, вібраційного гранулювання та завершального високотемпературного спікання [20], а також крапельного лиття [21]. Власне сферичні гранули одержано шляхом змішування порошку ГА та розчину біополімеру (хітозану), диспергування утвореного гелю в розчині на основі парафіну з наступним додаванням стабілізуючого та солідифікуючого агентів. Після промивання, висушування та попереднього випалювання хітозану дисперговані частинки спікали за звичною процедурою. Результатом були сферичні гранули ГА в інтервалі розмірів 0.2–1 мм залежно від факторів змішування [22]. Хоча

процедура виготовлення є ускладненою, одержані продукти рекомендовано для стоматології, де гранули з середнім діаметром 0.4–1 мм застосовують для терапевтичних і хірургічних лікувань. Простішим є спосіб, за яким суміш на основі ГА заливається (закраплюється) у напівсферичні поглиблення у гіпсовій виливниці. Після отвердіння одержані заготовки виймають із виливниці та звично спікають [22]. На жаль, після висихання сферичні гелеві заготовки деформуються, так що одержують гранули переважно еліпсоїдальної форми. До 0.05–2 мм розширює інтервал розмірів сферичних гранул спосіб, за яким гранулювання порошку ГА проводять у водяній суспензії желатину та олії. За певних режимів перемішування утворюються сферичні заготовки різних розмірів, які потім очищують та спікають [23]. Пористі сферичні гранули ГА в мікронному інтервалі (500–1000 мкм) виготовлено з використанням ротації, рідкого азоту та виморожування [24]. У суспензію, утворену змішуванням порошку ГА та дистильованої води, додавали цементуючу речовину – біндер (на основі спирту, целюлози та дисперсанту) та деякий відсоток NaCl. Суспензію ретельно перемішували обертанням за декількох швидкостей, які збільшували, та температур, які водночас зменшували від кімнатної. Одержану однорідну суспензію зкраплювали в рідкий азот і сушили виморожуванням. Висушені сферичні заготовки спікали за традиційною процедурою. Різні співвідношення між порошками, водою та NaCl мали результатом спечені гранули з різною пористою структурою.

Двофазні керамічні гранули HA/ β -ТКФ виготовлено вакуумним просочуванням сітчастого (пористого) поліуретану плинною масою фосфату кальцію з подальшим відпалюванням композиту [25]. Одержано пористі гранули прямокутних форм різного розміру в межах 2–8 мм. Частина пор в них (5–10 %) були взаємно сполученими, а компресійні характеристики – дещо кращими, ніж у пористих комерційних гранул BoneSave®. Автори [25] вважають, що гранули матимуть перевагу перед зазначеними комерційними щодо їхнього утрамбовування в порожнині під час ревізійного ендопротезування.

5.4.3. Українські (харківські) керамічні матеріали

Кераміку на основі ГА та БФК із різним відношенням ГА/ β -ТКФ створено також в Україні [26–31]. У Харківському університеті її виготовляють як гранули, блоки, трубки, сфери та в інших формах (рис. 5.7).

Клінічного впровадження набули керамічні гранули сферичної форми розмірами (діаметрами) від 3 до 7 мм із задовільними механічними властивостями для низки ортопедичних застосувань.

Гранули виготовлено із нанодисперсного порошку [29]. Порошок одержано за нітратним синтезом [32], однак із тією відмінністю, що для

попередження злипання частинок осаду на завершальній стадії реакції до материнського розчину додавали розчин одного із спиртів [33]. Порошок складався із двох фракцій: ГА нанокристалічного та аморфоподібного. Перша давала розширені дифракційні максимуми, за якими середній розмір кристаліків було оцінено як $\sim 4 \cdot 10^{-2}$ мкм. Інша фракція проявлялася на дифрактограмі як два гало, які характерні для аморфних речовин. Однак ця рентгеноаморфна фракція була також нано(«скрито»)кристалічною, оскільки обидва гало спостерігали в інтервалі відбивань 2θ , де знаходяться найсильніші максимуми ГА [34]. Застосування двофракційного порошку дозволило одержати пресування підвищеної вихідної щільності (пористість 30–35 % замість типових 45–50 %), оскільки реалізували ідею заповнення пустот між нанокристаліками першої фракції значно меншими частинками іншої [3]. Завдяки високощільному пакуванню та високому ступеню дисперсності (зокрема присутності аморфоподібної фракції) пресування зазнавали активної усадки за температур 600–700 °С (замість звичайних 950–1050 °С). Вони спікалися до щільності ~ 95 % від теоретичної до 1100 °С, тобто нижче від температур, за яких починається дегідроксилювання та розклад (фазові перетворення) у ГА, які погіршують механічні властивості керамік ГА.



Рис. 5.7. Кальцій-фосфатна кераміка розробки Харківського університету

Розроблено чотири типи гранул: щільні та пористі на основі ГА, а також щільні та пористі біфазні – із ГА та β -ТКФ.

Розподіл частинок у вихідному ультрадисперсному порошку показано на рис. 5.8 [29]. Крива розподілу має два сильні максимуми при 70 нм і 130 нм. Нанокристали розмірами L в околі 130 нм дають розширені дифракційні максимуми в інтервалі дифракційних кутів 27 – 36 ° 2θ , що характерно для осажденного ГА.

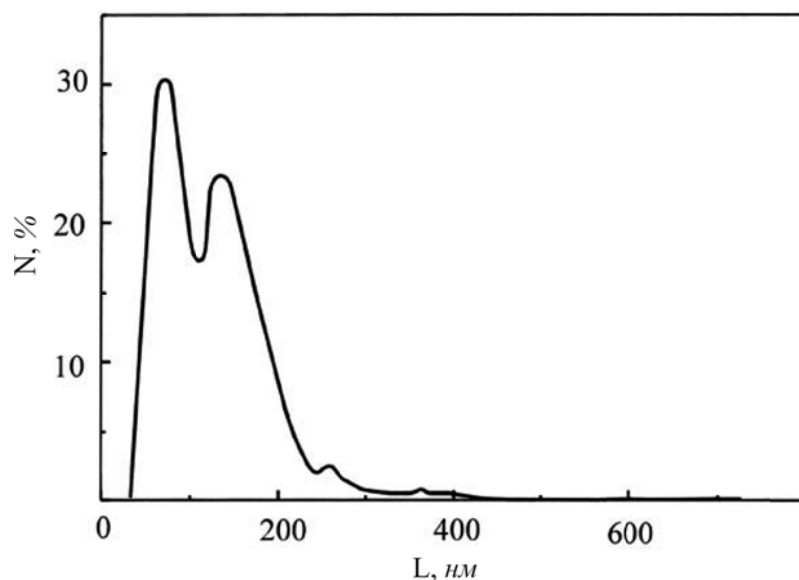


Рис. 5.8. Розподіл частинок у вихідному ультрадисперсному порошку ГА

Нанокристали менших розмірів в околі 70 нм і особливо в інтервалі 30–70 нм дають настільки розширені максимуми при зазначених кутах, що проявляються як гало на дифрактограмах (рис. 5.9 а, а').

Якщо вважати частинки порошоків сферичними (що підтверджується трансмісійними електронномікроскопічними дослідженнями [32]), то за умов найщільнішого пакування (наприклад, у компакті за ультразвукового пресування) між більшими частинками порошку з характерним радіусом $R = 130 : 2 = 65$ нм утворюються пустоти радіусом $r = 0.41R = 0.41 \cdot 65$ нм ≈ 27 нм. Сюди частково поміщаються менші частинки фракції порошку радіусами біля 65 нм $: 2 = 33$ нм і особливо – ще менші з розмірами 30–70 нм відповідно до кривої розподілу (рис. 5.8). Виходячи з цих міркувань і завдяки характеристикам бімодального розподілу частинок, а також оригінальному способу змішування та пресування порошку, виготовили пресовки, які після спікання дали кераміку ГА підвищеної міцності [29].

Інтенсивні дифракційні максимуми на дифрактограмах зразків, сформованих як гранули та спечених при 1150 °С упродовж 2 год, відповідають відомим для ГА (ASTM № 9–432) (рис. 5.9 б). ІЧ-спектри узгоджуються з рентгенівськими даними. У спектрі від порошку (рис. 5.10 а) присутні всі характерні поглинання від іона PO_4^{3-} при 1087, 1046, 962, 601 та 571 см^{-1} , а також гідроксил-іона при 3570 і 630 см^{-1} . Широка смуга поглинання при 3450 см^{-1} та пік при 1630 см^{-1} (не показано) свідчать про наявність адсорбованої та абсорбованої води. Якісно такий же спектр від гранул (рис. 5.10 б), який підтверджує, що ніякої високотемпературної деградації у спеченому матеріалі не відбулося, і гранули є однофазним ГА. За менших температур спікання 900–1050 °С гранули мали якісно такі ж характеристики, як і показані на рис. 5.9 і 5.10. Однак найбільша густина цих

гранул була всього 90 % від теоретичної [33]. Оскільки механічні характеристики кераміки ГА покращуються зі збільшенням густини (при збереженні розміру зерна), то порошкові пресовки спікали при 1150 °С упродовж 2 год. Для попередження можливого дегідроксилювання спікання провадили у струмені парів води (30 мл/хв). Унаслідок одержали щільні гранули ГА (ЩГА; рис. 5.11 а); вони мали густину 96 % від теоретичної, мікротвердість біля 500 кГ/мм^2 та компресійну міцність біля 300 МПа [29].

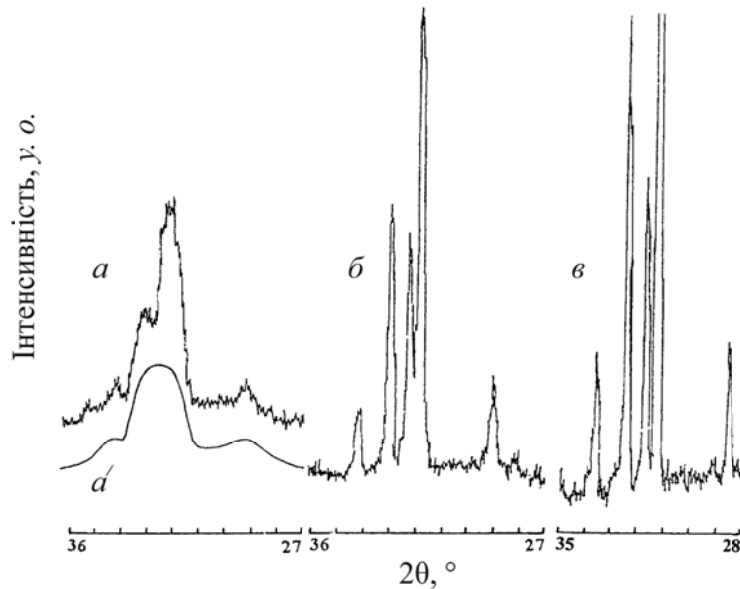


Рис. 5.9. Дифрактограми *а*, *а'* – вихідного порошку та гранул після спікання упродовж 2 год за *б* – 900 °С і *в* – 1150 °С. *а'* – дифузні максимуми («гало») від нанокристалічної складової, дифракційні максимуми не показано

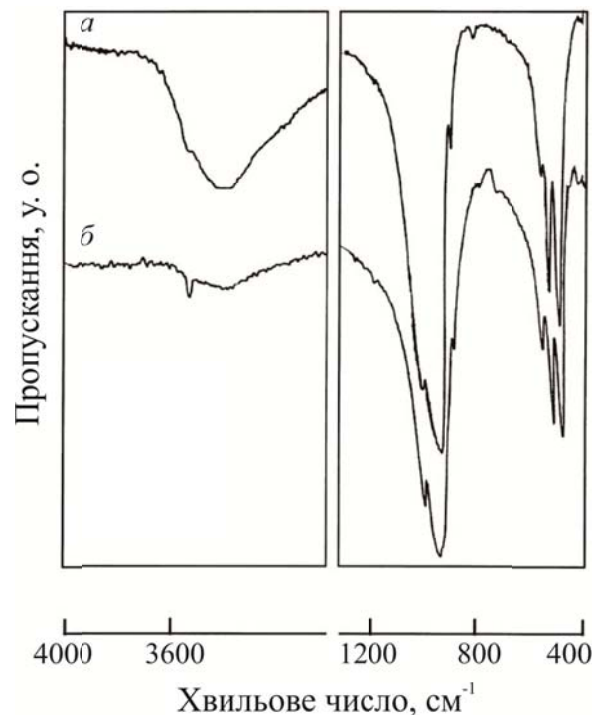


Рис. 5.10. ІЧ-спектри *а* – вихідного порошку та *б* – гранул після спікання (1150 °С, 2 год)

Гранули пористого ГА (ПГА) виготовили, застосовуючи як піноутворювач сферичні кульки кліткового полістірену. Полістірен запінювався, із нього вибирали фракцію частинок розмірами 500–1000 мкм. Вихідний порошок ГА ретельно змішували з цією фракцією і, додаючи воду, з суміші готували пластичну масу. Малі порції маси вводили у проміжок між двома плоскопаралельними одноосьовими дисками, які оберталися у протилежних напрямках. Проміжок між дисками регулювався та визначав розмір гранул; зазвичай він був 6–8 мм. Одержані сферичні «сирі» гранули сушили 24 год при 110–120 °С, попередньо відпалювали (випалювали пороутворювач) при 800 °С 1 год і надалі спікали в парах води за 1100–1150 °С 2 год. Розмір гранул дещо зменшувався після спікання, так що одержували сферичні гранули діаметром 4–6 мм (рис. 5.11 б).

Методом гідростатичного зважування (вакуумний варіант) було знайдено, що залишкову пористість «щільних» гранул утворювали мікропори, а пористих – мікропори, як і у випадку щільних гранул, і макропори розмірами 350–600 мкм, які залишилися після випалювання частинок полістірену. Загальна пористість становила від 40 до 70 %, залежно від співвідношення між кількістю порошку та пороутворювача, що співвідноситься з пористістю губчастої кістки.

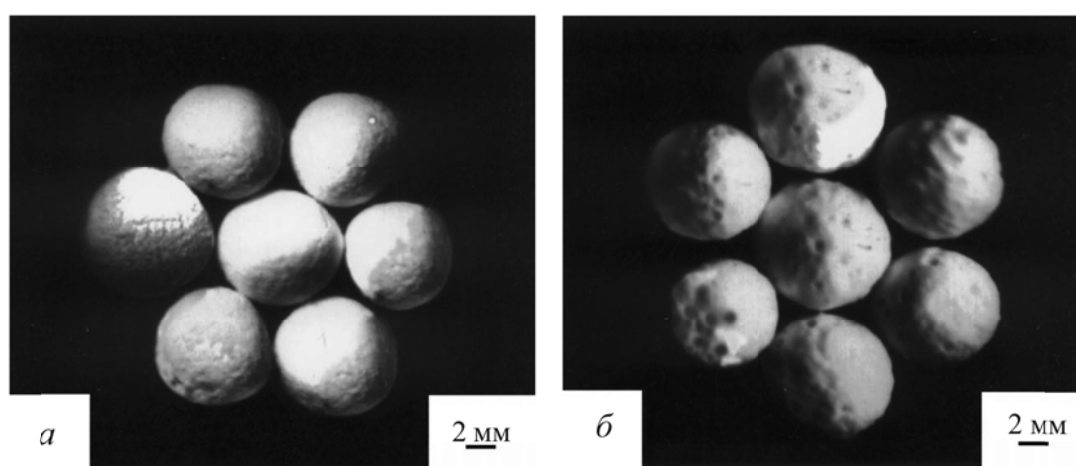


Рис. 5.11. Загальний вигляд гранул а – щільного та б – пористого ГА

Гранули пористого біфазного фосфату кальцію (ПБФК) виготовляли з ультрадисперсного порошку, як і гранули ЩГА та ПГА [31]. Відмінності були в тому, що замість відношення $\text{Ca/P} = 1.66 + 0.01$ для реагентів у випадку порошку для гранул ЩГА та ПГА це відношення у розчині для синтезу задавали як 1.55 ± 0.03 з метою одержання порошку нестехіометричного ГА, а одержаний порошок не кальцинували. Процедурна схема була попередньою: полістірен як піно(поро)утворювач, виготовлення еластичної пасти з піноутворювача та порошку, одержання округлих (час-

тіше – сферичних) «сирих» гранул із застосуванням пристрою із двома дисками, їхнє сушіння, відпал (спікання) за 1200 °С 2 год і повне охолодження на повітрі. Продуктами були гранули ПБФК діаметром в інтервалі 2–8 мм; найбільш уживаними для ортопедичних операцій виявилися гранули діаметром 4–6 мм.

Зниження відношення Ca/P із 1.66 до 1.55 слабо позначилося на дисперсності вихідного порошку. На кривій розподілу частинок за розмірами були два максимуми біля 55 і 140 нм, подібно до кривої на рис. 5.8. Бімодальний стан порошку також добре видно із мікрофотографії рис. 5.12 а, на якій більш крупні порошинки складаються з окремих наночастинок розміром 30–60 нм. Унаслідок можна було очікувати, що, як і для кераміки однофазного ГА, механічні характеристики гранул ПБФК будуть покращеними завдяки підвищеній щільності їхнього керамічного каркасу.

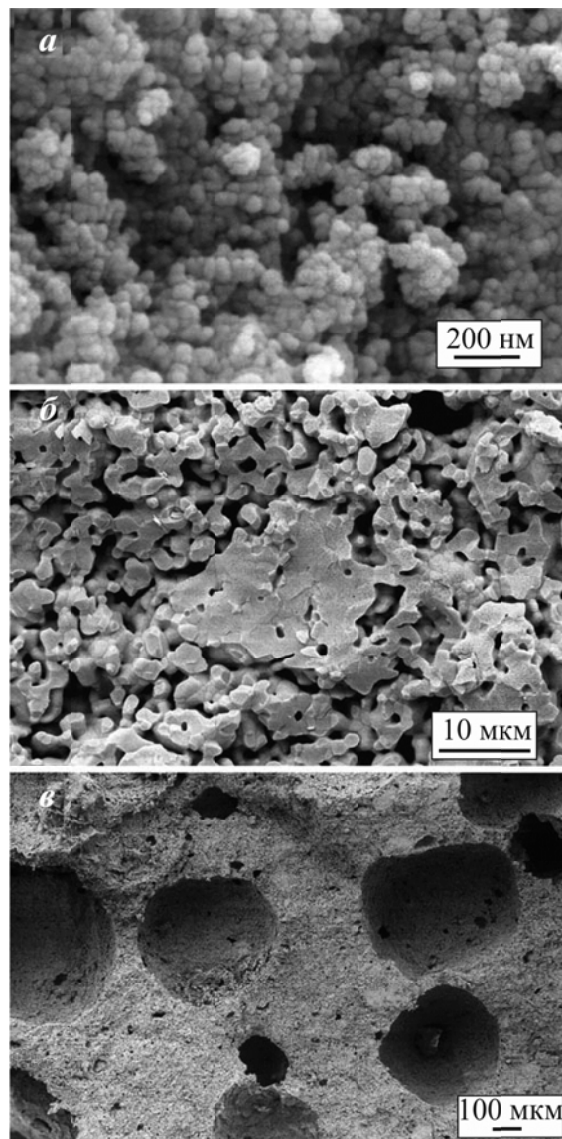


Рис. 5.12. Мікрофотографії вихідного порошку – а та мікропор – б і макропор – в у гранулах ПБФК (60% ГА/ 40% β-ТКФ)

Дифрактометричні та ІЧ-спектроскопічні дослідження показали, що в межах чутливості цих методів (приблизно 3 мас.% і 0.5 мас.% відповідно) порошок є нанокристалічним фосфатом кальцію на основі ГА з невеликою домішкою карбонатних груп (рис. 5.13 *a* і 5.14 *a*).

Дифрактограми гранул склалися із двох систем максимумів, які належали до ГА та β -ТКФ (рис. 5.13*б*). За допомогою градуовальної залежності інтенсивностей найсильніших максимумів від концентрації, одержаної раніше для механічних сумішей чистих ГА і β -ТКФ за різними пропорціями [37, 38], визначено, що гранули ПБФК мають склад 60% ГА / 40% β -ТКФ. Хоч ІЧ-спектр не дає інформацію про відносну концентрацію фаз у зразку, однак якісно він узгоджується з рентгенівськими даними: абсорбційні поглинання у спектрі гранул ПБФК відповідають смугам ГА та β -ТКФ (рис. 5.14 *б*).

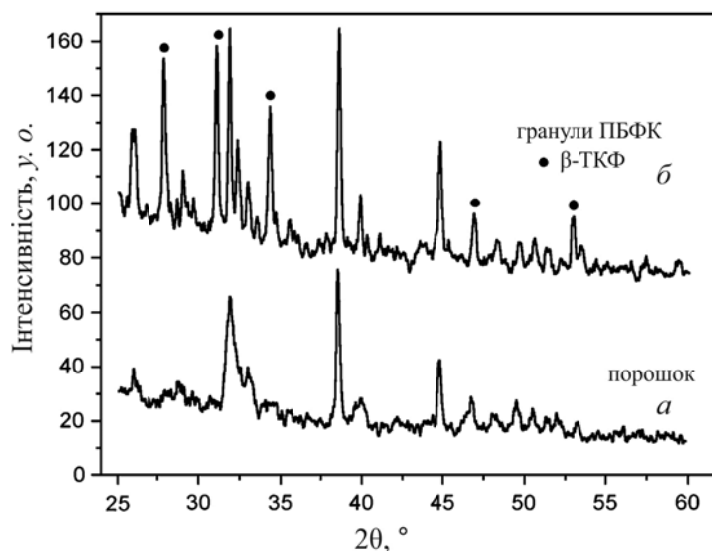


Рис. 5.13. Дифрактограми вихідного порошку – *a* та гранул ПБФК (60ГА / 40 β -ТКФ) – *б*

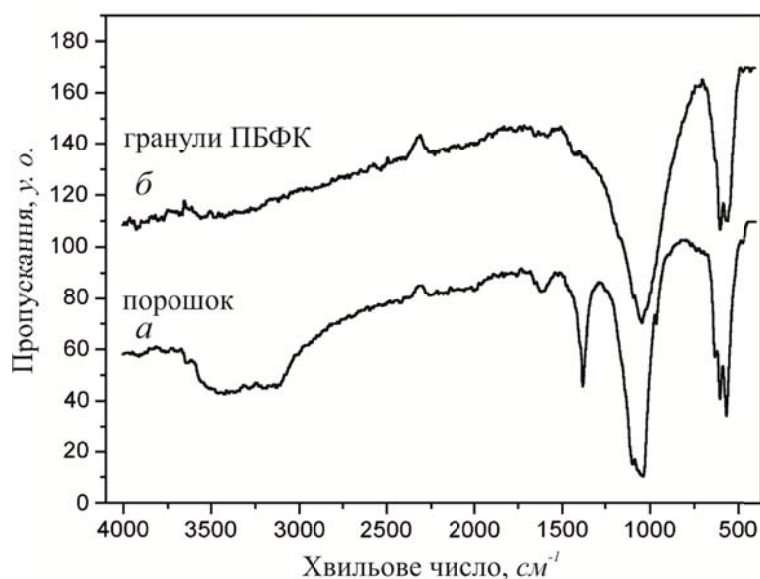


Рис. 5.14. ІЧ-спектри вихідного порошку – *a* та гранул ПБФК (60ГА / 40 β -ТКФ) – *б*

Гранули мали два типи пор: мікропори та квазісферичні макропори. Мікропори утворювали систему з'єднаних каналів із середнім перерізом у декілька мікронів (рис. 5.12 б). Це давало пористість у межах 20–30 %. Її було знайдено окремо для гранул, одержаних за такою ж процедурою, однак без додавання пороутворювача. Макропори розміром 300–650 мкм (рис. 5.12 в) утворилися внаслідок термічного розкладу та вигорання біополімерного пороутворювача. Об'єм макропористості міг сягати 45 % залежно від відносної кількості доданого пороутворювача. Однак загальну пористість зазвичай задавали як 50 % (± 5 %), тобто близькою до значення у природній кістці.

На рис. 5.15 порівняно компресійну міцність керамічних матеріалів, одержаних за однакових умов спікання, залежно від об'єму пористості. Ліва група експериментальних точок міцності на низхідній кривій презентує значення для щільної кераміки ЦГА, спеченої із пресувань (20 МПа) ультрадисперсного порошку ГА (Са/Р = 1.66). Мікропористість кераміки 4–7 %, компресійна міцність 300–230 МПа відповідно. Група точок у центрі кривої належить до кераміки ПГА з дещо більшою мікропористістю 25–35 %, одержаної з «сирих» непресованих гранул; компресійна міцність поблизу 80 МПа. Права група значень відображає міцність біфазних гранул ПБФК із бімодальною макро- та мікропористістю. За пористості 50–55 % компресійна міцність 20–30 МПа. Близькі значення мали й однофазні кераміки ГА з такою пористістю.

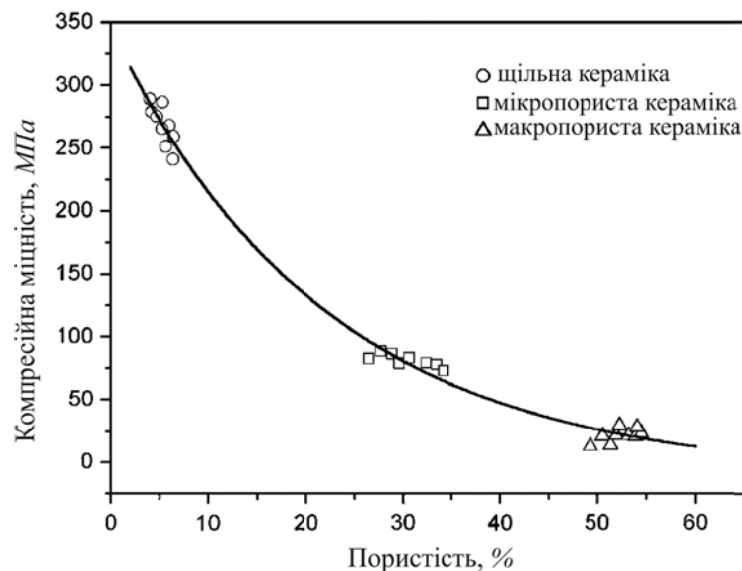


Рис. 5.15. Компресійна міцність керамічних кальцій-фосфатних матеріалів із різною пористістю

Усі зазначені керамічні матеріали були апробовані лабораторно на тваринах [26, 30, 31], а надалі – клінічно в ортопедичних і травматологіч-

них операціях. Оскільки характеристики міцності керамік навіть за найменших значень були задовільні, їхня поведінка та ефективність як заповнювачів кісткових дефектів вивчалася у ненавантажених, слабонавантажених і навантажених ділянках опорно-рухового апарату людини [27–29].

5.4.4. Пористі гранули як носії лікарських препаратів

Для лікування низки кісткових хвороб і пошкоджень потрібні високі локальні концентрації відповідних препаратів. Їхнє оральне чи ін'єкційне введення не гарантує таких концентрацій передусім тому, що вражена ділянка має невизначену циркуляцію крові. До того ж, високі концентрації ліків можуть негативно вплинути на здорові органи. Для вирішення проблеми застосовують деякі прийоми та матеріали. Наприклад, як агенти цільової доставки препаратів і їхнього утримання упродовж якогось часу відомі гіпсові таблетки, фібрин, акрилова смола, колаген чи акриловий кістковий цемент. Однак після вироблення ресурсу їх необхідно видалити, часто – хірургічним шляхом. У випадку застосування розповсюджених кісткових цементів тепловий ефект при кристалізації цементу ще й знищує (пошкоджує) лікарський препарат (наприклад, антибіотик).

Із початком 90-х років для локальної доставки ліків почали застосовувати пористу кераміку фосфатів кальцію. Розроблено дві основні схеми навантаження (просочування) кераміки ліками. За першою, у кераміці (найчастіше – ультразвуком) роблять порожнину, засипають в неї порошок препарат, закривають (або заклеюють) кальцій-фосфатним корком, і кераміка готова до імплантування (рис. 5.16 а) [39–41]. За іншою схемою, кераміку занурюють у розчин лікарського препарату, посуд із розчином герметизують і викачують із нього повітря до рівня форвакууму (рис. 5.16 б) [22, 42]. Під час зниження тиску з пор кераміки виходить повітря, а натомість засмоктується розчин. Навантажену кераміку імплантують одразу або після висушування.

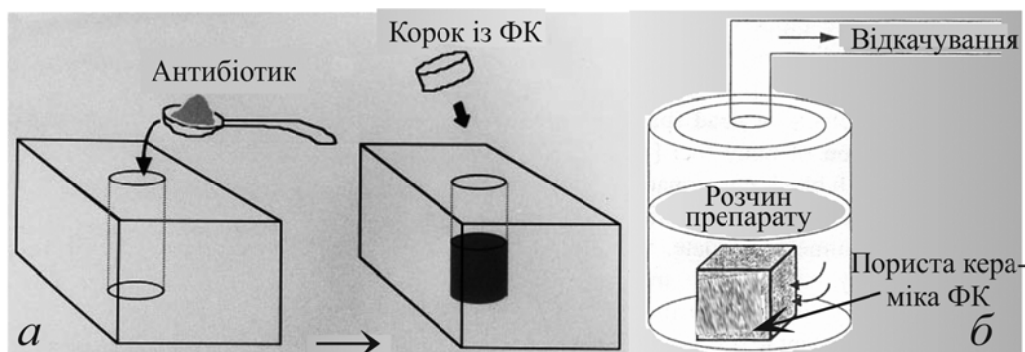


Рис. 5.16. Схеми насичення пористої кераміки ліками: а – сухий метод, б – із розчину під вакуумом. ФК – фосфат кальцію

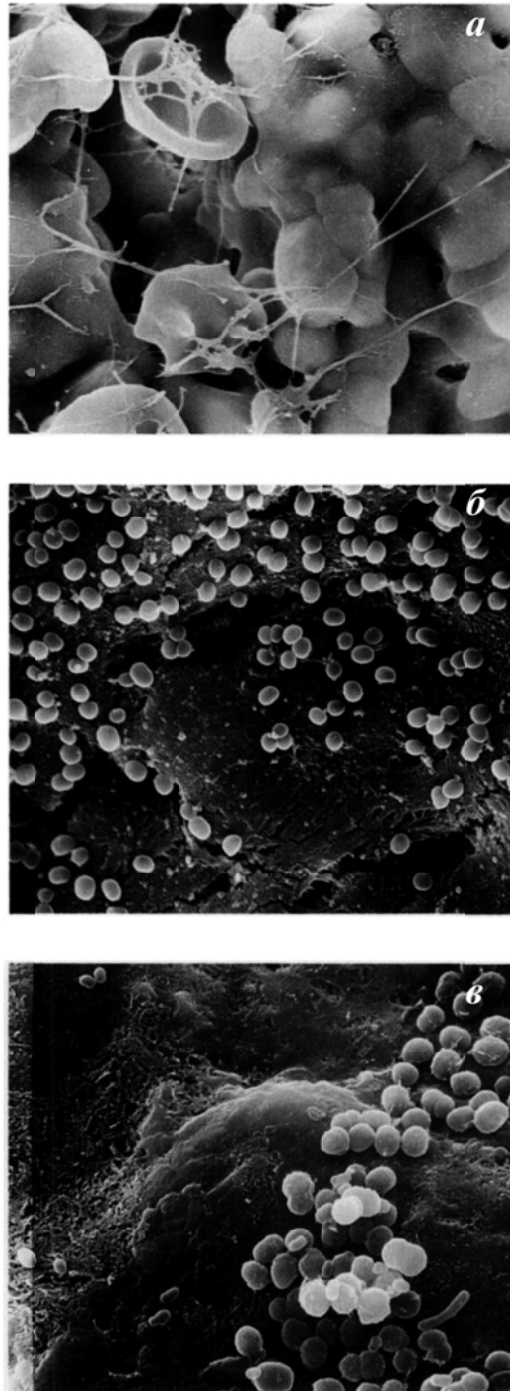


Рис. 5.17. Поверхні добутих після імплантації поблизу враженої поліомієлітом кістки
a – насиченої антибіотиком пористої гранули ГА, *б* – металічного імпланту
та *в* – кісткового цементу з антибіотиком. Маленькі округлі частинки – бактерії (стафілококи)

Як приклад розглянемо чотири протоколи (процедури) лікування поліомієліту, який нерідко розвивається після введення в кістку металічного імпланту: хірургічна обробка рани; введення в кістку поблизу осередку інфекції: гранул ГА, кісткового цементу з антибіотиком або пористих гранул ГА з антибіотиком [40]. Поверхня металічного імпланту (нержавіюча сталь), як і цементу (поліметилметакрилат, ПММК), поблизу

осередку, враженого поліомієлітом, покрита колонією бактерій (стафілококи), проте поверхня та пори ГА з антибіотиком (сульфат гентаміцину) вільна від них (рис. 5.17). Бактерицидний ефект зазначених процедур лікування виявив, що найбільш потужною є дія насиченого антибіотиком пористого ГА (рис. 5.18). Через 10 тижнів після початку лікування питома концентрація стафілококів у кістці (CFU) зменшувалася до нуля. Саме за цей час концентрація гентаміцину в кістці сягала максимальної (~ 60 мг/г через 8 днів) і поступово зменшувалася упродовж 90 днів. Такий сильний і тривалий ефект не могла забезпечити жодна з інших процедур лікування. Особливо це стосується традиційної ін'єкційної терапії. Тут найбільша концентрація була в 13 разів меншою (4.6 мг/г через 1 год після ін'єкції) та спадала до нуля вже упродовж доби (рис. 5.19).

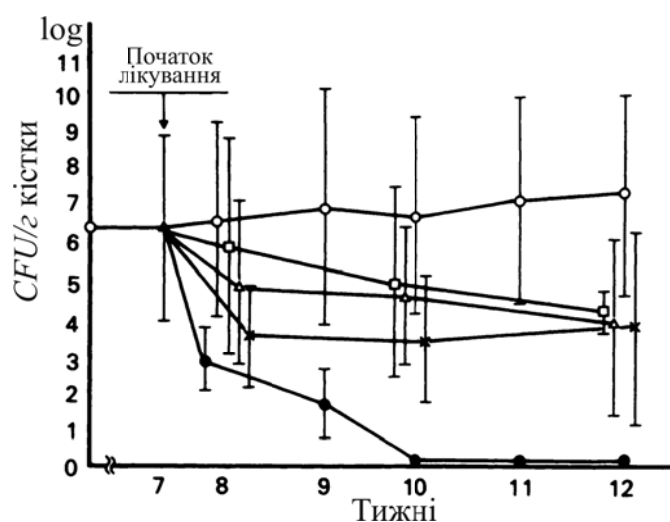


Рис. 5.18. Бактерицидний ефект чотирьох процедур лікування поліомієліту: хірургічна обробка рани (□), імплантація ГА (Δ), імплантація кісткового цементу з антибіотиком (×), імплантація пористого ГА з антибіотиком (●); без лікування (○)

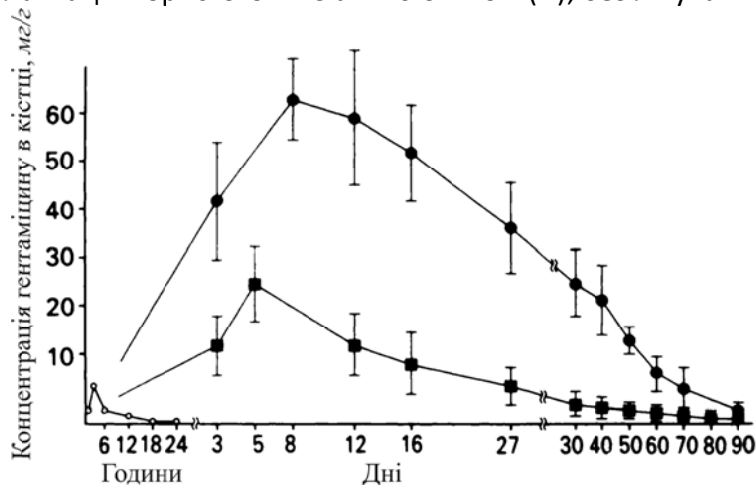


Рис. 5.19. Залежність концентрації гентаміцину в кістці під час трьох процедур лікування: імплантація пористого ГА з антибіотиком (●), імплантація кісткового цементу з антибіотиком (■), курс ін'єкцій антибіотиком (○)

Ретельно досліджено взаємозв'язки характеристик систем ліки–кераміка, зокрема залежності між ємністю навантаження, якістю та різноманітністю лікарських препаратів і інших терапевтичних агентів і природою та фазовим складом [43, 44], пористістю [45] та тонкою структурою пористості [24] кальцій-фосфатних керамік.

Особливо перспективною для доставляння ліків є пориста біфазна кераміка з ГА та β -ТКФ. Відносно швидке розчинення одного з компонентів (β -ТКФ) сприяє виділенню препарату, так що з застосуванням такої композитної кераміки з різним співвідношенням компонентів і пористістю можна регулювати тривалість і інтенсивність виділення препарату. Водночас формування нової тканини відбувається за умов попередження проникнення в неї чинників інфекції та запалювальних процесів. Окрім цього, під час введення препарату він не пошкоджується термічно, а після утворення кістково-керамічного комплексу немає потреби у видаленні носія.

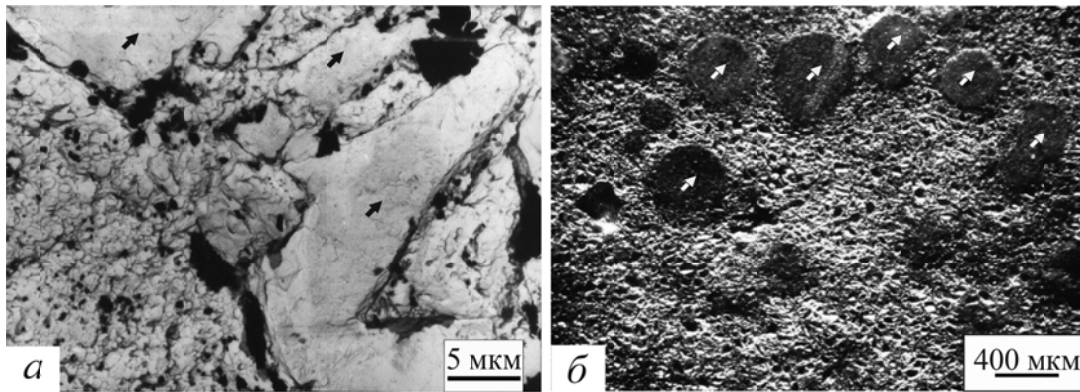


Рис. 5.20. Мікрофотографії центральних ділянок гранул ПБФК після насичення підфарбованими фізрозчином – *а* та епоксидної смоли – *б*. Стрілками показано сполучені мікропори та макропори

Із розроблених нами керамік кращим носієм для доставки ліків виявилися гранули ПБФК. Для ефективною ремінералізації вони мають оптимальне співвідношення компонентів (60 ГА/40 β -ТКФ), пористість біля 50 % із бімодальним розподілом пор. Однак пори мають бути з'єднані та виходити на поверхню (так звані «відкриті пори»), як у губчастої кістки. Нами досліджено структуру пористості для проникнення двох рідин – фізрозчину та розчину епоксидної смоли. В'язкість другого розчину набагато більша за в'язкість першого, а це важливий фактор, оскільки розчини препаратів різної природи та концентрації мають різну в'язкість. Від цього залежить як кінетика їхнього проникнення в пористу кераміку, так і виділення з неї. Застосували вакуумний метод насичення як більш ефективний. Після зниження тиску у лабораторному посуді до ~ 10 Па повне проникнення розчинів у кераміку тривало близько 15 хв для фізрозчину та

дещо довше (до 20 хв) для розчину смоли. Закінчення процесу насичення якісно оцінювали за закінченням виходу пухирців повітря у розчин із кераміки. На рис. 5.20 показано переріз центральних ділянок гранул ПБФК, насичених фізрозчином і розчином смоли. Стрілки показують заповнені рідиною канали, які з'єднують пори та виходять на поверхню [29].

Як зазначалося, після позитивних результатів апробації на тваринах [26, 30, 31], розроблену нами кераміку почали застосовувати клінічно [27–29], а перед імплантаціями її за більшістю насичували розчинами антибіотиків (гентаміцин тощо).

Література до розділу 5

- [1] Albee F.H., Morrison H.F. Studies in bone growth. *Ann. Surg.* 1920; 71:32–8.
- [2] Nery E.B., Lynch K.L., Hirthe W.M., Mueller K.H. Bioceramic implants in surgically produced infrabony defects. *J. Periodontol.* 1975; 46:328–39.
- [3] Dennisen H.W. PhD Thesis, Amsterdam, Vrije Universitet, 1979.
- [4] Aoki H., Kato K.M., Ogiso M. J. Studies on the application of apatite to dental materials. *J. Dent. Eng.* 1977; 18:86–89.
- [5] Jarcho M. Calcium phosphate ceramics as hard tissue prosthetics. *Clin. Orthop. Rel. Res.* 1981; 157:259–78.
- [6] de Groot K. Ceramics of calcium phosphates: preparation and properties: In: de Groot K., ed. *Bioceramics of Calcium Phosphates*. Boca Raton, FL: CRC Press, Inc.; 1983: 99.
- [7] Le Geros R.Z., Daculsi G., in: “CRC Handbook of Bioactive Ceramics”, edited by Yamamuro T., Hench L. and Wilson-Hench L. CRC Press, Boca Raton 1990: 17.
- [8] Daculsi G., LeGeros R.Z., Nery E., Lynch K., Kerebel B. Transformation of biphasic calcium phosphate ceramics *in vivo*: Ultrastructural and physico-chemical characterization. *J. Biomed. Mater. Res.* 1989; 23: 883–94.
- [9] Daculsi G., Passuti N., Martin S., Deudon C., LeGeros R.Z., Raheer S. Macroporous calcium phosphate ceramic for long bone surgery in humans and dogs. Clinical and histological study. *J. Biomed. Mater. Res.* 1990; 24:379–96.
- [10] Dorozhkin S.V. Biphasic, triphasic and multiphasic calcium orthophosphates. *Acta Biomaterialia* 2012; 8: 963–77.
- [11] Le Geros R.Z., Lin S., Rohanizadeh R., Mijares D., LeGeros J.P. Biphasic calcium phosphate bioceramics: preparation, properties and applications. *J. Mater Sci: Mater. Med.* 2003; 14: 201–9.
- [12] Zyman Z.Z., Tkachenko M.V., Polevodin D.V. Preparation and characterization of biphasic calcium phosphate ceramics of desired composition. *J Mater Sci: Mater. Med* 2008; 19: 2819–25.
- [13] Li Y., Weng W., Tan KC. Novel highly biodegradable biphasic tricalcium phosphates composed of α -tricalcium phosphate and β -tricalcium phosphate. *Acta Biomater.* 2007; 3:251–4.
- [14] Li Y., Weng W. In vitro dissolution behavior of biphasic tricalcium phosphate composite powders composed of α -tricalcium phosphate and β -tricalcium phosphate. *Key Eng. Mater.* 2008; 368–372: 1206–8.

- [15] Le Huec J.C., Schaefferbeke T., Clement D., Faber J., Le Rebeller A. Influence of porosity on the mechanical resistance of hydroxyapatite ceramics under compressive stress. *Biomaterials* 1995; 16: 113–8.
- [16] Kwon S.-H., Jun Y.-K., Hong S.-H., Lee I.-S., Kim H.-E. Calcium phosphate bioceramics with various porosities and dissolution rates. *J. Am. Ceram. Soc.* 2002; 85 (12): 3129–31.
- [17] Tadic D., Epple M. A thorough physicochemical characterization of 14 calcium phosphate-based bone substitution materials in comparison to natural bone. *Biomaterials* 2004; 25:987–94.
- [18] Misiak D.J., Kent J.N., Carr R.F. Soft tissue responses to hydroxylapatite particles of different shapes. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 1984; 42:150–160.
- [19] Zhang X., Chen J., Zhou J., Feng J., Li C., Chen A., Cen Y., Wang Sh. Porous hydroxyapatite granules: their synthesis, application and characterization. *Clin. Mater.* 1989; 4: 319–27.
- [20] Fabbri M., Celotti G.C., Ravaglioli A. Granulates based on calcium phosphate with controlled morphology and porosity for medical applications: physico-chemical parameters and production technique. *Biomaterials* 1994; 15: 474–7.
- [21] Liu D.M. Fabrication and characterization of porous hydroxyapatite granules. *Biomaterials* 1996; 17: 1955–7.
- [22] Paul W., Sharma C.P.. Development of porous spherical hydroxyapatite granules: application towards protein delivery. *J. Mater. Sci: Mater. Med.* 1999; 10: 383–8.
- [23] Komlev V.S., Barinov S.M., Koplík E.V. A method to fabricate porous spherical hydroxyapatite granules intended for time-controlled drug release. *Biomaterials* 2002; 23: 3449–54.
- [24] Hong M.-H., Son J.-S., Kim K.-M., Han M., Oh D.-S., Lee Y.-K. Drug-loaded porous spherical hydroxyapatite granules for bone regeneration. *J. Mater. Sci: Mater. Med.* 2011; 22:349–55.
- [25] Hsu Y.H., Turner I.G., Miles A.W. Fabrication and mechanical testing of porous calcium phosphate bioceramic granules. *J. Mater. Sci: Mater. Med.* 2007; 18:1931–37.
- [26] Zyman Z., Ivanov I., Glushko V., Dedukh N., Malyshkina S. Inorganic phase composition of remineralisation in porous CaP ceramics. *Biomaterials* 1998;19:1269–73.
- [27] Филиппенко В.А., Зыман З.З., Мезенцев В.А. Использование керамики на основе гидроксиапатита в хирургии опорно-двигательного аппарата. *Ортопед., травматол. и протезирование.* 2000; 2: 141–2.
- [28] Филиппенко В.А., Зыман З.З., Мезенцев В.А. Использование разных видов гидроксиапатитной керамики для пластики костных полостей. *Ортопед., травматол. и протезирование* 2002; 2: 61–5.
- [29] Zyman Z., Glushko V., Filippenko V., Radchenko V., Mezentsev V. Non-stoichiometric hydroxyapatite granules for orthopaedic applications. *J. Mater. Sci: Mater. Med.* 2004; 15: 551–58.
- [30] Филиппенко В.А., Дедух Н.В., Зыман З.З., Малышкина С.В., Мезенцев В.А. Клинико-экспериментальные аспекты использования бифазной кальцийфосфатной керамики для пластики костных полостей. *Проблеми остеології* 2004; 7[3–4]: 53–6.
- [31] Zyman Z., Glushko V., Dedukh N., Malyshkina S., Ashukina N. Porous calcium phosphate ceramic granules and their behaviour in differently loaded areas of skeleton. *J. Mater. Sci: Mater. Med.*, 2008; 19: 2197–205.

[32] Jarcho M., Bolen C.H., Thomas M.B., Bobick J., Kay J.F., Dorumus R.H. Hydroxylapatite synthesis and characterization in dense polycrystalline form. *J. Mater. Sci.* 1976; 11: 2027–35.

[33] Zyman Z., Ivanov I., Rokhmistrov D., Glushko V., Tkachenko N., Kijko S. Sintering peculiarities for hydroxyapatite with different degrees of crystallinity. *J. Biomed. Mater. Res.* 2001;54:256–63.

[34] Zyman Z., Rokhmistrov D., Glushko V. Structural changes in precipitates and cell model for the conversion of amorphous calcium phosphate to hydroxyapatite during the initial stage of precipitation. *J. Cryst. Growth* 2012; 353: 5–11.

[35] Zyman Z., Ivanov I., Glushko V. Possibilities for strengthening hydroxyapatite ceramics. *J. Biomed. Mater. Res.* 1999; 46: 73–9.

[36] Ruys A.J., Wei M., Sorrell C.C., Dickson M.R., Brandwood A., Milthorpe B.K. Sintering effects on the strength of hydroxyapatite. *Biomaterials* 1995; 16: 409–15.

[37] Toth J.M., Hirthe W.M., Hubbard W.G., Brantley W.A., Lynch K.L. Determination of the ratio of HA/TCP mixtures by X-ray diffraction. *J. Appl. Biomaterials* 1991; 2:37–40.

[38] Zyman Z., Zoltan, Rokhmistrov V., Dmytro, Loza I., Kateryna. Determination of the Ca/P ratio in calcium phosphates during the precipitation of hydroxyapatite using X-ray diffractometry. *Proces. Applicat. Ceramics* 2013; 7 (2):93–5.

[39] Shinto Y., Uchida A., Kokusuz F., Araki N., Ono K. Calcium hydroxyapatite ceramic used as a delivery system for antibiotics. *J. Bone Joint. Surg. [Br]* 1992; 74-B: 600–4.

[40] Korkusuz F., Uchida A., Inoue K., Shinto Y., Araki N., Ono K. Experimental implant-related osteomyelitis treated by antibiotic-calcium hydroxyapatite ceramic composites. *J. Bone Joint. Surg. (Br)* 1993; 1:111–4.

[41] Yamashita Y., Uchida A., Yamakawa T., Shinto Y., Araki N., Kato K. Treatment of chronic osteomyelitis using calcium hydroxyapatite ceramic implants with antibiotic. *Intern. Orthop.* 1998; 22: 247–51.

[42] Itokazu M., Esaki M., Yamamoto K., Tanemori T., Kasai T. Local drug delivery system using ceramics: vacuum method for impregnating a chemotherapeutic agent into a porous hydroxyapatite block. *J. Mater. Sci. Mater. Med.* 1999; 10: 249–52.

[43] Gautier H., Guicheux J., Grimandi G., Faivre-Chauvet A., Daculsi G., Merle C. In vitro influence of apatite-granule-specific area on human growth hormone loading and release. *J. Biomed. Mater. Res.* 1998; 40:605–13.

[44] Alam Md. Imranul, Asahina Izumi, Ohmamiuda Kohichi, Enomoto Shoji. Comparative study of biphasic calcium phosphate ceramic impregnated with rhBMP-2 as bone substitutes. *J. Biomed. Mater. Res.* 2001; 54:129–38.

[45] Krajewski A., Ravaglioly A., Roncary E., Pinasco P., Montanari L. Porous ceramic bodies for drug delivery. *J. Mater. Sci. Mater. Med.* 2000; 12:763–71.

Розділ 6

ІОННІ ЗАМІЩЕННЯ У ФОСФАТАХ КАЛЬЦІЮ

6.1. Ізоморфні заміщення

Як зазначалося раніше (розділ 1.1), іонні заміщення у кристалічній ґратці ФК відбуваються часто. Висока стабільність, як і різновиди, ФК насамперед пов'язані з можливими катіонними та аніонними заміщеннями в апатиті. Так, ГА є іонно-заміщеною сполукою в апатиті загальної формули $M_{10}(XO_4)_6Y_2$, в якій М – зазвичай двовалентний катіон, як-от Ca^{2+} , Sr^{2+} , Ba^{2+} , Cd^{2+} , Pb^{2+} або одновалентний чи тривалентний катіон – Na^+ , K^+ , Al^{3+} , Fe^{3+} ; XO_4 – аніони PO_4^{3-} , VO_4^{3-} , AsO_4^{3-} або CO_3^{2-} , SiO_4^{4-} , SO_4^{2-} ; Y – одновалентний аніон OH^- , F^- , Cl^- , Br^- . Катіонні заміщення виявлено в усьому інтервалі складів (Sr^{2+} , Cd^{2+} чи Pb^{2+}) та в обмеженому інтервалі концентрацій для менших іонів (Zn^{2+} , Mg^{2+}).

Якщо іонні заміщення відбуваються без руйнування кристалічної ґратки, як-от зазначені для родини апатитів, то їх називають *ізоморфними*. Вони бувають *ізоіонними* та *гетероіонними*. Якщо між кристалом і рідиною, в якій він знаходиться, протікає взаємний обмін однаковими іонами (внаслідок процесів розчинення та адсорбції), і хімічний склад обох фаз не змінюється, то це – ізоіонні заміщення. У випадку гетероіонних заміщень іон твердої фази замінюється стороннім іоном із рідини, і склад фаз змінюється.

Характерною рисою ГА є можливість обох типів заміщень у ньому насамперед за умови однакового заряду та близьких розмірів іонів. Легко утворюються апатити з двозарядними іонами Ca^{2+} (0.099), Ba^{2+} (0.113), Pb^{2+} (0.135), Cd^{2+} (0.097) та розмірами приблизно 0.1 нм (точні значення у нм указано в дужках). Подібно для аніонів однакового заряду поширеними є заміщення OH^- (0.168) на F^- (0.132), Cl^- (0.181) та Br^- (0.216), а також PO_4^{3-} (0.110) на AsO_4^{3-} (0.118) та VO_4^{3-} (0.122) (іонні радіуси в дужках у нм). Гетероіонні заміщення різнозарядними та різного розміру іонами також можливі. У цьому випадку компенсація валентності відбувається за рахунок утворення вакансії та/чи упродовження додаткового іона [1].

Питання, пов'язані з ізоіонними заміщеннями, детально розглянуто раніше, переважно в розділі 2, в якому обговорюється утворення синтетичних ФК із водних розчинів. Надалі йтиметься про гетероіонні заміщення в апатитах.

6.2. Гетероіонні заміщення

Із численних гетероіонних заміщень у ФК розглянемо переважно такі, що мають біологічне значення. Передусім це іони Na^+ , Mg^{2+} , CO_3^{2-} , Cl^- , які присутні у твердих тканинах від десятих до декількох масових відсотків (таблиця 1.5). Прецизійні дослідження виявили також значну кількість інших сторонніх іонів, а саме: Sr^{2+} ($\sim 10^{-2}$ мас.%), Zn^{2+} (39–263 ppm), Ba^{2+} (~ 130 ppm), Fe^{3+} (93–118 ppm), Al^{3+} (69–86 ppm), Si^{4+} (0–500 ppm), Ag^+ (0.6–2 ppm) тощо [2–6]. У науковій літературі зустрічається навіть напівжартівлива фраза, що у твердих тканинах можна знайти сліди елементів чи не половини періодичної таблиці [7]. Хоча концентрація цих іонів вельми мала (1 ppm = одна мільйонна частина, млн^{-1}), нехтувати ними не можна, оскільки вони можуть відігравати стрижневу роль у численних біохімічних реакціях, пов'язаних із метаболізмом твердих тканин.

Розглянемо гетероіонні заміщення, які мають найбільшу біологічну вагомість [1, 8–10].

6.2.1. Катіонні заміщення

Заміщення Ca^{2+} на Mg^{2+}

Магній є четвертим найбільш поширеним іоном у твердих тканинах після Ca^{2+} , PO_4^{3-} і OH^- ; його вміст 0.44 мас.% в емалі, 1.23 мас.% у дентині та 0.72 мас.% у кістці дорослої людини (табл. 1.5). У біологічному апатиті він більший на початковій стадії процесу кальцинування і надалі зменшується з його розвитком. Іони магнію відіграють ключову роль у метаболізмі кістки, бо впливають на активність остеобластів, тобто на її ріст.

Іони магнію пригнічують зародження та ріст апатиту, що пояснює обмежену концентрацію магнію в ньому. Їх пов'язують із розвитком зубного карієсу, сечових каменів (calculi) і мінералізацією кістки. Помірна дієта є магній-дефіцитною, що спричиняється до остеопорозу, зменшення активності остеобластів і остеокластів із гальмуванням росту кістки, а також її крихкості.

Роботи 1990-х років були, зокрема, направлені на синтез магній-заміщеного ГА з можливо найбільшим вмістом магнію. Синтез переважно здійснювали методом осадження за різних умов, хоча застосовували й більш складні методи (розділи 3.1–3.3). Найбільший вміст магнію в осадах апатиту за методами осадження не перевищував 1 мас.%. Деяко більший вміст магнію в апатиті, одержаному іншими способами, пов'язують з його присутністю в домішковій аморфній фазі або адсорбцією на поверхні апатиту.

У кристалічній гратці магній заміщує іони в позиції CaII (розділ 1.1). Це пояснюють меншими відстанями кальцій–кисень і менш жорсткою координацією аніона для позиції CaII порівняно з позицією CaI. Менший іонний радіус магнію (0.069 нм) від значення для кальцію (0.099 нм) спричиняє зменшення обох сталих гратки a та c . Спотворення у гратці та зменшення розміру зерна, спричинені гальмуванням кристалізації внаслідок присутності магнію, призводять до збільшення розчинності та зменшення термічної стабільності апатиту зі збільшенням ступеня заміщення. Магній-заміщений ГА під час відпалу перетворюється в магній-заміщений β -ТКФ (β -Ca_{3-x}Mg_x(PO₄)₂). До того ж, це заміщення стабілізує β -ТКФ, збільшуючи температуру його конверсії в α -ТКФ понад 1125 °С. Внаслідок утворюються біфазні кераміки ГА + β -MgТКФ, які є покращеними біоматеріалами порівняно зі звичайними БФК (розділ 5.3).

Заміщені структури набагато більш гідратовані проти ГА. На їхній поверхні адсорбуються як іонні компоненти, так і полімолекулярні шари води.

Магній-заміщений ГА має вищу температуру спікання, ніж незаміщений ГА. Одержано більшу загальну усадку, однак меншу кінцеву щільність через більшу кінцеву пористість, яка розвинулася за вмісту магнію.

Збільшення вмісту магнію спричинило зменшення компресійної міцності та твердості керамік до концентрації 1.8 мас.% і збільшення ударної в'язкості до 0.5 мас.%, тобто до значення, близького до вмісту магнію у природній кістці. Ці результати пояснюють сумісною дією зменшення середнього розміру зерна, збільшення мікропористості та формуванням слабкої міжкристалічної межі.

Магній-заміщені апатити мають поліпшені біологічні властивості. Так, імплантація гранул із такого матеріалу (5.7 ат.% Mg) у дефект стегнової кістки кроля зумовила кращу остеопровідність і ресорбцію порівняно зі стехіометричними гранулами ГА відповідно до більшої розчинності магній-заміщеного ГА. Також покращену біосумісність показали магній-заміщені покриття ГА на титанових підкладках завдяки малим розмірам зерен і більшій питомій поверхні (за концентрацій магнію 2 мас.%).

Отже, шляхом іонного заміщення магнієм якоюсь мірою задають механічні та біологічні властивості кальцій-фосфатних біоматеріалів.

Заміщення Ca²⁺ на Sr²⁺

Стронцій знайдено у твердих тканинах на рівні слідів (0.008–0.01%), причому молода кістка мала більший його вміст, ніж стара. Заміщення Ca²⁺ → Sr²⁺ вважають одним із найбільш важливих у біологічному відношенні. Роботи в цьому напрямі розпочалися в 1960-х роках із метою вияв-

лення впливу на метаболізм кістки абсорбованого β -радіоактивного ізотопу ^{90}Sr , який утворюється під час атомних вибухів. Період напіврозпаду цього ізотопу приблизно 28,5 років, так що навіть присутність його слідів у скелеті людини може бути фатальною. Дослідження процесу заміщення передбачали також розроблення ефективного способу виведення накопиченого стронцію з організму.

У ранніх роботах [1] старіння (залежність від часу заміщення) переважно вивчали з використанням β -активного ізотопу ^{89}Sr . Його вводили у водному розчині під час осадження синтетичного ГА. Іони стронцію, адсорбовані на частинках ГА різної дисперсності, дифундували в об'єм частинок, що обумовлювало їхню перекристалізацію в рівноважний ГА. Ці процеси визначали міру заміщення. Ступінь утримання ізотопів ^{83}Sr і ^{89}Sr у стегновій кістці пацієнтів виявився обернено-пропорційним вмісту кальцію в їхній дієті. Дефіцитна за вітаміном Д дієта також спричиняла зменшення утриманого радіоактивного стронцію. Аналіз зубів людей двох вікових груп показав, що вміст ізотопу ^{90}Sr був вищим у молодшої вікової групи 15–25 років, аніж у старшої 25–55 років. Значним виявився вплив вмісту стронцію у харчуванні на мінералізацію кістки та його вміст і утримання в ній. У дієті з високим вмістом стронцію спостерігали послаблення мінералізаційних процесів і посилення заміщення кальцію стронцієм.

Результати пізніших робіт дозволили досить повно охарактеризувати стронцій-заміщений кальцієвий апатит [8–10]. Іони кальцію можуть бути повністю заміщені іонами стронцію завдяки подібності їхніх властивостей і іонних радіусів (0.099 нм для Ca^{2+} і 0.112 нм для Sr^{2+}). У ґратці ГА стронцій посідає обидві кальцієві позиції CaI і CaII, однак за малих уведених концентрацій (1.0–3.5 ат.%) займає позиції CaI, а за більших – перевагу мають позиції CaII. Зі збільшенням вмісту стронцію лінійно збільшуються сталі ґратки a та c , а також зменшуються розмір кристаліків і кристалічність. За малого вмісту стронцію (0.3 мол.% та 1.5 мол.%) його присутність не впливала на термічне розкладання ГА, а за більшого вмісту (4 мол.%) спостерігали утворення β -ТКФ після кальцинування при 900 °С, і цей процес посилювався за збільшення концентрацій Sr^{2+} (аж до 8 мол.%). Заміщення впливає на механічні характеристики апатиту. Так, заміщений ГА (вміст Sr 1.15 мол.%) мав компресійну міцність 4.52 ± 1.40 МПа, що є в межах значень для природної кістки. Спостерігали також незначне збільшення твердості (за Вікерсом) від 5.2 (ГА) до 5.5 ГПа для заміщеного апатиту (вміст Sr 8 мол.%).

Заміщення $\text{Sr}^{2+} \rightarrow \text{Ca}^{2+}$ може мати не тільки негативні наслідки (як для ^{90}Sr), але й позитивні. Завдяки дестабілізації структури через дещо більший розмір іона стронцію, заміщений апатит має більшу розчинність, що покращує його біосумісність і біоактивність і сприяє остеointegraційному

процесу. Стронцій-заміщений ГА стимулює розмноження остеобластів і зменшує число та активність остеокластів. Поведінка клітин залежить від допованої концентрації Sr^{2+} : у межах 3–7 ат.% сильно стимулюється активність і розділення (differentiation) остеобластів, а за 1 ат.% суттєво пригнічується розповсюдження остеокластів. Збільшується також міцність зв'язку за застосування кісткового цементу на основі заміщеного ГА порівняно з цементом на основі ПММК (3.36 ± 1.84 проти 1.23 ± 0.73 МПа), при цьому спостерігали утворення на його поверхні нової кістки порівняно з капсулюванням ПММК цементу.

Стронцій як ренелат (ranelate) стронцію часто призначається для лікування остеопорозу, оскільки ця сполука збільшує розмноження та активність остеобластів і зменшує розділення остеокластів *in vitro*. Знайдено також, що ренелат стронцію сприяє формуванню кістки та зменшує її ресорбцію *in vivo*. До того ж, ця сполука проявила антибактеріальний ефект. За клінічного випробування, кращими були у хворих за лікування переломів ренелатом стронцію, аніж placebo. У перших після 36 місяців лікування стронцієвим препаратом виявилось також, що щільність кістки збільшилася на 14.4 % у поясних хребцях (lumbar spine) і на 8.3 % у стегновій шийці (femoral neck).

Грунтуючись на одержаних результатах, вважають, що стронцієві апатити та окремі його сполуки можуть розглядатися як перспективні матеріали для лікування дефектів у остеопорозних кістках.

Заміщення Ca^{2+} на Ba^{2+}

Аналогічно до стронцію, β -активний ізотоп ^{140}Ba утворюється під час атомного вибуху і також може акумулюватися у людському скелеті. Відносно короткий період розпаду – 12.8 дня – робить спричинене ним радіаційне пошкодження меншим, аніж ізотопом ^{90}Sr . Однак, всупереч нерадіаційним ізотопам стронцію, неактивні іони барію токсичні, так що вивчення заміщення ними кальцію в апатиті є актуальною проблемою з точки зору їхнього виведення із ґратки.

Методом радіоактивних індикаторів виявлено, що поглинання стабільного ^{133}Ba людською кісткою є більшим порівняно з іонами ^{47}Ca та ^{83}Sr . Сліди Zn^{2+} у реакційному розчині збільшували поглинання ^{83}Sr та ^{133}Ba . Це пояснюють тим, що іони Zn^{2+} деформують поверхню апатиту і цим сприяють заміщенню Ca^{2+} більшими лужно-земельними іонами.

Ступінь заміщення $\text{Ba}^{2+} \rightarrow \text{Ca}^{2+}$ вивчали як за осадження з водного розчину, так і твердофазної реакції за різних температур. Продукти твердофазної реакції при 1200 °С були твердими розчинами з інтервалом концентрацій барію 60–100 %.

Заміщення Ca^{2+} на Pb^{2+}

Отруєння свинцем, знане як «плюмбизм», є наслідком вдихання парів свинцю або його абсорбції через шкіру. Вважають, що задіяним механізмом є ізоморфне заміщення Ca^{2+} іонами Pb^{2+} у кістці з утворенням твердих розчинів ГА та свинцевого ГА. Такі утворення можливі у всьому інтервалі концентрацій за співсаджень у водних розчинах.

Відомим прикладом свинцевого отруєння є дія так званого мексиканського покриття гончарних виробів, що є важкою проблемою в цьому виробництві.

Заміщення Ca^{2+} на Zn^{2+}

Хоча присутній у твердих тканинах на рівні слідів цинк є вельми необхідним для життя. Він діє як співфактор для численних ензимів (enzymes), включно до задіяних у реплікації ДНК, РНК і синтезі протеїнів. Цинк є також важливим елементом для нормального росту та розвитку скелетної системи, а його нестачу пов'язують зі зменшенням щільності кістки. Він подавляє диференціацію остеокластів і активізує остеобласти, що сприяє росту кістки. До того ж вважають, що цинк впливає на формування морфології та кристалічності біологічного апатиту.

Іони цинку є найбільш дієвими серед металічних іонів у пригнічуванні росту кристалів ГА. Вони можуть у значній кількості упродовжуватися у ґратку ГА під час прямого синтезу за «слабких» умов. Заміщення Ca^{2+} відбувається до приблизно 20 ат.%, оскільки кристалічна ґратка не витримує більших концентрацій цинку. Сталі ґратки зменшуються до концентрації 10 ат.%, що узгоджується з меншим іонним радіусом Zn^{2+} (0.075 нм) порівняно з властивим для Ca^{2+} (0.099 нм). Точне визначення сталих за більших концентрацій важке, оскільки при цьому прогресує розширення дифракційних максимумів унаслідок зменшення розміру зерен і/або збільшення напруження в них. Хімічний аналіз показує, що обидва відношення Ca/P і $(Ca + Zn)/P$ зменшуються зі збільшенням вмісту цинку, тобто стехіометрія порушується. Погіршення кристалічності проявляється також у морфології: кристали апатиту мають геометрично-правильні форми, а цинк-заміщені – неправильні та утворюють агрегати зі збільшенням концентрації цинку.

Частинки ГА, що містять цинк, одержано також способом іонного обміну у водних розчинах. За умови збільшення концентрації цинку в розчині його вміст у ГА доведено до 2.7 ат.% через 24 год. Апатит із вмістом цинку одержано також гідролізом цинк-містких порошоків α -ТКФ. Вихідний матеріал був продуктом високотемпературного твердофазного синте-

зу. За умови його проведення при 1450 °С вміст цинку в α -ТКФ сягав 1.26 мас.%. Його витримка у воді упродовж 12 год призвела до перетворення α -ТКФ у ГА за майже повного переходу цинку в цю гідролізну структуру.

Заміщення Ca^{2+} на Mn^{2+}

Іони марганцю, які присутні в організмі, впливають на перебудову кістки, а їхній дефіцит призводить до зменшення синтезу органічної матриці та уповільнення ендохонального остеогенезу. Вони також пов'язані з активацією рецепторів, які узгоджують клітинні реакції, зокрема їхню адгезію.

ГА, заміщений малою кількістю Mn^{2+} (до 2 мас.%), зазвичай отримують осадженням із водних розчинів.

Оскільки Mn^{2+} заміщує Ca^{2+} у ґратці ГА, він значно впливає на термічну стабільність заміщеної сполуки (іонний радіус Mn^{2+} 0.090 нм менший від значення 0.099 нм для Ca^{2+}); вона повністю перетворюється в β -ТКФ після відпалу при 1100 °С. Сталі ґратки утвореного β -ТКФ зменшуються зі збільшенням вмісту Mn^{2+} . Морфологія апатитів, заміщених марганцем, значно залежить від концентрації Mn^{2+} . Для зразків із двома домішковими іонами Mn^{2+} і CO_3^{2-} за відносно малих концентрацій Mn^{2+} (0.73 мас.%) та високих для CO_3^{2-} (3.6 мас.%) утворюються великі пластинки та ниткоподібні кристали, а за більших концентрацій Mn^{2+} (1.23 мас.%) та менших значень CO_3^{2-} (2.1 мас.%) – тільки малі ниткоподібні кристали.

Заміщення марганцем негативно впливає на біоактивність ГА, оскільки на ньому зменшується осадження апатитового шару у розчині, що симулює тілесну рідину. Однак заміщені апатити не є токсичними до остеобластів. А карбонізовані та доповані марганцем покриття ГА на титані сприяють диференціації та розмноженню людських остеобластів і активації метаболізму.

Розглянуті заміщення відбувалися іонами, які були меншими за іони кальцію, однак мали такий же заряд. Розглянемо приклади катіонних заміщень іонами, які мають менший і більший заряд, аніж Ca^{2+} .

Заміщення Ca^{2+} іонами K^+ і Na^+

Іони калію здатні впливати на процес біомінералізації та зародження мінералу апатиту. Іони натрію присутні у помітних кількостях (0.1–1.0 мас.%) у природній кістці та мінералі зубів і пов'язані з процесами адгезії клітин, метаболізму та ресорбції твердих тканин.

Калій-заміщений ГА зазвичай одержують шляхом тривалої витримки ГА в розчинах K_2CO_3 чи KCl (до 8 тижнів).

Натрій-заміщений ГА переважно синтезують у відносно низькотемпературному процесі з формуванням однофазного апатиту. За високих температур (щодо процесу) синтез дає двофазні матеріали; так, двофазну суміш ГА- β -ТКФ, що містить іони Na^+ , синтезовано осадженням за $90^\circ C$.

Заміщення Ca^{2+} іонами K^+ переважно не призводить до значних структурних змін. Проте виявлено зменшення сталої a та нерегулярні зміни сталої c . Їх пов'язують із утворенням вакансій у гідроксильному каналі ґратки внаслідок заміщення одновалентним іоном K^+ (іонний радіус 0.133 нм) двовалентного іона Ca^{2+} (іонний радіус 0.099 нм), що спричиняло зменшення радіуса каналу, а значить, і сталої a . Більшість іонів K^+ заміщують кальцій у позиції CaI. Навіть у випадку потрапляння K^+ у позиції CaII, внаслідок більшого іонного радіуса K^+ , відбувається його зворотний перехід: 83 % K^+ знаходиться у позиції CaI і тільки 17 % – у позиції CaII. Таке заміщення призводить до посилення термічної стабільності матеріалу – аж до $1300^\circ C$. Це дозволяє спікати калій-заміщені апатити за високих температур без їхнього розкладання та виготовляти пористі та/або гранульовані біоматеріали для кісткової хірургії.

На відміну від іонів K^+ , заміщення іонами Na^+ відбувається в позиціях CaII. Наслідком є незначне збільшення сталої c , а значить, об'єму комірки щодо значень для ГА. При цьому кристалічна структура зберігається завдяки введенню вакансії або, частіше, співзаміщенню іншими (додатковими) аніонами та катіонами.

Показано також, що заміщення Na^+ у ГА збільшує термічну стабільність β -ТКФ, утвореного після термічного розкладання ГА, і зсуває температуру його переходу в α -ТКФ до $1200^\circ C$.

Заміщення Ca^{2+} іонами Ag^+

Срібло розглядають як сильний антибактеріальний агент. Виявлено його бактерицидну дію на низку стафілококів, бактерій, вірусів і грибків. Серед усіх антибактеріальних металів срібло має найбільшу ефективність за наднизьких концентрацій, і мікроорганізми не можуть виробити імунітету проти нього. Срібло запобігає інфекціям ротової порожнини. Цілющу дію має срібло при лікуванні опікових ран тощо. Механізм дії срібла на мікробні клітини до кінця не в'яснено, однак його вбачають у стані срібла. У випадку іонів срібла, цей механізм пов'язують із утворенням зв'язків між Ag^+ і деякими групами протеїнів, що призводить до дезактивації протеїнів у мембрані клітини та цитоплазмі. Окрім цього, іони Ag^+ реагують із молекулами ДНК, що має наслідком утворення реактивних частинок

кисню (РЧК), які незворотно пошкоджують бактерію, і вона гине. Щодо срібла у формі наночастинок, то головним механізмом активності вважають індукцію утворення РЧК; взаємодія між РЧК і стінкою клітини та стінкою мембрани бактерії призводить до їхнього руйнування, виділення вмісту клітини та її смерті (рис. 6.1) [11]. Вважають, що подібною є й бактерицидна дія іонів цинку Zn^{2+} . У зв'язку з цим під час пластики кісткових травм, в яких ймовірність інфекції надто висока, доцільно застосовувати срібло-заміщений ГА.

ГА, заміщений сріблом, синтезовано в інтервалі концентрацій 0.1–10 мас.%. Ці матеріали одержано переважно методом осадження з розчинів, проте застосовано й інші способи та методи (золь-гель, твердофазний, мікрохвильовий, спів-розпилення тощо). Оскільки іонний радіус срібла (0.128 нм) більший за такий у кальцію (0.099 нм), спостері-

гали збільшення сталої ґратки a у заміщеному апатиті. Це пояснюють переважним заміщенням кальцію в позиціях CaI. Осаджені кристали були ниткоподібною форми та мали нанорозміри (довжина 60–70 нм, товщина 15–20 нм).

Заміщення сріблом збільшувало розчинність апатиту та зменшувало його термічну стабільність. Так, за концентрації срібла до 4 ат.% апатит був стабільним до 700 °С, за більших – ще до менших температур. Апатит із вмістом срібла 1.5 мас.% був стабільним до 650 °С, а його поверхневий контактний кут (змочування) зменшувався. Цю підвищену гідрофільність пояснюють зарядовим дисбалансом у апатиті.

Заміщення Ca^{2+} іонами Fe^{2+}/Fe^{3+}

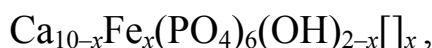
Дослідження залізо-містких покриттів на зубах тварин виявили, що навіть за малих концентрацій іони заліза мають тенденцію осаджуватися як тонкі кислотостійкі покриття із гелю та кристалів водних окислів залі-

за. Повідомляли також, що сполуки заліза сприяють зародженню апатитів, адсорбуючи зі слини іони кальцію та фосфату, що допомагає відновленню мінералів, розчинених кислотними фазами у процесі карієсу.

До того ж, відомі магнітні властивості заліза дозволяють застосовувати його для низки біомедичних потреб.

Fe^{2+} -заміщені апатити зазвичай одержують співосадженням у водних розчинах із різною концентрацією Fe^{2+} . Fe^{3+} -заміщені апатити синтезували у мікрохвильовому процесі.

Присутність іонів Fe^{3+} із меншим іонним радіусом порівняно до Ca^{2+} спричиняє збільшення сталої a та зменшення параметра c . Зі збільшенням концентрації іонів Fe^{3+} у позиціях кальцію для компенсації заряду утворюються вакансії відповідно до формули



в якій $[\]$ – вакансія, а x – вміст заліза. Дещо видовжуються частинки заміщеного апатиту порівняно з частинками ГА. Зменшується кристалічність матеріалів і виникають суперпарамагнітні властивості за концентрацій 10–50 % Fe^{2+} та слабкий феромагнітний ефект за концентрації 30 мас.% Fe^{2+} .

Порошки ГА, заміщеного іонами Fe^{2+} , виявилися біосумісними в досліджах *in vitro* з остеобластами. ГА, заміщений іонами Fe^{3+} , показав кращі, порівняно з ГА, адсорбційні властивості щодо біологічних молекул. Однак імовірно, що найбільше значення мають Fe-заміщені апатити у зв'язку з їхніми магнітними властивостями. Передусім у такому важливому застосуванні, як гіпертермічна терапія (гіпертермія) раку. Наприклад, суміш частинок Fe-заміщеного ГА з буферним фосфатним розчином було введено *in vivo* навколо ділянки ракових клітин. Значне зменшення об'єму ракової пухлини досягнуто після 2-тижневої гіпертермії завдяки прикладеному магнітному полю.

6.2.2. Аніонні заміщення

Заміщення PO_4^{3-} і OH^- на CO_3^{2-}

Основним аніонним замісником у біоapatиті є карбонатні іони CO_3^{2-} . У структурі апатиту ці іони можуть заміщувати гідроксильні групи OH^- (А-тип заміщення) та фосфатні групи PO_4^{3-} (В-тип заміщення). У біоapatиті домінує В-тип заміщення. Карбонатні апатити В-типу характеризуються такими властивостями порівняно до ГА: зменшується стала a та збільшується стала c , змінюються морфологія, розмір і внутрішні напру-

ження кристалів, виникає подвійне заломлення світла. Збільшується розчинність кістки завдяки слабшим зв'язкам Ca–CO₃ у порівнянні зі зв'язками Ca–PO₄. Більшу розчинність апатиту кістки проти розчинності зубної емалі пов'язують із меншими розмірами кристаликів і більшим вмістом карбонату в ній.

Карбонат-апатити синтезують різними методами, із яких найбільш поширеними є метод водного осадження для В-апатиту та високотемпературного твердофазного синтезу для А-апатиту. Як джерело карбонатних іонів використовують NaHCO₃, (NH₄)₂CO₃, CaCO₃ або розчин, насичений вуглекислим газом CO₂.

Якщо ввести карбонатні групи за більшістю методів виявилось неважко, то тільки за вельми жорстких умов можна одержати стехіометричний некарбонізований ГА. Особливо – методом водного осадження за відносно низьких температур на повітрі, оскільки атмосферний CO₂ легко абсорбується синтезованим апатитом. Водночас у синтетичному апатиті важко досягти концентрацій карбонату, властивих кістці.

Синтетичні карбонат-заміщені апатити є, мабуть, найбільш дослідженими кальцій-фосфатними біоматеріалами з початку відповідних робіт у 1960-х роках. Окрім А- та В-типів заміщень, виявили також комбінований АВ-тип заміщення.

Нестача негативного заряду через заміщення PO₄³⁻ на CO₃²⁻ компенсується двома механізмами: зменшенням позитивного заряду завдяки виходу Ca²⁺ із ґратки або заміщенням Ca²⁺ однозарядним іоном, зазвичай іоном натрію, оскільки іонні радіуси Ca²⁺ (0.099 нм) та Na⁺ (0.098 нм) вельми близькі.

Хоча за численними дослідженнями синтезується переважно В-тип апатиту, є роботи, де показано, що за малих концентрацій (< 4 мас.%) іони CO₃²⁻ розташовано в А-позиціях, а за більших – у В-позиціях. Однак точне місцезнаходження іона CO₃²⁻, як і його орієнтація щодо осі \bar{c} у гідроксильних каналах А-апатиту, є дискусійним. Немає єдиної думки і про орієнтацію карбонат-іона щодо фосфатної групи в В-апатиті. Локалізація CO₃²⁻ в АВ-апатиті є ще більш невизначеною. Проте дослідники більш-менш єдині у висновку, що тип заміщення залежить від методу синтезу. А-тип апатиту формується переважно шляхом іонного обміну або за високих температур (~1000 °С) в атмосфері CO₂ чи тривалого вимочування у насиченому карбонатному розчині. В-тип заміщення є результатом водних синтезів за низьких температур (до 100 °С). Апатит типу АВ переважно утворюється в ускладнених реакціях водного осадження за умови співзаміщення іонами натрію чи амонію.

Як уже йшлося, в апатиті типу В відбувається зменшення сталої *a* та збільшення сталої *c*. Це є наслідком того, що меншого розміру плаский

карбонатний іон заміщує більший тетраедричний фосфатний іон. У карбонат-апатиті типу А, навпаки, відбувається збільшення сталої a та зменшення сталої c , оскільки більший карбонатний іон заміщує менший лінійний іон гідроксиду.

Упровадження іонів CO_3^{2-} значно впливає на термічну стабільність ГА. За високих концентрацій спостерігали розкладання В-апатиту вже при 700°C . Проте активізується процес його спікання: зменшується температура, за якої утворюється кераміка з високими щільністю, міцністю та механічними властивостями. У А-апатиті температура спікання збільшується.

Карбонатні заміщення призводять до зміни морфології кристалів ГА. Із пластинчастих вони перетворюються у голкоподібні, а надалі в сфероїдальні за збільшення концентрації карбонату.

Карбонатні іони відіграють стрижневу роль у метаболізмі кістки, тому є значний інтерес у застосуванні карбонат-апатиту для заміщення кісткових дефектів. Порівняно до ГА, карбонат-апатити мають збільшену біоактивність завдяки більшій розчинності. Збільшується також утворення колагену людськими остеобластами на карбонат-заміщеному ГА.

Заміщення OH^- на F^-

Присутність фтору за певної концентрації вважають необхідною умовою нормального скелету та зубів. Іони фтору можуть безпосередньо впливати на кісткові клітини, індукуючи формування кістки. До того ж, фтор розглядають як важливий терапевтичний агент, зокрема його широко та успішно застосовують для лікування остеопорозу.

Фтор-заміщені апатити синтезують кількома «мокрими» методами (пряме осадження, золь-гель процес, гідроліз, просочування тощо), а також механохімічним і твердофазним.

Упровадження іонів F^- відбувається легко навіть за кімнатної чи фізіологічної температури замість іонів OH^- у так званому аніонному (гідроксильному) каналі (розділ 1.1). Вони займають позиції на висотах $Z = \frac{1}{4}$ та $\frac{3}{4}$ у центрі трикутників із іонів CaII . Наслідком є скорочення елементарної комірки уздовж осі \bar{a} через менший іонний радіус фтору (0.119 нм) порівняно до його значення для OH^- (0.153 нм); стала c при цьому збільшується.

Фторування збільшує термічну стабільність апатиту; найбільшу термостабільність досягнуто за $x > 0.4$ у формулі $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_{2-x}\text{F}_x$. Збільшується кристалічність із відповідним зменшенням розчинності.

Заміщення фтором затримує термічне розкладання апатиту, чим покращуються механічні властивості кераміки (наприклад, одержано міцність

на згинання ~ 170 МПа, твердість за Віккерсом ~ 7 ГПа). До того ж, зі збільшенням ступеня заміщення OH^- зменшується температура спікання.

У порівнянні з ГА, фтор-заміщені апатити менш розчинні в кислотних розчинах і більш корозійностійкі в тілесній рідині. Вони добре сполучаються з живою тканиною та адсорбують клітини. Через меншу розчинність із них виділяється менше іонів Ca^{2+} , які гальмують їхнє розмноження. Ці матеріали сприяють процесам мінералізації та попереджують або пригнічують розвиток зубного карієсу. Вони проявляють також ефективну антибактеріальну дію. У зв'язку з підвищеною стабільністю у біологічному оточенні фтор-заміщені апатити розглядають передусім як перспективні для доставки лікарських препаратів і покриття ортопедичних і стоматологічних імплантів.

Водночас висока концентрація фтору у ґрунтових водах може спричинити дві серйозні проблеми здоров'я – стоматологічний або/та кістковий флюороз. Ці патології можуть прогресувати в два важкі захворювання, а саме остеосклероз або екзостозис. У зв'язку з цим необхідно точно визначати концентрацію іонів фтору, щоб оптимізувати біоактивність імпланту та контролювати кількість іонів фтору, яка виділилася у процесі розчинення фтор-заміщених апатитів.

Заміщення PO_4^{3-} на SiO_4^{4-}

Кремній є ще одним стрижневим елементом у процесах біомінералізації, пов'язаних із диференціюванням та розмноженням остеобластів, синтезом ними колагену, реконструкцією, розвитком остеокластів і ресорбції.

Силікат (SiO_4^{4-})-заміщені апатити (Si -ГА, $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_{6-x}\text{SiO}_x(\text{OH})_{2-x}$, $x \approx 0.05-1.38$) синтезовано низкою відомих методів, як-от осадження з розчинів, золь-гель, гідротермальний і твердофазний синтези (розділ 3). Під час синтезів як джерело кремнію використано силікати CaSiO_3 , Ca_2SiO_4 , SiO_2 тощо.

Виявлено, що в ґратку ГА можна впровадити щонайбільше 5 мас.% кремнію, що вважають достатнім для використання матеріалу, оскільки біологічний вплив кремнію починається з приблизно 1 мас.%.

За попередніми структурними дослідженнями, іони SiO_4^{4-} частково заміщують іони PO_4^{3-} . Однак останні результати показали, що за хімічного вмісту 4.6 мас.% Si тільки частина іонів кремнію упроваджена в ґратку у формі SiO_4^{4-} , а решта знаходиться за її межами як кремнієвий гель.

Заміщення PO_4^{3-} на SiO_4^{4-} не є ізоелектронним; як фактори, що компенсують заряд, запропоновано кисень, аніонні вакансії, надлишки кальцію та/чи водню. Найбільш імовірним вважають механізм утворення

вакансій у OH^- позиціях, проте відзначають, що механізм вельми залежить від умов синтезу продукту та може бути різним.

Зазвичай сталі ґратки a і c дещо збільшуються по заміщенні, оскільки іонний радіус Si^{4+} (0.042 нм) більший за властивий P^{5+} (0.035 нм).

Упровадження кремнію впливає на термічну стабільність апатиту. За умови малих концентрацій кремнію $0 < x < 1$ після відпалу при 700°C утворюється однофазний кремній-заміщений апатит; якщо ж $x > 1$ – після відпалу утворюється двофазний матеріал із ГА та α -ТКФ. Упровадження SiO_4^{4-} у ґратку гальмує ріст зерен, тобто веде до високодисперсних матеріалів, які мають підвищену розчинність. Кремній-заміщені матеріали мають гіршу спікливість, і, проти ГА, необхідні вищі температури спікання для одержання тієї ж щільності.

Заміщення підвищує біоактивність кераміки, що загалом пов'язують із активізацією остеобластів і остеокластів кремнієм, який виділяється під час розчинення матеріалу. Вважають також, що збільшення біоактивності може бути наслідком фізико-хімічної модифікації заміщеного матеріалу, а саме: змінами в хімічному складі поверхневого шару, морфології та мікроструктурі. Так, підвищена біоактивність може спричинитися збільшенням дефектності ділянок, які утворюються поблизу меж зерен.

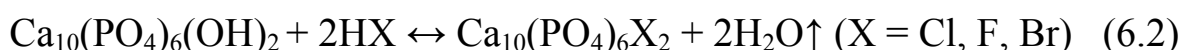
6.2.3. Типи реакцій заміщення

Високотемпературні реакції обміну

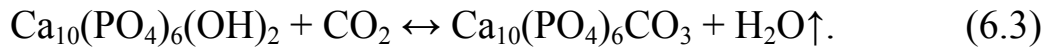
Високотемпературні реакції обміну були одними з перших для зміни хімічного складу апатитів [7]. Перші синтетичні монокристали ГА одержано шляхом відпалу монокристалу хлорапатиту в парах води за температури близько 1300°C відповідно до реакції



Подібно до цього способу, сьогодні заміщують практично будь-який аніон Y у загальній формулі апатиту $\text{Me}_{10}(\text{XO}_4)_6(Y)_2$ шляхом його високотемпературного відпалу у відповідній газовій атмосфері. Реакція (6.1) є оборотною, як і інші подібні реакції з одержання фторапатиту, бромапатиту чи карбонатапатиту (типу А з заміщенням іонів OH^- карбонат-іоном CO_3^{2-}):



та



Ці реакції неважко здійснити, оскільки вони відбуваються шляхом дифузії відповідних іонів із гексагональних стовпчиків («криничок») апатиту (наприклад, гідроксильних груп в ГА) та в них. Під час цього за температур відпалу менших за 1000 °С мікроструктура апатиту (розміри кристалів, пористість) змінюється слабо, а за більших – зазнає змін. Швидкість реакції залежить від температури, розміру іонів і кристалів і пористості вихідного матеріалу. Фторування та хлорування відбувається відносно швидко, і реакції заміщення у кристалах розміром у декілька сотень мікронів повністю закінчуються через декілька годин за 1000 °С. А карбонатизація протікає значно повільніше.

Під час високотемпературних реакцій (6.1–6.3) фосфати кальцію спікаються з утворенням іонно-заміщеної кераміки. Розглянемо цей процес більш детально. Як зазначалося (розділ 4), виготовлення кераміки складається з трьох основних стадій: одержання порошку, його формування та відпал (спікання) формовки. Щодо керамік фосфатів кальцію, то більшість робіт присвячена одержанню кераміки ГА. Аналіз великого масиву результатів натрапляє на труднощі. Після спікання продукт рідко являє собою стехіометричний ГА – це переважно оксигідрокси- чи оксиапатит (через часткову або повну втрату гідроксильних груп, розділ 4.1.1) або ГА зі спорідненими фазами ФК (якщо вихідний порошок мав відношення Са/Р менше за 1.67, розділ 5.2). До того ж, зазначені продукти нерідко містять сторонні іони, які впроваджуються випадково у зв'язку з факторами, які важко контролювати. Ці обставини мають наслідком значні відмінності в одержаних кількісних даних і не дозволяють однозначно встановити механізм спікання. Отже, більш коректно говорити про результати не щодо кераміки ГА, а для кераміки на основі ГА.

З урахуванням зазначеного, розглянемо дані про вплив деяких сторонніх іонів на спікання та характеристики керамічних матеріалів на основі ГА [12–16]. Процес ущільнення формовки зазвичай характеризують кінетикою його лінійної усадки. Такі криві з експерименту та після диференціювання для фосфатів кальцію, які спікалися в різних газових середовищах і з деякими домішками, показано на рис. 6.2 *а,б*. Формовки зроблено з порошку з однаковою питомою поверхнею $30 \text{ м}^2 \cdot \text{г}^{-1}$, що дозволяє порівнювати результати.

Процес усадки та спікання порошкового пресування загалом ділять на три стадії [12, 17]. *а* – початкова стадія, на якій між дотичними частинками формуються шийки. Це відбувається в інтервалі приблизно 400–700 °С за рахунок поверхневої дифузії в частинках (рис. 6.3). На цій стадії усадка

вельми слабка. За вихідної щільності 60–65 % (пористість пресувань зазвичай 35–40 %), в кінці першої стадії вона не перевершує 65 % від теоретичної густини ГА. \bar{b} – проміжна стадія, яку пов’язують зі зменшенням пор. Вони з’єднані та утворюють суцільну «фазу». Ця стадія є основною у спіканні та закінчується, коли пори розщеплюються (стають ізольованими).

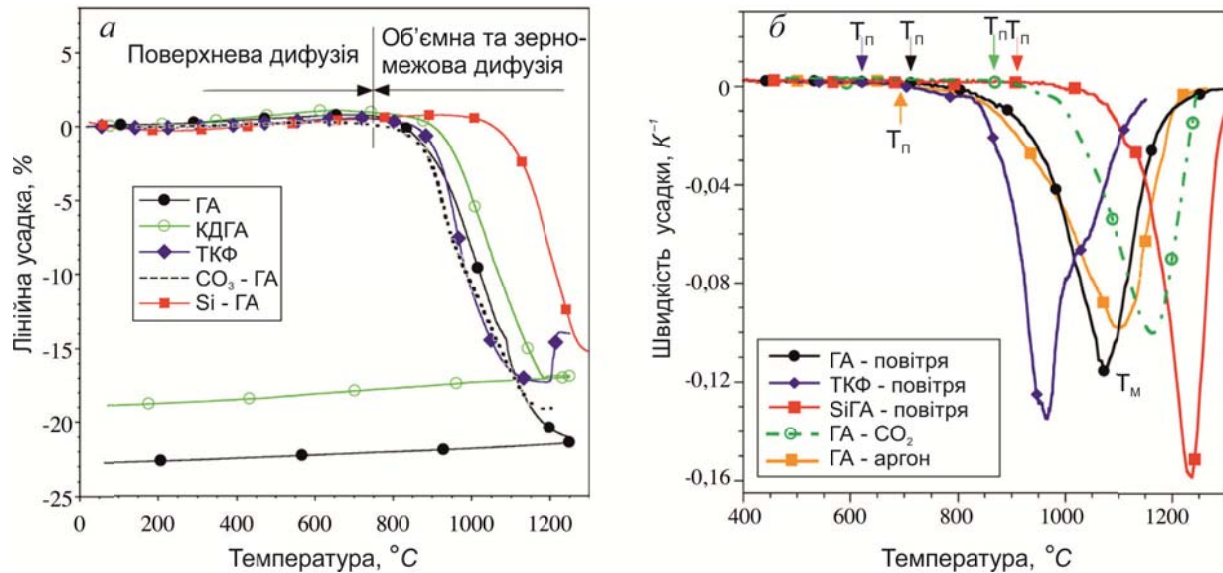


Рис. 6.2. *а* – усадка формовок із порошоків ГА ($\text{Ca/P} = 1.667$), КДГА ($\text{Ca/P} = 1.535$), ТКФ ($\text{Ca/P} = 1.50$), Si-ГА (концентрація $x_{\text{Si}} = 0.5$ мол.%) у повітрі та в атмосфері CO₂ для CO₃-ГА (В-карбонатизація, $x_{\text{CO}_3} = 0.95$ мол.%) ; *б* – диференційовані криві усадки; більшість даних із рис. 6.2 *а*

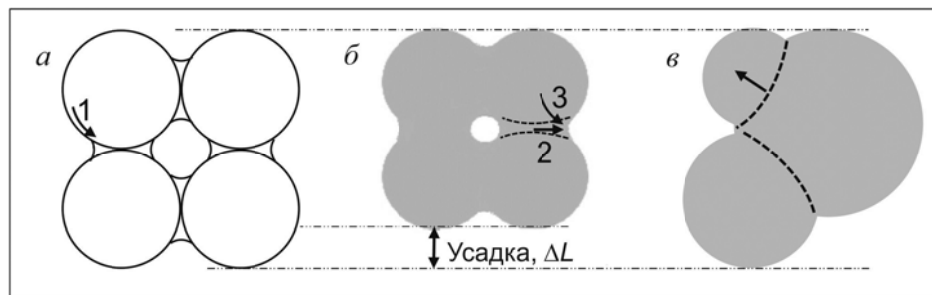


Рис. 6.3. Три стадії усадки (спікання) пресувань ГА. *а* – перша стадія, формування шийок, 1 – механізм поверхневої дифузії; *б* – друга стадія, утворення ізольованих пор, 2 та 3 – механізми об'ємної та зерномежової дифузії; *в* – третя пізня стадія, ріст зерен

Зменшення розміру утворених ізольованих пор відбувається механізмами об'ємної та зерномежової дифузії. Процес характеризується двома температурами, які можна визначити з диференційованих кривих усадки (рис. 6.2 *б*): температурою початку усадки $T_{\text{п}}$ і температурою $T_{\text{м}}$, за якої швидкість усадки (спікання) найбільша. Наприклад, для спікання пресувань ГА ці температури приблизно $T_{\text{п}} = 750$ °C і $T_{\text{м}} = 1050$ °C (рис. 6.2 *б*). У кінці другої стадії щільність пресування збільшується до приблизно

90 %. *в* – заключна стадія спікання; вона характеризується зникненням (повним «заліковуванням») ізольованих пор і утворенням безпористої кераміки з густиною, близькою до теоретичної. По досягненні щільності $\sim 95\%$ починається ріст зерен, який особливо інтенсивний у безпористому зразку за температур понад $\sim 1250\text{ }^\circ\text{C}$ (рис. 6.2 *в*). Мікроструктуру пресувань, відпалених у повітрі, після кожної стадії показано на рис. 6.4.

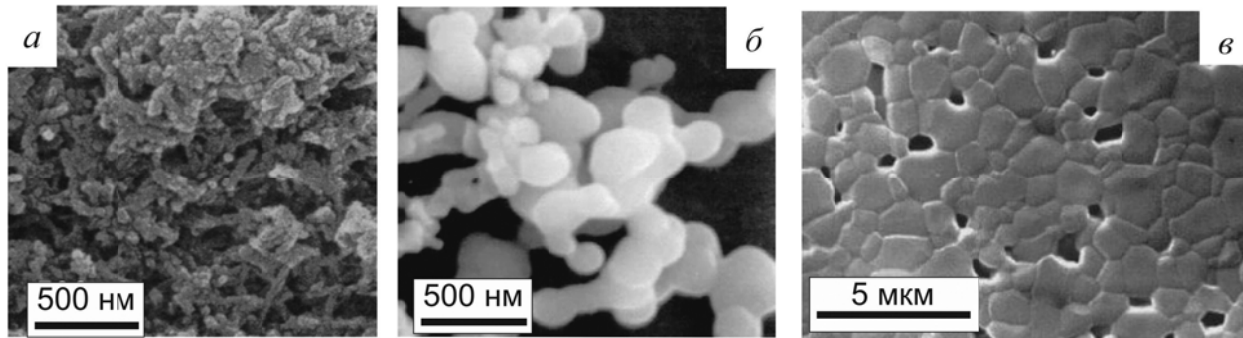
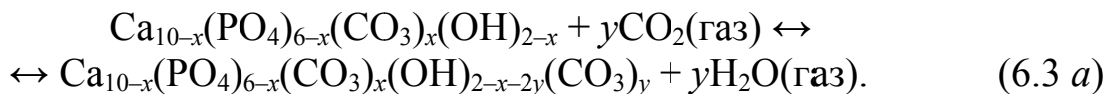


Рис. 6.4. Мікроструктура пресувань на основі ГА на трьох стадіях спікання після відпалу за *а* – $400\text{ }^\circ\text{C}$, *б* – $700\text{ }^\circ\text{C}$, *в* – $1250\text{ }^\circ\text{C}$, 30 хв

Після окреслення загальної картини спікання звернемося до впливу сторонніх іонів. Як зазначалося, у структурі ГА карбонатні групи можуть заміщувати іони OH^- , що трактують як А-заміщення $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_{2-2y}(\text{CO}_3)_y$, або PO_4^{3-} – так зване В-заміщення $\text{Ca}_{10-x}(\text{PO}_4)_{6-x}(\text{CO}_3)_x(\text{OH})_{2-x}$. Можливо також сумісне заміщення АВ-типу $(\text{CO}_3\text{-ГА}) \text{Ca}_{10-x}(\text{PO}_4)_{6-x}(\text{CO}_3)_x(\text{OH})_{2-2x-2y}(\text{CO}_3)_y$.

В-тип зазвичай утворюється в осадах ГА з водних розчинів, із яких готують відповідні порошки [18, 19]. Однак спекти кераміку ГА В-типу традиційним способом не вдається. У процесі нагрівання В-карбонати розкладаються та частково виділяються з пресування як CO_2 , починаючи з $\sim 600\text{ }^\circ\text{C}$ [20–21]. Для збереження карбонатів спікання необхідно провадити в атмосфері CO_2 [15, 19, 20, 22, 23]. Термічну стабільність ГА В-типу залежно від температури, тиску CO_2 і концентрації CO_3^{2-} (значення x у відповідній формулі) обраховано теоретично. Із одержаного взаємозв'язку (рис. 6.5) [24] випливає, що в атмосфері CO_2 за тиску 1 бар ($10^5\text{ Па} \approx 750\text{ ммHg}$) ГА В-типу за концентрації $x = 0.4\text{ мол.}\%$ буде стабільним до $1100\text{ }^\circ\text{C}$ і тільки до $800\text{ }^\circ\text{C}$ за спікання у повітрі (парціальний тиск $P_{\text{CO}_2} = 0.4 \cdot 10^{-3}\text{ бар}$). Зі збільшенням вмісту карбонату (значення x) термічна стабільність, а значить, і температура спікання T_M (рис. 6.2), зменшується [15, 20]. Ці результати пов'язують зі збільшенням концентрації вакансій в позиціях OH^- та Ca^{2+} у зв'язку зі збільшенням концентрації іонів CO_3^{2-} , що сприяє дифузійному переносу маси.

Карбонатизація в позиції А залежить від реакцій обміну між іонами OH^- та CO_3^{2-} за умов відпалу в атмосфері CO_2 відповідно до реакції



Концентрація карбонату в А-позиції (значення y) залежить від температури та тиску як CO_2 , так і парів H_2O . Вона була розрахована для умов рівноваги за реакцією (6.3 a) [15, 25].



CO_2 дозволяє контролювати концентрацію y . Якщо карбонатизація позиції В зменшує температуру спікання, то карбонатизація позиції А – дещо підвищує її. А за певного співвідношення між потоками (парціальними тисками) парів CO_2 і H_2O було спечено дрібнозернистий ГА АВ-типу контрольованого складу за відносно низької температури 900°C [15, 19, 20].

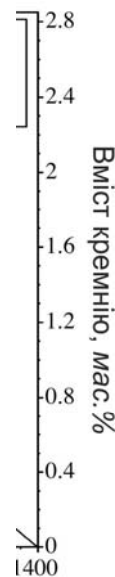
У порівнянні з ГА, заміщення іонами кремнію фосфатних груп призводить до гальмування спікання (рис. 6.2 a) та зсуву температури спікання $T_{\text{п}}$ до більших значень (рис. 6.2 б).

Водночас зменшується середній

розмір зерен кераміки [16, 26–28]. За збільшення концентрації іонів кремнію зменшується термічна стабільність, і Si-ГА розкладається в α -ТКФ та/чи $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_4(\text{SiO}_4)_2$ [16, 29, 30]. Внаслідок не вдається спекти Si-ГА до високої щільності за значного вмісту кремнію. Так, щільну та дрібнозернисту (середній розмір зерна 0.5 мкм) кераміку однофазного Si-ГА одержано тільки із вмістом кремнію до $0.5 \text{ мол.}\%$ ($2 \text{ мас.}\%$), рис. 6.6 [16, 29, 31].

Запропоновано гіпотезу про механізм спікання Si-ГА, виходячи зі значень активаційних енергій, обрахованих із кривих усадки [27]. Силікатні іони на першій стадії усадки (рис. 6.2 a) гальмують утворення контактів між частинками через зменшену міжзеренну рухливість. На другій стадії вони сприяють ущільненню завдяки зерномежовій дифузії, посиленій утворенням гідроксильних вакансій у ґратці. Гіпотези в іншій роботі більш складні [26].

Зміна заряду по заміщенні PO_4^{3-} на SiO_4^{4-} значно впливає на енергію зв'язку та силу взаємодії між іонними групами у ґратці ГА. Це обмежує рухливість OH^- груп, що спричиняє погіршення спікання Si-ГА. Визначальна роль гідроксильних вакансій у дифузійних процесах, як за спікання ГА, нівелюється. Однак подальше значне збільшення температури на наступній стадії посилює мобільність іонів OH^- , і спікання Si-ГА слідує такому в ГА із температурним відставанням 100–150 °С. Під час цього швидкість усадки стає більшою, ніж для ГА (рис. 6.2б).



А

лює мобільність іонів OH^- , і спікання Si-ГА слідує такому в ГА із температурним відставанням 100–150 °С. Під час цього швидкість усадки стає більшою, ніж для ГА (рис. 6.2б).

Іони F^- можуть заміщувати гідроксильні групи в ГА з утворенням твердих розчинів $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_{2-x}\text{F}_x$ (Ф-ГА, $0 < x < 2$; за $x = 2$ формується фторапатит ФА, $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{F}_2$) [12]. Спікання Ф-ГА залежить від ступеня заміщення. Значне гальмування спікання спостерігали для $x \approx 1$ [32, 33]. Його пов'язують з утворенням водневого зв'язку $\text{O}-\text{H}-\text{F}$ між іонами гідро-

ксилу та фтору, що спричиняє значне пониження їхньої рухливості. Це добре узгоджується з механізмом, що спікання контролюється ситуацією в OH^- позиціях. Утворення вакансій у стовпчиках OH^- також сприяє дифузії, оскільки упродовження замість OH^- груп CO_3^{2-} (утворення А-типу ГА) гальмує її (див. вище). За $x < 1$ чи $x > 1$ процеси спікання подібні до властивих ГА. За збільшення вмісту фтору відбувалося незначне зменшення щільності [32]. Під час дослідження сумісного спікання ГА та ФА спостерігали утворення твердого розчину Ф-ГА, однак за меншої швидкості спікання, аніж для випадку Ф-ГА як вихідного. Механізм спікання вбачають однаковим із Ф-ГА, а уповільнення процесу пов'язують зі зменшеною рухливістю частинок в суміжних ділянках частинок ГА та ФА [34]. Незважаючи на обмежені дослідження, результати показують, що за присутності іонів F^- під час спікання Ф-ГА об'ємна та зерномежова дифузія відіграють меншу роль, аніж рухливість меж зерен.

Як і за утворення ГА чи А-типу ГА, спікання у вологій атмосфері призводить до гідратації ФА [35]:



Хоча ця реакція не призводить до утворення вакансій у гратці, проте може застосовуватися для управління хімічним складом Ф-ГА.

Процедура заміщення катіонів у кераміці дещо інша. Домішковий елемент вводять у материнський розчин як розчинну сіль під час реакції осадження фосфату кальцію. Надалі одержаний порошок формують і відпалюють, тобто процес катіонного заміщення може відбуватися як під час водного синтезу, так і високотемпературного спікання апатиту.

Зазначені реакції мають інші важливі застосування. За відпалу у хлорній атмосфері з апатитових руд добувають уран і рідкоземельні елементи як легкі металічні хлориди, а також такі елементи, як V і Mn. Вони також застосовуються для хімічного очищення кераміки ГА, видалення слідів домішкових елементів тощо (підрозділ 6.3).

Реакції водного іонного обміну в апатиті [7]

а. Низькотемпературні реакції водного іонного обміну в мікрокристалічному апатиті

Низькотемпературні реакції іонного обміну відбуваються переважно у водних розчинах за розчинно-осадкового механізму. Для цього необхідно, щоб осаджений апатит був менш розчинним, аніж вихідні реагенти. Внаслідок низької температури такі реакції призводять до модифікації тільки поверхневих шарів продукту. Проте ними успішно користуються для оброблення покриттів і керамічних поверхонь. Результатом є більш стабільний (до розчинення) апатит зі збільшеними питомою поверхнею, спроможністю до адсорбції та зародкоутворення. Прикладом є водне фторування плазмових покриттів ГА за 100 °С у розчині з KF упродовж 10 год. На покритті утворився мікронний шар із кристаликів фторованого ГА. Порівняно до необробленої, модифікована поверхня спричинила значне зменшення розчинення покриття та інтенсифікацію розмноження остеобластів людини на ній.

б. Низькотемпературні реакції водного обміну в нанокристалічному апатиті

Іонний обмін у нанокристалічному апатиті відбувається швидше та потужніше, аніж у мікрокристалічному. Цьому сприяє гідратний шар на поверхні нанокристалу. Він руйнується при висушуванні апатиту, проте структурований у розчині. Його стан метастабільний щодо структури, в яку шар необоротно перетворюється під час визрівання. Гідратний шар знижує поверхневу енергію нанокристалів і цим сприяє їхньому зародженню у водному середовищі. Вважають, що він відіграє важливу роль у взаємодії

біокристалів із оточуючим середовищем, а також формуванні механічних властивостей мінералізованої тканини (підрозділ 3.4, рис. 3.9 і 3.10).

Сторонні іони слабо пов'язані в шарі, тому реакції обміну в ньому є швидкі та інтенсивні. Заміщення Ca^{2+} на Mg^{2+} за кімнатної температури відбувається за декілька хвилин. Вміст заміщених іонів залежить від стадії визрівання нанокристалів: він зменшується відповідно до визрівання і зменшення гідратного шару. Ступінь заміщення залежить також від природи сторонніх іонів. Так, за однакових інших умов швидкість заміщення іонами Sr^{2+} завжди більша, ніж іонами Mg^{2+} на будь-якій стадії визрівання.

Доля сторонніх іонів може бути різною на різних стадіях визрівання. Якщо вони з легкістю входять у ґратку апатиту та заміщують іони кальцію, фосфату чи гідроксилу, то їхня концентрація у гідратному шарі прогресивно зменшується, а значить, реакція зворотного обміну слабшає з розвитком визрівання. Якщо ж входження стороннього іона неможливе або утруднене, він залишається в гідратному шарі та стабілізує його. Такий хід заміщення спостерігали для іонів Sr^{2+} і Mg^{2+} [7]. Для іонів Sr^{2+} , які можуть утворювати неперервні тверді розчини з кальцій-фосфатними апатитами, швидкість заміщення зменшується після початкової стадії та з розвитком процесу визрівання (табл. 6.1). Тобто іони Sr^{2+} як замітники Ca^{2+} накопичуються у ґратці. Навпаки, іони Mg^{2+} , які можуть тільки частково заміщувати Ca^{2+} у ґратці, у незначній кількості залишаються у гідратному шарі навіть за Ca–Mg співосадження та інших однакових умов (табл. 6.2).

Таблиця 6.1

Концентрація іонів Sr^{2+} , які виділилися після первинного обміну на різних етапах визрівання апатиту (обмін у 1M розчині нітрату кальцію, кімнатна температура, нейтральний рН)

Час визрівання (дні)	Виділені іони Sr^{2+} (% від вихідного вмісту)
Без визрівання	90
1	39
3	23
10	23
30	20

Таблиця 6.2

Виділення іонів Mg^{2+} у процесі співосадження ($\text{Ca}^{2+} + \text{Mg}^{2+}$) нанокристалічного апатиту на різних етапах визрівання (обмін у 1M розчині нітрату кальцію, кімнатна температура, нейтральний рН)

Час визрівання (дні)	Виділені іони Mg^{2+} (% від вихідного)
1	84
3	84
10	87
30	82

Іони CO_3^{2-} посідають проміжне положення. Частина може замістити іони гратки, а інша залишається у шарі, залежно від стадії визрівання. Заміщення іонами Sr^{2+} не впливало на формування гратки, проте іони Mg^{2+} та CO_3^{2-} перешкоджають цьому та гальмують процес визрівання апатиту.

6.2.4. Основні механізми (моделі) заміщення

Як зазначалося (розділ 1.2.2), біоapatит має досить складний хімічний склад. Попри основні компоненти, в нього входять іони гідрофосфатні та карбонатні, а також натрію, магнію та низки другорядних елементів. Якщо зважати тільки на основні іони, то склад біоapatиту відображається формулою [36]



тобто він являє собою нестехіометричний карбонатизований ГА. Співвідношення $\text{HPO}_4^{2-}/\text{CO}_3^{2-}$ зменшується з віком істоти, тобто апатит стає все більш карбонатизованим (підрозділ 7.2). Водночас, відношення $\text{Ca}/(\text{P}+\text{C})$ залежить від обставин життя (їжі, віку тощо) і є практично сталим. Оскільки біоміметичний принцип (хімічної відповідності до біоapatиту) є одним із головних під час створення біоматеріалів, численні роботи були переважно направлені на дослідження та розробку біоматеріалів із фосфатів кальцію (за більшістю – ГА), заміщених іонами, типовими для біоapatиту (табл. 1.5).

Ступінь і позиція заміщення, а також структурні, морфологічні та інші характеристики іон-заміщених матеріалів, залежали від співвідношення між іонними радіусами іонів сполуки та іонів-замісників. Так, іони натрію і магнію, які близькі за величиною до іонів кальцію (табл. 6.3) [37], з легкістю їх заміщують. Окрім розмірної подібності, визначальним фактором виявився характер хімічного зв'язку, який утворюють іони-замісники.

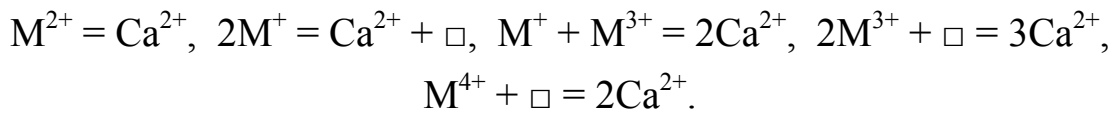
Таблиця 6.3

Іонні радіуси деяких катіонів

Іон	Ca^{2+}	Mg^{2+}	Na^+	K^+	NH_4^+	Ag^+	Ag^{2+}	Cu^+	Cu^{2+}	Zn^{2+}	Pb^{2+}	Pb^{4+}
Ефективний радіус, Å	1.14	0.86	1.16	1.52	1.63	1.29	1.01	1.08	0.87	0.89	1.32	0.915

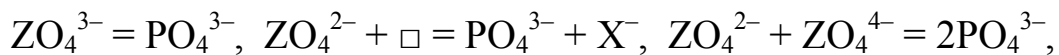
Примітка. Значення подано для координаційного числа 6. Для інших к.ч. значення іонних радіусів можуть дещо відрізнятись.

Оскільки під час заміщення валентності іонів можуть не співпадати, запропоновано низку механізмів (моделей) для збереження електронейтральності. Для катіонних заміщень до найбільш вірогідних (поширених) відносять такі (M – іон-замісник, \square – вакансія) [38]:

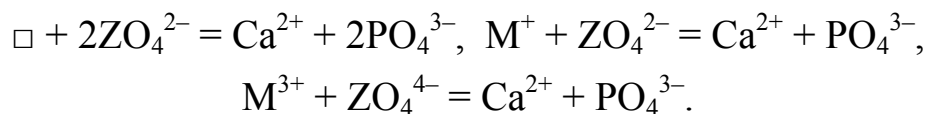


Кальцій у структурі ГА займає два положення – CaI і CaII (підрозділ 1.1). Об'єм поліедра CaI значно більший (на 38 %) за такий для CaII. Очікували, що іони, більші за кальцій, будуть замінювати позиції CaI із утворенням твердих розчинів. Однак нерідко вони займали позиції CaII. Це пов'язують із домінуванням характеру утворюваного хімічного зв'язку над розмірним фактором. Такий механізм особливо характерний для одно- та тризарядних катіонів, оскільки для них у позиції CaII є більша можливість для компенсації заряду за відповідного аніонного заміщення.

Запропоновано також механізми для чисто аніонного заміщення, які діють залежно від Z і X (Z – елемент кисневого залишку, X – аніон OH⁻, F⁻, Cl⁻ інш.) як-от

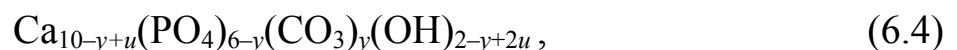


а також для сумісних катіон-аніонних процесів

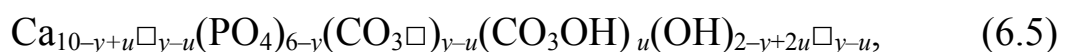


Як показали численні дослідження, більшість заміщень відбувається за вищезазначеними схемами (підрозділ 6.2.3). Однак є випадки ускладнених механізмів, особливо коли відбуваються заміщення одразу кількома іонами. До таких належать заміщення іонами CO₃²⁻ та SiO₄⁴⁻.

Для випадку формування карбонатизованого ГА, КГА, внаслідок заміщення фосфатних груп карбонатними запропоновано декілька механізмів. Найпростішим є варіант, коли надлишковий позитивний заряд, який виник, компенсують заміщенням двозарядного іона Ca²⁺ однозарядним, наприклад, катіоном Na⁺. Більш складною є модель, в якій компенсацію валентності пов'язують із утворенням кальцієвих вакансій. Так, для карбонатизованого ГА запропоновано формулу [39]

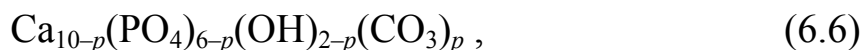


в якій $0 < y < 2$, а $0 < 2u < y$; вважається, що утворюється по одній кальцієвій і гідроксильній вакансії, із яких доля u може бути заміщена. Цей механізм для тих же значень y і u має більш узагальнений вигляд [40]



де $0 \leq y \leq 2$, $0 \leq 2u \leq y$, а \square – вакансія.

Однак карбонатизація ГА може бути наслідком не тільки заміщення фосфатних груп (В-тип КГА), але й гідроксильних (А-тип КГА). У випадку малих концентрацій CO_3^{2-} обидві групи заміщуються приблизно порівну [41], що передає співвідношення



де $0 < p < 1$. За збільшення концентрації механізм поступово змінюється: ще до повного заміщення гідроксильних груп відбувається процес переважного заміщення фосфатних груп; унаслідок, по досягненні $p = 1$, механізм більшою мірою відповідає запропонованому в [39], і продукт може бути описано співвідношенням



де $y < 0.8$. Зміну механізму карбонатизації спостерігали не тільки за збільшення концентрації карбонатомістних компонентів при синтезі. У процесі зменшення концентрації карбонатів під час нагрівання вихідного слабокарбонатизованого порошку ГА із заміщенням АВ-типу на повітрі спостерігали переходи заміщення $\text{AB} \rightarrow \text{B} \rightarrow \text{A}$ [42]. Відпал слабокарбонатизованого ГА в атмосфері вуглекислого газу виявив потужний вплив зазначених переходів на кінетику усадки порошкових пресувань і характеристики утвореної кераміки [23].

Дослідження заміщень базових іонів ГА групами SiO_4 почалися після виявлення впливу кремнію на метаболізм і ріст кістки [43]. Заміщення здійснювали численними способами та з використанням різноманітних джерел кремнію (переважно – силікатів). Іонний радіус Si^{4+} (0.42 \AA) більший аніж у P^{5+} (0.35 \AA), а довжина зв'язку $\text{Si}-\text{O}$ (0.161 нм) більша ніж для $\text{P}-\text{O}$ (0.155 нм). Внаслідок ефективний радіус тетраедра SiO_4 більший за нього для тетраедра PO_4 . Цю обставину вважають основною, чому гратка ГА може акумулювати обмежену кількість кремнію, що не перевищує $5 \text{ мас.}\%$. Водночас єдиної думки тут немає, оскільки є дані, що навіть із цієї незначної кількості тільки частина входить до гратки [44]. Запропоновано низку механізмів заміщень PO_4 на SiO_4 , із яких найбільш вірогідним вважають утворення аніонних вакансій в OH^- -позиціях, тобто за формулою [45]



в якій $x \sim 0.05-1.38$. Кремній-заміщений ГА має сильну хімічну спорідненість до карбонат-іонів CO_3^{2-} , входження яких до гратки компенсує надлишковий негативний заряд іона SiO_4^{4-} . Присутність іонів CO_3^{2-} спостері-

гали навіть у кремній-заміщеному ГА, який синтезовано в атмосфері аргону. Водночас зі збільшенням концентрації кремнію відповідно збільшувалася концентрація карбонату. За такого подвійного заміщення механізм процесу, звичайно, ускладнюється.

6.3. Біомедичне застосування

Численні біомедичні застосування фосфатів кальцію включають відновлення кісткових і періодонтальних дефектних ділянок, риштування для регенеративної медицини, покриття на металевих імплантах, кісткові цементи, системи доставляння ліків і антибактеріальні агенти. Наночастинки ФК недавно запропоновано для генної терапії шляхом трансфекції ДНК (підрозділ 8.5.3).

Відповідно до біоміметичного принципу (найбільшого наближення за властивостями синтетичного матеріалу до біоapatиту), фосфат кальцію, оптимальний для біомедичного застосування, повинен мати апатитову структуру та складатися з наночастинок із низькою кристалічністю та нестехіометричним складом. Більшість досліджень у створенні таких матеріалів пов'язані з заміщеннями в ГА. Надалі розглянемо найбільш перспективні біомедичні застосування іон-заміщених ФК [8, 12].

6.3.1. Кісткові цементи

Кісткові кальцій-фосфатні цементи (КФЦ) застосовують із середини 90-х років. Їхнє розроблення зумовлено спостереженням, що за нещільного прилягання керамічних ФК до стінок кісткового дефекту в незаповнених порожнинах формується не нова кістка, а фіброзна тканина. КФЦ вводять у дефект як пасту, що твердіє, кристалізується та повністю заповнює його. Застосовують два типи цементів – брушитовий та апатитовий. Після кристалізації у першому випадку утворюється брушит, у іншому – кальцій-дефіцитний ГА (більш детально – у підрозділі 8.4.1). Останній показав кращі властивості, оскільки апатитова структура ближча до біоapatиту. Біоapatит містить численні домішкові іони (підрозділ 1.2.2). Виходячи з цього та біоміметичного принципу, у низці робіт досліджували вплив іонів біологічного значення (підрозділ 6.2) на властивості кісткових цементів, переважно на їхнє твердіння та біологічні властивості.

Ефект іонів Sr^{2+} досліджено як для брушитового, так і апатитового цементів. Брушит, який кристалізувався внаслідок твердіння цементу на основі суміші β -ТКФ/ДКФА, допованої SrCl_2 , мав збільшені сталі ґратки через часткове заміщення Ca^{2+} іонами Sr^{2+} . Це заміщення суттєво гальмувало кінетику твердіння, проте помітно не впливало на механічні власти-

вості цементу. У випадку застосування стронцій-заміщеного β -ТКФ, у закристалізованому продукті виявили ДКФА; іони Sr^{2+} виділялися з твердого цементу під час розчинення.

У дослідах із апатитовими цементами додавання гідрофосфату стронцію SrHPO_4 до цементу на основі ТТКФ також призводило до заміщення кальцію стронцієм у апатитовому продукті. *In vitro* та *in vivo* тестування цементу виявили високі біосумісність і біодеградацію, тобто сприятливий вплив заміщення на його властивості. До того ж, спостерігали градієнтний розподіл Sr^{2+} на межі імплант (цемент) – нова кістка, що відносять до активізації її утворення іонами Sr^{2+} . Заміщений апатит як цемент утворився також внаслідок реакції твердіння у системі АФК/ДКФД у випадку застосування АФК із стронцієм, а цемент складався із ГА та стронцій-заміщеного ГА. Однак тільки стронцій-заміщений ГА із вмістом стронцію до 10 ат.% утворювався у вихідній системі стронцій-місткий АФК/ДКФД.

Для цементів, які ґрунтуються на гідролізі α -ТКФ, додавання стронцію гальмує цей процес. Всього 5 ат.% Sr^{2+} достатньо, щоби повністю блокувати гідроліз. Однак за менших концентрацій процесом гідролізу (цементування) можна ефективно керувати.

Ефект іонів Mg, Zn і F досліджували на цементах, в яких вихідними компонентами були порошки карбонатизованого аморфного фосфату кальцію (КАФК), доповненого зазначеними іонами, α -ТКФ, ДКФА та біфазні гранули БФК. Після цементування порошкові компоненти трансформувалися в слабокристалічний апатит, а гранули БФК практично залишилися без змін. У зв'язку зі слабкою кристалічністю (та високою дисперсністю) не було встановлено, чи входили зазначені іони в структуру апатиту. Проте вони впливали на властивості цементів, а саме: час твердіння та пористість зменшувалися у ряді $\text{Mg} > \text{Zn} > \text{F}$, а компресійна міцність збільшувалася.

Досліджено вплив іонів цинку на цементі на основі α -ТКФ. Концентрації цинку, менші за 0.11 мас.%, практично не впливали на гідроліз α -ТКФ, позаяк більші за 0.26 мас.% значно гальмували його. *In vivo* дослідження цементів із різною кількістю введеного цинку виявили, що тільки за концентрацій менших від 0.03 мас.% цементі не викликали запальних процесів.

Досліджуються також цементі з магнітними властивостями із введеними окислами заліза та сильним антимікробним потенціалом завдяки впровадженню іонам K^+ та Na^+ .

6.3.2. Біоміметичні плівки та покриття

Серед покриттів із ФК, які одержують різними методами та способами (підрозділ 8.2), до біометричних відносяться такі, які осаджують за

«м'яких» умов, тобто характерних для біологічного середовища. Підкладки для осадження різні – від губок до металевих поверхонь, наприклад, у скріплюючих стрижнів. Вельми розповсюджені імпланти з титану (титанових сплавів) та ФК-покриттями. Їх застосовують для заміщення дефектних кісткових ділянок, які зазнають великих навантажень. Металевий кістяк витримує навантаження, а покриття надає імпланту біосумісність і біоактивність, а також сприяє його вrostанню в оточуючу тканину. Значною перевагою біоміметичного осадження є можливість уведення в покриття необхідних іонів, а також ліків, макромолекул і біомолекул. Останні термічно нестійкі та не можуть бути впроваджені поширеними високотемпературними методами. За біоміметичного підходу, покриття нарощується з розчину, що моделює тканинну рідину, МТР (SBF–simulated body fluid). Сторонні частинки вводять у вихідний розчин МТР переважно у складі розчинної солі та співосаджують із ФК.

Оскільки біоапатит значною мірою карбонатизований, ґрунтовно вивчали вплив концентрації іонів HCO_3^- на осадження з МТР. Знайдено, що вони гальмують ріст кристалів і значно впливають на склад і структуру осаду. За малих концентрацій ($< 20 \text{ ммоль} \cdot \text{л}^{-1}$) формуються апатити В-типу, а за більших – змішаного АВ-типу. Осад був текстурований із переважним ростом кристаликів уздовж осі \bar{c} перпендикулярно до поверхні підкладки. За значного (п'ятикратного) збільшення концентрації, іони HCO_3^- суттєво впливали на кінетику росту та призводили до формування менших зерен і, внаслідок, кращої адгезії покриття до металевої поверхні.

За подібних умов іони Mg^{2+} спричиняли ще сильніший гальмуючий ефект, ніж HCO_3^- . Вони значно впливали на процеси на міжфазній поверхні покриття–підкладка. За відносно підвищеної концентрації іони Mg^{2+} сприяли утворенню зародків апатиту, що посилювало адгезію покриття на початковій стадії осадження. Іони магнію гальмували кристалізацію апатиту зі слабопересиченого розчину ФК. Потужність ефекту лежала посередині між подібним для іонів стронцію та марганцю. Магній входить у ґратку апатиту до 2 ат.% і цим зменшує його ґраткові сталі, позаяк іони стронцію також впроваджуються у ґратку апатиту за осадження з МТР і збільшують його сталі (через більший іонний радіус порівняно до властивого магнію).

Найсильнішим інгібітором осадження з розчину МТР є іони марганцю Mn^{2+} . Покриття було аморфним із відносно значним вмістом марганцю (до 30 ат.%). Та, незважаючи на тонкий шар (малу кількість), осаджений апатит мав напрочуд сприятливий вплив на тілесні клітини. Порівняльні дослідження з остеобластами людини на покриттях ФК із вмістом іонів стронцію, магнію та марганцю показали, що перші два найбільше сприяли розвитку колагену I, а покриття з марганцем – утворенню остеобластів.

Вивчали також осадження на титан покриттів апатиту з різним вмістом іонів цинку Zn^{2+} . Збільшення концентрації цинку у материнському розчині спричиняло збільшення його вмісту та зменшення вмісту кальцію та фосфату в покритті. Цинк гальмував ріст кристаликів, у зв'язку з чим не було визначено, чи входив він до ґратки апатиту (дифракційні максимуми від осаджених високодисперсних покриттів були надто розширеними). Покриття були дуже тонкими (десятки нанометрів) та мали високу адгезію до металевої поверхні. Спостерігали значну інтенсифікацію у розмноженні фібробластів, а також у розмноженні та диференціації остеобластів за збільшення концентрації Zn^{2+} (від 0 до $0.195 \text{ мг} \cdot \text{см}^{-2}$).

6.3.3. Наночастинки

Біомагнітні частинки

Наночастинки з магнітними властивостями останнім часом є об'єктом всебічного дослідження, оскільки взаємодіють із магнітним полем і можуть бути застосовані як нагрівні елементи в гіпертермічній терапії злоякісних пухлин [46].

Магнітні частинки ГА та ДКФД одержали шляхом співосадження з розчину ФК, в який було введено іони Fe^{2+} різної концентрації [47–49]. Магнітні властивості частинок виявилися залежними від декількох факторів, зокрема від ступеня дефектності кристалічної ґратки. Посилення магнітних властивостей пов'язано зі збільшенням вмісту іонів Fe^{2+} . Однак у зв'язку з меншим радіусом іона Fe^{2+} (0.0835 нм) порівняно з властивому Ca^{2+} (0.099 нм) це призводить до прогресуючого спотворення ґратки та послаблення магнітної ефективності частинок. До того ж, при цьому важко визначити локалізацію введених іонів, оскільки через розширення дифракційних максимумів збільшується похибка у визначенні сталих ґратки.

Проте, *in vitro* дослідження терапії з магнітними частинками ДКФД показали, що вони ефективно вбивають ракові клітини та водночас не пошкоджують нормальні [48]. Магнітну терапію досліджували також *in vivo*, а ефективність наночастинок Fe^{2+} визначили, порівнюючи дієвість заміщеного та незаміщеного ГА. Частинок вводили довкола ракової пухлини. Гіпертермія за дії зовнішнього магнітного поля призводила до різкого зменшення об'єму пухлини упродовж часу спостереження 2 тижні [49].

Флуоресцентні індикатори

Іони лантанідів La^{2+} , Eu^{3+} , Tb^{3+} мають люмінесцентні властивості, що придатні для біологічного застосування. Їхня фосфорисценція характеризується вузькими емісійними лініями, високою фотохімічною стабільніс-

тю та відносно тривалим часом флуоресценції (декілька мілісекунд порівняно з типовими 10^{-5} – 10^{-6} мсек).

Лантан-заміщений ГА, La-ГА, одержано шляхом іонного обміну [50–52] у водних розчинах. Поряд із La-ГА, в усіх продуктах був присутній фосфат лантану LaPO_4 за атомного відношення лантану більшого за 0.01–0.03 [51]. Однак за менших концентрацій одержали тільки монопродукт La-ГА [50]. За зміни температури синтезу частинки La-ГА були аморфними (37 °C) та нанокристалічними (80 °C). Ефективність флуоресценції вельми залежала від кристалічності матеріалу: аморфні частинки мали набагато слабшу флуоресценцію, аніж кристалічні. Нанокристалічні частинки поєднували інтенсивну флуоресценцію з субмікронними розмірами кристалів, достатніми для практичного застосування.

Європій-заміщений апатит одержано з найбільшим відношенням $\text{Eu}/(\text{Eu}+\text{Ca})$ близько 2 ат.% співосадженням у спиртовому розчині за фізіологічної температури [53, 54]. Найбільш ефективною для таких частинок є емісія при 614 нм, тобто в червоному інтервалі спектра. За заміщення іншими лантаноїдами, наночастинки ГА мають емісію у широкому інтервалі оптичного спектра. Колоїди, які стабільні за нейтрального рН і дають флуоресценцію у червоному чи голубому інтервалах спектра, одержано для частинок ГА, заміщених іонами Eu^{3+} і Tb^{3+} [55]. Частинки таких колоїдів функціонізували молекулами ДНК. Їхнє застосування для введення біомолекул у живі клітини інтенсивно досліджується, тому що завдяки флуоресценції доповані частинки відіграють роль біологічних індикаторів (свого роду метод мічених атомів).

Спотворення ґратки через введення сторонніх іонів не дозволяє зробити однозначні висновки про їхню локалізацію та концентрацію, виходячи з рентгенівських даних. Характеристики люмінесценції дають доповнюючу інформацію. Так, люмінесценція відсутня, якщо введені іони адсорбовані на поверхні частинок, але ці частинки випромінюють після відпаду за 800 °C внаслідок дифузії адсорбованих іонів у апатитову ґратку [56].

Деякі заключні зауваження

Результати вищерозглянутих робіт свідчать про реальну можливість покращення біологічної поведінки іонно-заміщених ФК за рахунок модифікації їхніх структурних, морфологічних і хімічних (значення Ca/P) характеристик або терапевтичних властивостей іона-замісника. Більшість досліджень була пов'язана з ГА. Проте низка інших іонно-заміщених ФК також вивчена та знайшла застосування.

Щодо одержаних результатів, своєчасними вбачаються такі зауваження.

Високотемпературні реакції іонного обміну

- Упродовж приблизно 45 років дослідження спікання матеріалів на основі ГА, в тому числі іон-заміщених, добре вивчено фактори, що впливають на процеси ущільнення та росту зерен. Визначальним у цих процесах є стан гідроксильних позицій. Вони можуть містити власне гідроксильні групи, вакансії та сторонні іони. За розвитку дегідроксилювання, утворені вакансії сприяють коалесценції частинок на першій стадії спікання за відносно малих температур та ущільненню на проміжній стадії за більших температур. Проте на заключній стадії, коли пори закриті, дегідроксилювання гальмує ущільнення через пари води, утворені та накопичені в порах. Заміщені (сторонні) іони змінюють взаємодію між іонами ґратки, що впливає на їхню рухливість і, внаслідок, на спікання. Однак для більшості матеріалів на основі ГА ріст зерен стає домінуючим у процесі спікання тільки за густини більшої за ~ 95 % від теоретичної для матеріалу.

- Зерна ростуть водночас із процесом ущільнення. Їхній ріст стає особливо інтенсивним на останній стадії спікання за високих температур. Із метою попередження розростання зерен і одержання дрібнозернистої кераміки для покращення її механічних характеристик було застосовано низку прогресивних способів і методів: гарячого пресування, гарячого ізостатичного пресування, мікрохвильового спікання чи двостадійного спікання. Апробовано також різні добавки. Хоча за деякими механічними характеристиками досягнуто покращення, проте така визначальна в'язкість, як ударна, залишається незадовільною для використання кераміки в навантажених ділянках скелета. До того ж, механічні характеристики значно погіршуються під час знаходження кераміки у рідкому середовищі, яке моделює тілесну рідину. Оскільки при цьому відбувається розчинення матеріалу та ресорбція остеобластами, спричинене його біоактивністю, то одночасне покращення механічних і біологічних властивостей може бути суперечливим. Внаслідок перспективними вважають як подальшу оптимізацію (за відомими чинниками) традиційного спікання, так і розвиток нетрадиційних і новітніх методів і способів одержання керамік ФК необхідної якості, в тому числі пов'язаних із іонними заміщеннями.

Низькотемпературні реакції іонного обміну

- На сьогоднішньому етапі одержані дані не завжди дають однозначну відповідь, чи зміна біологічної поведінки є наслідком впливу природи іона, чи спричинених ним змін фізико-хімічних характеристик заміщеного ФК.

- Часто термін «іон-заміщений ФК» не відповідає дійсності, оскільки не має доказу входження стороннього іона в ґратку. Відповіді перешкоджає зазвичай низький рівень кристалічності продукту, який обумовлено (особливо за біоміметичного способу) пригніченням росту кристалів доданими іонами та домішковими частинками (як CO_3^{2-} та/чи HPO_4^{2-}), присутності яких важко запобігти за низьких температур осадження в атмосфері повітря. У зв'язку з цим немало іонно-заміщених ФК насправді є допованими, в яких додані іони переважно адсорбовані на поверхні кристалів.

- Кристалічність і ступінь дисперсності значно впливають на розчинність ФК. Отже, зменшення кристалічності та розвиток питомої поверхні спричиняють збільшення розчинності іонно-заміщених ФК, а не власне природа впроваджених іонів.

- Виділення сторонніх іонів у розчин (у процесі розчинення матеріалу) відбувається набагато швидше для іонів, адсорбованих на поверхні, аніж із ґратки (об'єму) кристала. Швидкість виділення та кількість виділених сторонніх іонів є вельми важливими для біомедичних застосувань. Проте ці процеси слабо досліджено *in vitro* і ще менше – *in vivo*.

- Вельми обмежена частина іон-заміщених і/чи іон-допованих ФК була тестована *in vitro* та/чи *in vivo*, так що повідомлене покращення їхньої біологічної поведінки є більше гіпотезою, аніж достеменним фактом. Тільки в окремих роботах покращені біологічні характеристики можуть бути пов'язані з присутністю сторонніх іонів.

- Зазначене вище зумовлює потребу в більш ретельному аналізі іон-заміщених ФК із питань *a* – модифікації структурних, морфологічних і хімічних характеристик, індукованих сторонніми іонами; *b* – *in vitro* та *in vivo* іонних виділень; *c* – біологічної реакції за умов *in vitro* та *in vivo* тестувань. Здобуті результати можуть стати підґрунтям для розробки іон-заміщених ФК із поліпшеною біоактивністю та придатних для доставляння терапевтичних іонів у біологічні комірочки.

Література до розділу 6

[1] Narasaraju T.S.B., Phebe D.E. Some physico-chemical aspects of hydroxylapatite. *J. Mater. Sci.* 1996; 31:1–21.

[2] LeGeros R.Z. Calcium phosphates in oral biology and medicine. Basel: Karger; 1991.

[3] Elliott J.C. Structure and chemistry of the apatites and other calcium orthophosphates. Amsterdam: Elsevier; 1994.

[4] Daculsi G., Bouler J.M., LeGeros R.Z. Adaptive crystal formation in normal and pathological calcifications in synthetic calcium phosphate and related biomaterials. *Int. Rev. Cytol.* 1997; 172:129–191.

- [5] Garcia F., Ortega A., Domingo J.L., Corbella J. Accumulation of metals in autopsy tissues of subjects living in Tarragona County, Spain. *J. Environ. Sci. Health* 2001; 36: 1767–86.
- [6] LeGeros R.Z. Calcium phosphate-based osteoinductive materials. *Chem. Rev.* 2008; 108:4742–53.
- [7] Cazalbou S., Eichert D., Ranz X., Drouet C., Combes C., Harmand M. F., Rey C. Ion exchanges in apatites for biomedical application. *J. Mater. Sci. Mater. Med.* 2005; 16:405–9.
- [8] Boanini E., Gazzano M., Bigi A. Ionic substitutions in calcium phosphates synthesized at low temperature. 2010; 6:1882–94.
- [9] Shepherd J.H., Shepherd D.V., Best S.M. Substituted hydroxyapatites for bone repair. *J. Mater. Sci.* 2012; 23:2335–47.
- [10] Cacciotti I. Cationic and anionic substitutions in hydroxyapatite. Switzerland:Springer; 2015.
- [11] Liu Q., Huang S., Matinlinna J.P., Chen Z., Pan H. Insight into biological apatite: physiochemical properties and preparation approaches. *BioMed. Res. Int.* 2013; 929:748–60.
- [12] Champion E. Sintering of CaP bioceramics. *Acta Biomater.* 2013; 9: 5855–75.
- [13] Raynaud S., Champion E., Bernache-Assollant D. Calcium phosphate apatites with variable Ca/P atomic ratio. II. Calcination and sintering. *Biomaterials* 2002; 23:1073–80.
- [14] Destainville A., Champion E., Bernache-Assollant D., Laborde E. Synthesis, characterization and thermal behavior of apatitic tricalciumphosphate. *Mater.Chem.Phys.* 2003; 80:269–77.
- [15] Lafon J.P., Champion E., Bernache-Assollant D. Processing of AB-type carbonated hydroxyapatite $\text{Ca}_{10-x}(\text{PO}_4)_{6-x}(\text{CO}_3)_x(\text{OH})_{2-x-2y}(\text{CO}_3)_{2y}$ ceramics with controlled composition. *J. Eur. Ceram. Soc.*, 2008; 28:139–47.
- [16] Palard M., Combes J., Champion E., Foucaud S., Rattner A., Bernache-Assollant D. Effect of silicon content on the sintering and biological behaviour of $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6-x(\text{SiO}_4)_x(\text{OH})_{2-x}$ ceramics. *Acta Biomater.* 2009; 5:1223–32.
- [17] Rahaman M.N. Sintering of ceramics. Boca Raton: CRC Press; 2008.
- [18] Gibson I.R., Bonfield W. Novel synthesis and characterization of an AB-type carbonate-substituted hydroxyapatite. *J. Biomed. Mater. Res.* 2002; 59:697–708.
- [19] Landi E., Tampieri A., Celotti G. Influence of synthesis and sintering parameters on the characteristics of carbonate apatite. *Biomaterials* 2004; 25:1763–70.
- [20] Doi Y., Koda T., Wakamatsu N., Goto T., Kamemizu H., Moriwaki Y. et al. Influence of carbonate on sintering of apatites. *J. Dental. Res.* 1993; 9:1279–84.
- [21] Lafon J.P., Champion E., Bernache-Assollant D., Gibert R., Danna A.M. Thermal decomposition of carbonated calcium phosphate apatites. *J. Therm. Anal. Calorim.* 2003; 72:1127–34.
- [22] Slosarczyk A., Paszkiewicz Z., Zima A. The effect of phosphate source on the sintering of carbonate substituted hydroxyapatite. *Ceram. Int.* 2010; 11:719–24.
- [23] Zyman Z.Z., Tkachenko M.V. CO_2 gas-activated sintering of carbonated hydroxyapatite. *J.Europ. Cer. Soc.*, 2011; 31: 241–8.
- [24] Lafon J.P., Champio E., Bernache-Assollant D. Thermal behavior of synthetic carbonate hydroxyapatite in various atmospheres: experimental approach and thermodynamical modelling.
- [25] Driessens F.C., Veerbeek R.M.H., Kiekens P. Mechanism of substitution in carbonated apatites. *Z. Anorg. Allg. Chemie* 1983; 504:195–200.

- [26] Gibson I.R, Best S.M, Bonfield W. Effect of silicon substitution on the sintering and microstructure of hydroxyapatite. *J. Am. Ceram. Soc.* 2002; 85:2771–7.
- [27] Putlayev V., Veresov A., Pulkin M., Soin A., Kuznetsov V. Silicon-substituted hydroxyapatite ceramics (Si-HAp): densification and grain growth through the prism of sintering theories. *Mat. wiss.u. Werkstofftech.* 2006; 37:416-21.
- [28] Ruys A. J., A feasibility study of silicon doping of hydroxylapatite. *Interceram.* 1993; 42:372–9.
- [29] Kim S.R., Lee H.J., Kim Y.T., Liu D.H., Jung S.J., Lee Y.J. et al. Synthesis of Si, Mg substituted hydroxyapatites and their sintering behaviors. *Biomaterials* 2003; 24:1389–98.
- [30] Bianco A., Cacciotti I., Lombardi M., Montanaro L. Si-substituted hydroxyapatite nanopowders: synthesis, thermal stability and sinterability. *Mater. Res. Bull.* 2009; 44:345–54.
- [31] Porter A.E., Patel N., Skepper J.N., Best S.M., Bonfield W. Comparison of in vivo dissolution processes in hydroxyapatite and silicon-substituted hydroxyapatite bio-ceramics. *Biomaterials* 2003; 24:4609–20.
- [32] Gross K.A, Rodriguez-Lorenzo L.M. Sintered hydroxyfluorapatites. Part I: Sintering ability of precipitated solid solution powders. *Biomaterials* 2004; 25:1375–84.
- [33] Senamaud N., Bernache-Assollant D., Champion E., Heughebaert M., Rey C. Calcination and sintering of hydroxyfluorapatite powders. *Solid State Ionics* 1997; 101–103: 1357–62.
- [34] Gross K.A, Bhadang K.A. Sintered hydroxyfluorapatites. Part III: sintering and resultant mechanical properties of sintered blends of hydroxyapatite and fluorapatite. *Biomaterials* 2004;25:1395–405.
- [35] Ben Ayed F., Bouaziz J., Bouzouita K. Calcination and sintering of fluorapatite under argon atmosphere. *J. Alloys Comp.* 2001; 322:238–45.
- [36] Rey Ch. Calcium phosphate biomaterials and bone mineral. Differences in composition, structure and properties. *Biomaterials* 1990; 11:13–5.
- [37] Shannon R.D. Revised effective ionic radii and systematic studies of interatomic distances in halides and chalcogenides. *Acta Cryst.* 1976; A32:751–67.
- [38] 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; 48:13–49.
- [39] Köhl G., Nebergal W.H. Hydrogen phosphate- und carbonat Apatit. *Ztschr. anorg. allgem. Chem.* 1963; 324:313–20.
- [40] Vignoles M., Bonel G., Holcomb D., Young R. Influence of preparation conditions on the composition of type B carbonated hydroxyapatite and on the localization of the carbonate ions. *Calcit. Tis. Int.* 1988; 43:33–40.
- [41] Le Geros R.Z. Effect of carbonate on the lattice parameters of apatite. *Nature*, 1965; 206:403.
- [42] Zyman Z.Z, Rokhmistrov D.V., Glushko V.I., Ivanov I.G. Thermal impurity reactions and structural changes in slightly carbonated hydroxyapatite. *J. Mater. Sci:Mater.Med.*, 2009; 20:1389–99.
- [43] Carlisle E.M. Silicon: a possible factor in bone calcification. *Science* 1970; 167:279–80.
- [44] Gasquères G., Bonhomme C., Maquet J., Babonneau F., Hayakawa S., Kanaya T., Osaka A. Revisiting silicate substituted hydroxyapatite by solid-state NMR. *Magn. Res. Chem.* 2008; 46:342–6.
- [45] Gibson I.R, Best S.M., Bonfield W. Chemical characterization of silicon-substituted hydroxyapatite. *J. Biomed. Mater. Res.* 1999; 44(4):422–8.

[46] Ito A., Shinkai M., Honda H., Kobayashi T. Medical application of functionalized magnetic nanoparticles. *J. Biosci. Bioeng.* 2005; 100:1–11.

[47] Wu H.C., Wang T.W., Sun J.S., Wang W.H., Lin, F.H. A novel biomagnetic nanoparticle based on hydroxyapatite. *Nanotechnology* 2007; 18:165601.

[48] Hou C.H., Chen C.W., Hou S.M., Li Y.T., Lin F.H. The fabrication and characterization of dicalcium phosphate dihydrate-modified magnetic nanoparticles and their performance in hyperthermia process in vitro. *Biomaterials* 2009; 30:4700–7.

[49] Hou C.H., Hou S.M., Hsuen Y.S., Lin J., Wu H.C., Lin F.H. The *in vivo* performance of biomagnetic hydroxyapatite nanoparticles in cancer hyperthermia therapy. *Biomaterials* 2009; 30:3956–60.

[50] Padilla Mondejar S., Kovtun A., Epple M. Lanthanide-doped calcium phosphate nanoparticles with high internal crystallinity and with a shell of DNA as fluorescent probes in cell experiments. *J. Mater. Chem.* 2007; 17: 4153–9.

[51] Yasukawa A., Gotoh K., Tanaka H., Kandori K. Preparation and structure of calcium hydroxyapatite substituted with light rare earth ions. *Colloids Surf. A.* 2012; 393:53–9.

[52] Cawthray J.F., Louise Creagh A., Haynes C.A., Orvig C. Ion exchange in hydroxyapatite with lanthanides. *Inorg. Chem.* 2015; 54:1440–5.

[53] Doat A., Fanjul M., Pellé F., Hollande E., Lebugle A. Europium-doped bioapatite: a new photostable biological probe, internalizable by human cells. *Biomaterials*, 2003; 24:3365–71.

[54] Doat A., Pellé F., Gardant N., Lebugle A. Synthesis of luminescent bioapatite nanoparticles for utilization as a biological probe. *J. Solid State Chem.*, 2004; 177:1179–87.

[55] Lebugle A., Pelle F., Charvillat C., Rousselot I., Chane-Ching J. Y. Colloidal and monocrystalline Ln^{3+} doped apatite calcium phosphate as biocompatible fluorescent probes. *Chem. Commun.*, 2006; 21:606–8.

[56] Mayer I., Layani J.D., Givan A., Gaft M., Blanc P. La ions in precipitated hydroxyapatites. *J. Inorg. Biochem.*, 1999; 73:221–6.

Розділ 7

ОСОБЛИВОСТІ СТРУКТУРНОГО ТА ІОННОГО СТАНІВ І КІНЕТИЧНІ ТА ЕНЕРГЕТИЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ ТЕРМІЧНИХ ПЕРЕТВОРЕНЬ У ФОСФАТАХ КАЛЬЦІЮ

7.1. Ступінь кристалічності

7.1.1. Рентгенівські дослідження

Уже перші дослідження природної кістки виявили в ній кристалічну фракцію. Про це свідчили дифракційні максимуми при кутах основних відбивань кристалічного ГА. Перекривання характерної тріади відбивань пов'язали з вельми малими (нано)розмірами кристаликів, що спричиняло відоме розширення дифракційних максимумів (рис. 2.1 *в,г*). Подальші дослідження кристалізації ГА з водних розчинів (розділ 2) значною мірою були пов'язані з цими рентгенівськими даними. Зокрема вони показали, що дифракційна картина біоapatиту якісно є перехідною від властивої аморфному фосфату кальцію, зародженому на початковій стадії водного синтезу, до дифрактограми кристалічного ГА, в який трансформується АФК на заключній стадії процесу (рис. 2.1 *а–в*). Це впливало з сильного фону непружного розсіювання на рентгенівських картинах біоapatиту при кутах, які менші за $37^\circ 2\theta$ (рис. 2.1 *г*), що типове для АФК. Таке розсіювання було сильнішим від кісток молодих істот і слабшало з їхнім віком. Внаслідок мінеральний компонент кістки стали розглядати як двофазну нанокристалічно-аморфну структуру, в якій відносна кількість кристалічної фракції збільшується з віком кістки, тобто з її «визріванням». Для кількісної характеристики процесу природного визрівання ввели поняття ступеня закристалізованості, або просто «кристалічності», біоapatиту як відношення кількості кристалічної фази до кількості залишкової аморфної (у відсотках, %). Оскільки кристалізація синтетичного ГА з розчинів значною мірою моделює процес природного старіння твердої тканини, то, окрім прямого дослідження біозразків, широко розгорнулися роботи з визрівання синтетичних апатитів [1–7].

Робота [6] була серед перших, у якій між кристалічністю апатиту та характеристиками відповідної рентгенограми встановили кількісний зв'язок. Для цього застосували метод кількісного рентгенівського фазово-

го аналізу [8]. Метод ґрунтується на тому, що на рентгенограмі порошку з хаотично розташованими кристалами інтенсивність (площа) дифракційного максимуму чи будь-яка лінійна комбінація таких інтенсивностей над лінією фону прямо пропорційна вмісту кристалічного компонента. Спочатку вияснили, чи присутня у зразках кісткової тканини аморфна фаза, окрім кристалічної. Досліджували хаотичні порошки (з хаотично розташованими частинками) з висушених кульшових кісток людини, щура та корови. Повністю кристалічний хаотичний порошок ГА мали за стандарт. Фракцію кристалічного апатиту у зразках кісток оцінювали з порівняння відносної інтенсивності $I_{ГА}$ (площі) максимумів стандартного ГА (відбивань 002 і 310) та інтенсивностей I_m відповідних максимумів кістки. Для повністю кристалічного кісткового біоapatиту $I_m = I_{ГА}$. Різницю між інтенсивностями вважали за масовий вміст некристалічної фази $W_{ам}$ як

$$I_m / I_{ГА} = 1 - W_{ам}. \quad (7.1)$$

Обчислене звідси значення $W_{ам}$ множили на 100 % та знаходили вміст аморфної фази у відсотках.

Рівняння (7.1) було результатом таких міркувань. Якщо кістковий мінерал – двокомпонентна суміш кристалічної та аморфної фаз, то справедливою є формула [8]

$$I_m / I_{ГА} = W_{ГА} \cdot \mu_{ГА} / W_{ГА} (\mu_{ГА} - \mu_{ам}) + \mu_{ам},$$

де $W_{ГА}$ та $\mu_{ГА}$ – відповідно масова фракція та масовий коефіцієнт абсорбції ГА, а $\mu_{ам}$ – масовий коефіцієнт абсорбції АФК. Якщо прийняти, що $\mu_{ам} = \mu_{ГА}$, то звідси випливає співвідношення (7.1) як

$$I_m / I_{ГА} = W_{ГА} = 1 - W_{ам}.$$

Справедливість і придатність рівняння (7.1) для аналізу фазового складу кісткової тканини перевіряли [6] на серіях порошкових зразків із: 1) сумішей кристалічного ГА та синтезованої аморфної фази за різного співвідношення; 2) суміші ГА та кісткового матриксу, виділеного з демінералізованої кісткової тканини (із метою виявлення впливу води та органічного компонента); 3) кісток, попередньо оброблених за низкою хімічних методів (для виявлення можливого впливу препаративних процедур на вміст аморфної фази).

Рис. 7.1 показує експериментальну залежність відносної площі (інтенсивності) дифракційних максимумів від відносної кількості аморфної фази для сумішей синтетичних ГА та АФК (темні кружечки). Урахування впливу органічного матриксу (переважно – колагену), зв'язаної води та іншого

відношення Ca/P для АФК дає вельми слабку відмінність (світлі кружечки на рис. 7.1 та таблиця 7.1). Усі одержані значення лежать на прямій лінії, що підтверджує вірогідність лінійного співвідношення (7.1) та можливість його застосування для експериментальних досліджень.

Внаслідок у роботі [6] рентгенівським методом уперше було показано, що мінеральний компонент визрілої кістки (людини, щура, корови) вміщує значний відсоток (40–45 %, таблиця 7.1) аморфної фази та що цей метод можна застосовувати для визначення вмісту аморф-

ного компонента як у природній кістці, так і в синтетичних кальцій-фосфатних сумішах.

Таблиця 7.1

Вміст некристалічної фази у зразках кісток

Зразок	Волога, %	Органіка, %	Мінерал, %	I_b	I_m	Ca/P	Некристалічна фаза	
							A	B
Синтетичний ГА	–	–	–	3567	3567	1.64	0	0
Кістка корови, необроблена	8	34	58	1983	2088	1.65	41.5	44
Кістка щура, необроблена	11	33	56	1943	2106	1.62	41.0	44
Кістка щура, виділена – спиртово-ефірною сумішшю	11	37	63	1963	2071	1.62	42.0	45
– етилен діаміном	–	–	–	2074	2074	1.62	41.9	45
– спиртово-ефірною та етилен діаміною сумішшю	–	–	–	2138	2138	1.62	40.1	43

Примітки. I_b – інтенсивність (відносна площа) для цілої кістки; I_m – значення I_b з урахуванням впливу колагену, води та хімічної стехіометрії. А – значення, вираховані за припущення $\mu_{GA} = \mu_{am}$; В – значення, обчислені за припущення величин Ca/P для ГА – 1.8 і АФК – 1.33, що дає відповідно $\mu_{GA} = 85$ і $\mu_{am} = 76.3$.

Побудову градууювального графіка для визначення вмісту АФК особливо ретельно виконали в роботі [9]. Тут об'єктом дослідження були плазмові покриття на основі ГА. На дифрактограмі від плазмових покриттів є висококонтрастна відмінність між відбиваннями АФК і ГА. Покриття одержують напыленням порошків ГА з високотемпературної плазми [10]. Порошинка в плазмі нагрівається до високих температур і частково плавиться. Після зіткнення з відносно низькотемпературною поверхнею підкладки порошинка стрімко охолоджується. Розплавлена частина не встигає кристалізуватися, що внаслідок дає аморфну фазу в покритті. Нерозплавлена частина порошинки за час перебування в плазмі рекристалізується і формує в напыленому покритті висококристалічний ГА (частіше – оксигідроксиапатит, ОГА) [11, 12], який дає гострі дифракційні максимуми (рис. 7.2).

Висока якість дифрактограми від плазмового покриття дозволяє її ретельну математичну обробку [9]. Характеристики максимумів були уточнені методом найменших квадратів за застосування оригінальної комп'ютерної програми. Форму максимуму взято відповідно до функції Пірсон VIII (50 % за Гауссом + 50 % за Лоренцом). Аморфне гало також вважали симетричним і описували цією ж функцією. Знаходили уточнені значення кутового положення, площі та напівширини (ширина на половині висоти) дифракційних відбивань, а також дифузного гало. Приклад значень інтенсивності, уточнених і узгоджених із експериментальними даними, показано на рис. 7.2 для зразка зі значним вмістом АФК. Такі дані одержано для дифрактограм від більше десяти плазмових покриттів із різним співвідношенням АФК і ГА (напылених за різних режимів). Залежність площі (інтенсивності) відбивань A від вмісту фаз w виявилася чітко лінійною відповідно до

$$A = Kw \quad \text{і} \quad A' = K' w' \quad (7.2)$$

для кристалічного та аморфного компонентів (рис. 7.3).

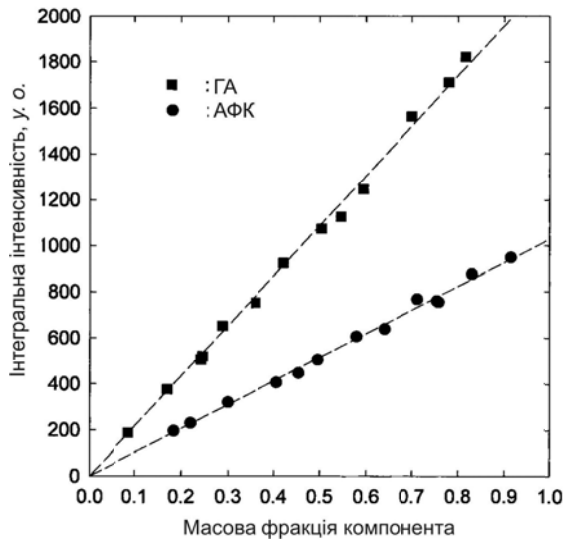


Рис. 7.3. Сумарна площа (інтенсивність) всіх дифракційних піків ГА і площа гало в залежності від вмісту цих компонентів

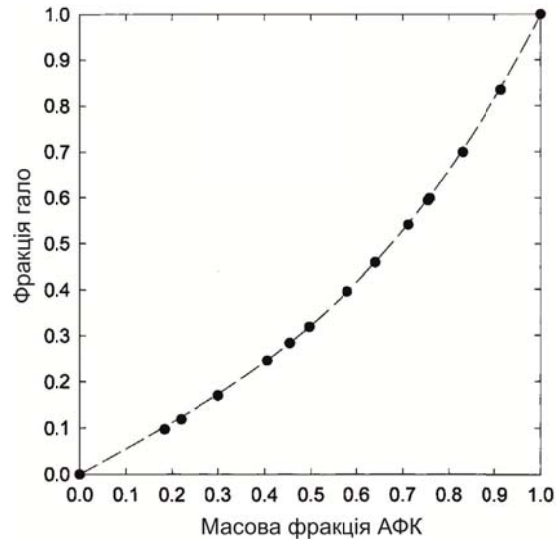


Рис. 7.4. Залежність відносної площі гало від вмісту аморфної фази в плазмових покриттях ГА

Із нахилу прямих на рис. 7.3 визначили середні значення коефіцієнтів K і K' для всіх одержаних зразків із великою точністю: $K = 2155$ (56) в $K' = 1027$ (42), де в дужках подано середньоквадратичне відхилення.

Для використання подібного градуувального графіка для аморфно-кристалічних сумішей, одержаних за інших умов наплення, зазначені співвідношення презентували в більш загальній формі. Ввели поняття «фракція гало» h як відношення площі аморфного гало A' до загальної площі гало та максимумів $A' + A$ (де A – площа всіх дифракційних піків):

$$h = A'/A + A'. \quad (7.3)$$

Ураховуючи залежності (7.2) та зрозуміле рівняння $w + w' = 1$, відносне значення w' можна записати як

$$w' = 1/[1 + K'/K (1 - h) / h]. \quad (7.4)$$

Із залежності (7.4) неважко визначити вміст аморфної фракції з експериментально знайденого значення h . Однак для цього треба знати відношення коефіцієнтів K'/K . Його знаходили з рівняння

$$K'/K = (A'/A)/(w'/w) \quad (7.5)$$

для однієї суміші з відомими значеннями w' і w . Внаслідок для значення $K'/K = 1027/2155 = 0.477$ (0.017) та площ, відображених на рис. 7.3, побудували градуувальний графік для знаходження відносного вмісту аморфної фракції в плазмових покриттях (рис. 7.4).

Фізико-хімічні характеристики АФК і ГА значно залежать від низки факторів осадження з розчинів (розділ 2). Так, температура визначає середній розмір і форму кристалів, рН маточного розчину впливає на тип і кількість захоплених іонів, а обидві ці характеристики осаду залежать від тривалості синтезу (часу визрівання). Розмір і форма кристалів, як і іонні заміщення, значно впливають на характеристики дифракційних максимумів, за якими побудовано градувальний графік на рис. 7.1. Отже, коректним вважають використання такого графіка для матеріалів, які одержано за однакових умов.

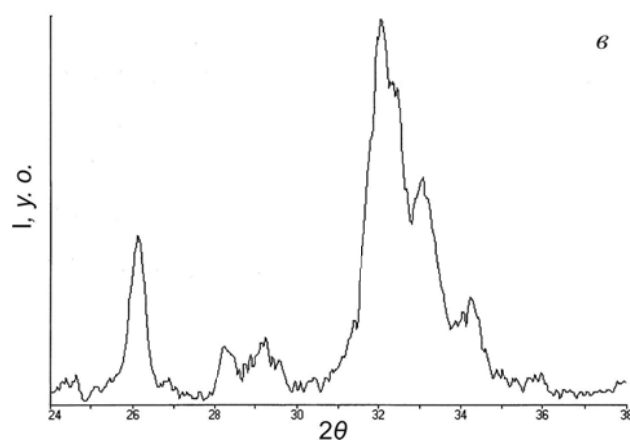
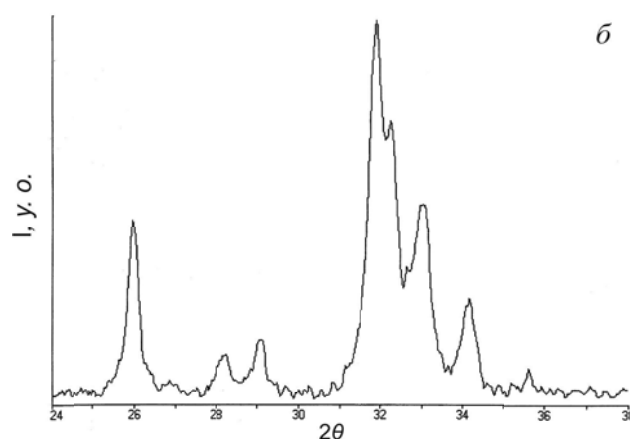
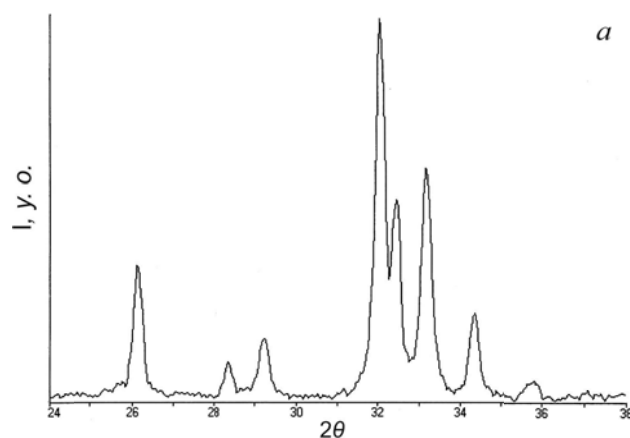
Наглядною ілюстрацією впливу основних факторів водного синтезу на структурні характеристики порошків на основі ГА є рентгенограми на рис. 7.5 [13] (як і подібні в численних інших роботах [1–4]). Інтенсивність і форма максимумів із однаковими (hkl) на них помітно відрізняються для порошків: *a* (температура синтезу 95 °С, рН 6.5, час визрівання 23 год), *б* (70 °С, рН 6.5, 2 год) і *в* (35 °С, рН 7.5, 2 год). Характеристики максимумів пов'язані також з іонними заміщеннями в порошках, як-от з іонами HPO_4^{2-} у порошку *в* і іонами CO_3^{2-} у порошку *б* (заміщення обох позицій, OH^- і PO_4^{3-}).

Для визначення ступеня кристалічності в таких порошках запропоновано співвідношення [13]

$$X_c \approx 1 - V_{112/300}/I_{300}, \quad (7.6)$$

де I_{300} – інтенсивність максимуму (300), а $V_{112/300}$ – інтенсивність щільності між відбиваннями (112) і (300), яка повністю зникає для некристалічних зразків.

Оскільки значення X_c залежить також від розміру зерна, то його справедливність перевіряли за формулою



ві ГА

$$V_{002} \sqrt[3]{X_c} = K, \quad (7.7)$$

де коефіцієнт $K = 0.24$, що знайдено з досліджень численних подібних порошків, одержаних за різних умов осадження [13], а V – повна ширина дифракційного максимуму (002) на половині висоти. Емпіричні співвідношення 7.6 і 7.7 дали близький результат для X_c у межах похибки 10 % для численних аморфізованих фосфатів кальцію на основі ГА (а для порошків a , b і v – 80 %, 40 % і 20 % відповідно).

Метод «щілини» між дифракційними максимумами [13], як і градувальні залежності (рис. 7.1 і 7.4) [6, 9], застосовували для оцінювання вмісту аморфної фази у зразках кальцій-фосфатного апатиту [14, 15]. Проте зазначалося, що похибка результату є малою тільки у випадку межових станів присутніх фаз, тобто для висококристалічного ГА та дійсно аморфного фосфату кальцію [9]. Вузькі інтенсивні дифракційні максимуми та «класичне» гало на рентгенограмі (рис. 7.2) мовби свідчать, що такими є стани фаз у плазмових покриттях. Однак порошок ГА у високотемпературній плазмі дегідроксилуються [16, 17], а зовнішні шари покриття не охолоджуються миттєво (як дотичні до підкладки) та можуть частково перетворюватися в нанокристалічні [18]. Така нестехіометрія та часткова псевдоаморфність впливає на положення та форму дифракційних максимумів і робить внесок у непружне розсіювання за рахунок зменшення інтенсивності пружного. Не менш проблемною є ситуація з іонними заміщеннями, внаслідок яких у ґратці виникають напруження та структурні спотворення, особливо при значній різниці між радіусами іонів, які заміщують один одного. Результати іонних заміщень можуть також значно впливати на рентгенівське розсіювання.

Робота [19] присвячена з'ясуванню структурного стану тієї частини апатиту, яка зазнала змін (спотворень) за дій найбільш частотних із вищезазначених факторів осадження. Досліджували зразки чотирьох характерних фосфатів кальцію на основі ГА (рис. 7.6). Як про це свідчать форма та ширина відбивань на рентгенограмах, зразки вельми відрізнялися за структурною досконалістю, особливо ГА, осаджений на колагенове волокно (рис. 7.6 *г*). Перші три рентгенограми були якісно подібними, тому досліджували перший зразок, який за найбільш уширеними максимумами та можливою присутністю залишкового гало в інтервалі $30\text{--}35^\circ 2\theta$ розглядали як найбільш структурно-недосконалий (рис. 7.6 *а*). Для порівняння як стандарт мали зразок АФК, спеціально синтезований за умов, які блокують кристалізацію [20]. Дифрактограму АФК показано рис. 7.7, а дифрактограму рис. 7.6 *а*, із якої вилучено дифракційні максимуми та яка, як вважають, показує вклад структурно-спотвореної частини (ССЧ) зразка – «аморфний» фон, – на рис. 7.8 *а* [18].

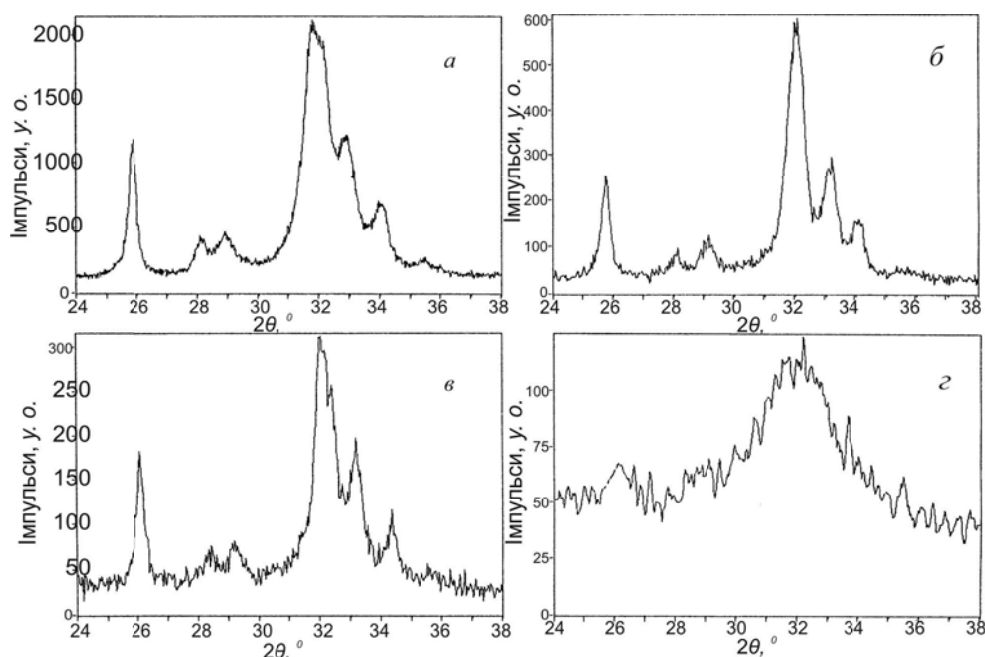


Рис. 7.6. Дифрактограми від ГА: *а* – низької кристалічності; *б* – карбонатизованого переважно в В-позиціях; *в* – Mg-заміщеного та *г* – осадженого на колагенові волокна

Із порівняння цих двох дифрактограм випливає, що інтерференційна картина від АФК має меншу кількість максимумів (тільки два), до того ж вони знаходяться в меншому кутовому інтервалі, аніж така від ССЧ. Криві радіального розподілу атомів (КРРА) для АФК і ССЧ показують, що перша має меншу роздільну здатність, аніж друга (рис. 7.9 *а,б*). При цьому за малих міжатомних віддалей $r < 3 \text{ \AA}$ крива АФК виявляє чіткі максимуми для $r \approx 1.5 \text{ \AA}$ і $r \approx 2.5 \text{ \AA}$, що належать парам P–O і O–O у фосфатній групі. Це відображає значну повторюваність тетраєдрів PO_4^{3-} у загалом аморфній структурі. Однак для віддалей $r > 3.5 \text{ \AA}$ максимуми АФК розділені погано. На кривій ССЧ максимуми на малих віддальях $r < 3.5 \text{ \AA}$ співпадають із такими на кривій АФК, однак для більших $r > 3.5 \text{ \AA}$ вони чітко розділяються та ще й посилюються всупереч кривій АФК.

Із зіставлення кривих на рис. 7.9 автори [19] доходять висновку, що в АФК переважно зберігається ближній, а в ССЧ – також і дальній порядок у розташуванні атомів (іонів). Виходячи з результатів КРРА щодо ймовір-

ної кристалічної природи ССЧ апатиту, побудували дифракційну картину для ГА з екстремально малими нанокристаллами, розміри яких 1.5–2.5 нм всього в декілька разів перевищували значення сталих ґратки (рис. 7.8 б). Порівняльний аналіз дифрактограм експериментальної та розрахункової на рис. 7.8 а і б виявив, що вони вельми подібні.

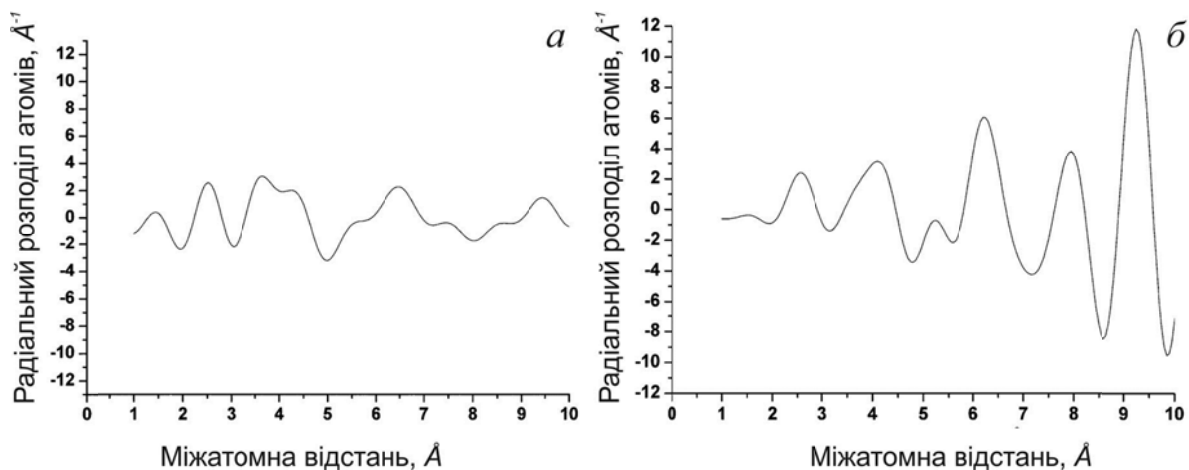


Рис. 7.9. Криві радіального розподілу для а – АФК і б – ССЧ

Дослідження в електронному мікроскопі надвисокої роздільної здатності (ЕМНРЗ) завершили доказ нанокристалічної природи ССЧ. Виявилось, що зразки, які дають дифрактограми на рис. 7.6 а–в, складаються з двох типів частинок (рис. 7.10). Частинки першого типу мають розмір 30–40 нм і є кристалічними, оскільки у них у ділянках розміром 4–10 нм надійно виявляються міжплощинні віддалі ГА. Ці ділянки орієнтовані хаотично одна щодо іншої та занурені в матрицю, в якій упорядковане

розташування частинок виявляється набагато гірше. Проте спеціальний метод (функцій автокореляції), який застосовують для аналізу зображень ЕМНРЗ, показав, що в цій матриці в ділянках (доменах) розміром не більше 3 нм також виявляються міжплощинні віддалі ГА (рис. 7.10 *а*). Інші два типи зразків мають подібну будову, особливо Mg-заміщений апатит (рис. 7.6 *б,в*). Однак у зразках ГА, осаджених на колаген (рис. 7.6 *г*), ніяких ділянок із упорядкованим розташуванням частинок методом ЕМНРЗ не виявлено – вони аморфні (рис. 7.10 *б*). Отже, зразки ГА, які дають дифрактограми як на рис. 7.6 *а-в*, є нанокристалічними з двомодальним розподілом внутрішньовпорядкованих ділянок за розмірами, які хаотично розташовані одна до іншої. Більші за розмірами дають дифракційні максимуми, а менші – картини розсіювання як ССЧ (рис. 7.6 *а-в* і 7.8 *а*).

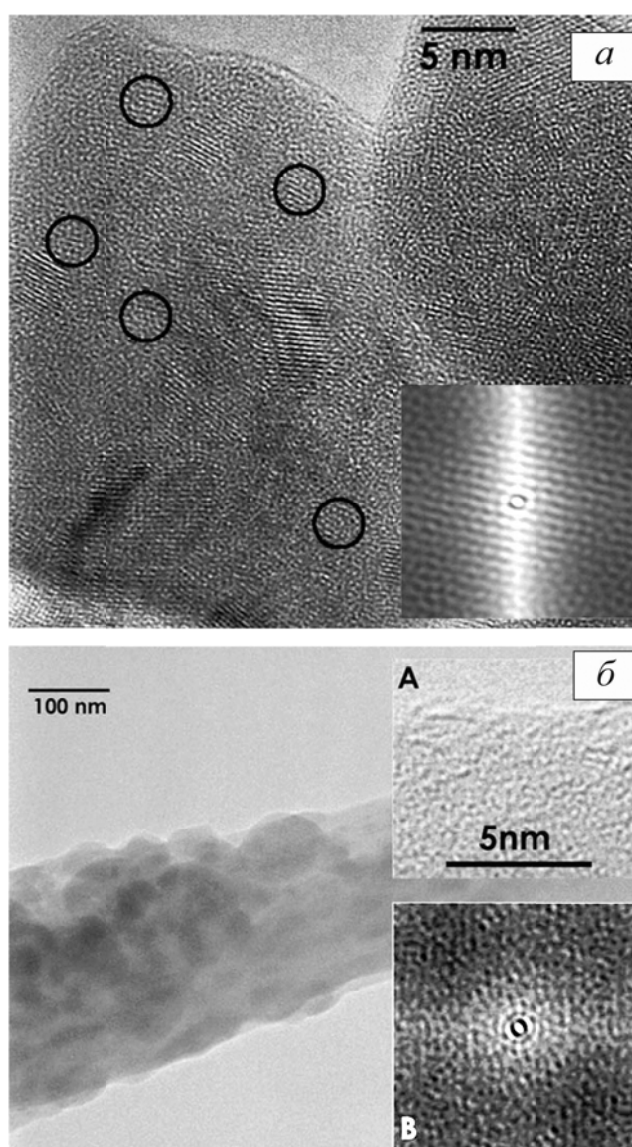


Рис. 7.10. Зображення в ЕМНРЗ: *а* – нанокристалічного ГА. Упорядковані ділянки в кружках відповідають функції автокореляції (правий нижній кут); *б* – АФК на колагеновому волокні. А – збільшене зображення ділянки та В – його функція автокореляції

У роботі [19] доходять також оригінального загального висновку, що за «кристалічності», яка прямує до нуля, між моделями нанокристалічного та склоподібного (аморфного) стану зникає відмінність. Якщо розмір когерентно-розсіювальної ділянки стає меншим за 1 нм, то нанокристалічний стан можна вважати склоподібним, у якому зберігається тільки ближній порядок (на віддаль до 0.5–0.6 нм).

7.1.2. ІЧ-спектрометричні дослідження

Визначення ступеня кристалічності (як відносного масового вмісту кристалічної фази в суміші з аморфною) розроблено також методом ІЧ-спектрометрії [21]. Подібно до рентгенівського методу, для цього застосовують градувальні графіки. Їх побудували для двох типів зразків. Зразки першого типу були порошками АФК, ГА та їхніх сумішей. Порошки одержали з осадів водного (нітратного) синтезу за умови відсутності карбонат-містких компонентів. АФК походить із осаду на ранній стадії синтезу, ГА – на заключній. Відображенням процесу кристалізації в ІЧ-спектрі

в інтервалі $400\text{--}700\text{ см}^{-1}$ вважають зміни в абсорбційній смузі, яка відповідає анти-симетричному зги-нальному коливанню νPO_4^{3-} (рис. 2.11). Для однофазного АФК – це симетрична смуга (синглет) в околі 600 см^{-1} , яка перетворюється в дублет для ГА з максимумами 565 см^{-1} і 605 см^{-1} . Проміжні спектри для сумішей аморфно-кристалічних порошків показують поступове розщеплення синглету в дублет [22]. У роботі [21] вводять характеристику такої трансформації як функцію розщеплення (ФР). Її визначають як

відношення площ A_1/A_2 у спектрі (рис. 7.11). A_2 відраховують від лінії фону, що проведена як дотична до кривої абсорбції від 400 до 700 см^{-1} (пунктирна лінія), а A_1 є площею щілини між двома максимумами поглинання, на які розщеплюється $\nu_4\text{PO}_4^{3-}$, і лінією, що з'єднує їхні вершини (інша пунктирна лінія). Зразки іншого типу одержано з осадів на різних стадіях синтезу – від АФК на ранній стадії до повністю кристалічного ГА на завершальній. У двофазних осадах відношення Са/Р у кристалічній фазі поступово збільшується від властивого АФК (1.5) до значення ГА (1.67) (розділ 2) [23]. Для усереднення було досліджено по три серії зразків для кожного із зазначених типів.

Графік функції розщеплення, залежно від кристалічності, являє собою пряму лінію (рис. 7.12); при цьому статистичний аналіз показав слабку відмінність у одержаних значеннях для обох типів зразків, тобто градуювальних із механічних сумішей двох фаз і експериментальних із синтезу.

Придатність графіка починається із вмісту кристалічної фази понад 6 % (точка перетину прямої з абсцисою 6.3 %); проте автори [21] повідомляють про більше значення приблизно 15 % на підставі досвіду практичного застосування методу.

На рис. 7.13 функцію розщеплення показано залежно від відношення Са/Р у зразках. Як і у випадку попередньої залежності (рис. 7.12), немає суттєвої різниці між значеннями ФР для градуювальних сумішей і одержаних на різних стадіях синтезу. Лінійна залежність перетинає абсцису при 1.51, тобто з графіка можна визначити відношення Са/Р для сумішей понад цю величину.

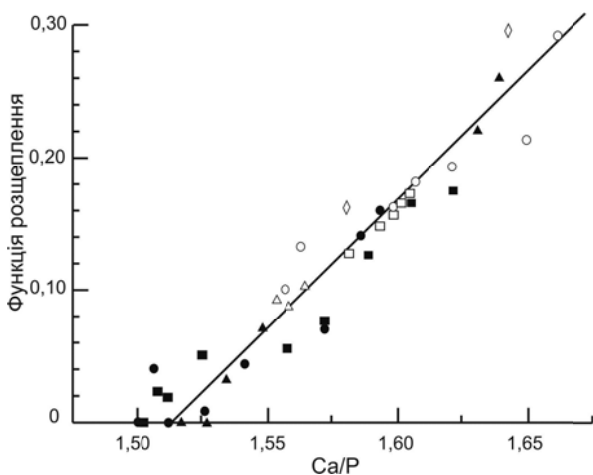


Рис. 7.13. Графік функції розщеплення залежно від відношення Са/Р. Позначення як на рис. 7.12

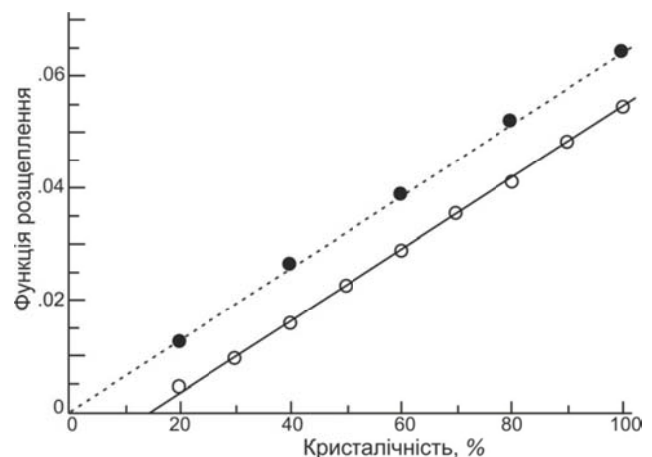


Рис. 7.14. Графік для визначення кристалічності в синтетичних аморфно-кристалічних зразках (чорні кружечки) та в зразках, які імітують кісткову тканину (синтетичні зразки з додаванням протеїну, білі кружечки)

На значення ФР впливає також розмір кристалів ГА, якщо зразок повністю кристалічний. Так, значення ФР для ГА з розмірами кристалів 125 Å і 450 Å становили 0.155 і 0.250 відповідно, тобто суттєво відрізнялися. Однак розміри кристалів ГА в сумішах як градувальних для побудови графіка, так і досліджуваних, були однаковими, оскільки кінетика кристалізації набагато швидша за розростання попередньо утворених кристаліків за умов нітратного синтезу (розділ 2.1) [23]. Отже, ІЧ-метод можна виправдано застосовувати для оцінювання як кристалічності, так і відношення Са/Р у аморфно-кристалічних сумішах зазначеного типу. Для сумішей іншого походження, в яких кристалики ГА будуть відрізнятися за розмірами, градувальні графіки будуть іншими.

ІЧ-метод має деякі практичні переваги перед рентгенівським. Так, для дослідження необхідно всього декілька міліграмів речовини, а для рентгенівського методу маса зразка в декілька десятків разів більша. До того ж, ІЧ-метод є набагато швидшим.

Як зазначалося, перші рентгенівські дослідження виявили, що мінеральний компонент кістки складається з аморфного та кристалічного компонентів [6]. ІЧ-метод застосували для одержання додаткової інформації з цього питання [24]. Оскільки ІЧ-метод було розроблено із застосуванням синтетичних аморфного та кристалічного ФК, то для його поширення на тверді тканини вияснили можливий вплив на ФР таких характерних кісткових факторів, як розмір кристалів, стехіометрія та вміст колагену. Окремими дослідженнями було встановлено, що на значення ФР слабо впливають розміри кристалів і відношення Са/Р у повністю кристалічному апатиті в межах інтервалів типових для кістки, а вплив демінералізованого кісткового протеїну, доданого до синтетичного ГА (у межах 15–80 %), порівнюється з похибкою вимірювання. З урахуванням цих даних побудували також градувальні графіки для кісткової тканини (рис. 7.14) [24].

Одна з одержаних лінійних залежностей на рис. 7.14 (чорні кружечки) побудована за даними для синтетичних аморфно-кристалічних сумішей, як і в [21], а інша (білі кружечки) – для зразків, які близько імітують кісткову тканину (одержані з подібних синтетичних із додаванням протеїну кісток); кожна експериментальна точка є результатом усереднення по десяти зразках.

Результати, одержані застосуванням градувального графіка (за білими кружечками) для реальної кістки – стегнових зразків щура, подано в табл. 7.2.

За ІЧ-спектроскопічними даними, молода кістка містить набагато більше АФК, ніж кристалічного апатиту. Із розвитком кісткової тканини фазовий склад поступово змінюється на обернений. Установлюється стале співвідношення кристалічного компонента до аморфного приблизно як

2:1, так що кістка щура близько 9-місячного віку (264 доби) є переважно компактною.

Таблиця 7.2

**Кристалічність (%) стегнової кістки щура
за даними ІЧ-спектрометрії (метод ФР)**

Вік кістки (дні)	Са/Р	ФР	Вміст мінералу, %	
			Аморфний	Кристалічний
8	1.41	0.0100	69.5	30.5
13	1.46	0.0185	56.0	44.0
18	1.50	0.0240	47.0	53.0
29	1.55	0.0300	37.5	62.5
32	1.55	0.0305	37.0	63.0
35	1.57	0.0315	35.5	64.5
38	1.56	0.0310	36.0	64.0
41	1.59	0.0310	36.0	64.0
44	1.58	0.0310	36.0	64.0
47	1.59	0.0315	35.5	64.5
50	1.60	0.0310	36.0	64.0
53	1.60	0.0310	36.0	64.0
56	1.61	0.0315	35.5	64.5
264	1.63	0.0315	35.5	64.5

Подібні результати одержано для багатьох кісток іншого походження, зокрема людини. У деяких кістках (як у курчати) у молодому віці аморфний компонент доходить до 80 %. Ці результати спричинили висновок, що АФК є першим мінералом, який утворюється в організмі під час розвитку та може надалі діяти як метаболічний (тобто який регулює процес обміну речовини) попередник кристалічного апатиту в кальцифікованих тканинах. Саме ці піонерські роботи [20–24] започаткували науковий напрямок із дослідження початкових стадій формування фосфатів кальцію у процесах водного осадження, які імітують утворені в живих організмах унаслідок біомінералізації.

7.2. Сторонні іони HPO_4^{2-} , CO_3^{2-} і відношення Са/Р

7.2.1. Еволюція хімічного складу в біоапатиті

За відсутності іонних заміщень у потрійній системі $\text{Ca}(\text{OH})_2\text{-H}_3\text{PO}_4\text{-H}_2\text{O}$ утворюється тринадцять фосфатів кальцію із молярним відношенням Са/Р від 0.5 до 2.0. Визначальними параметрами для їхнього формування є відношення Са/Р, лужність/кислотність і розчинність. Вони пов'язані

з водневим показником розчину рН. Чим менше значення рН, тим більш кислотним і розчинним у воді є утворений фосфат кальцію.

У фосфато-містких розчинах зміна рН спричиняє зміну відносних концентрацій чотирьох різновидів фосфорної кислоти (рис. 7.15) [25] та, внаслідок, хімічного складу й кількості фосфатів кальцію, які утворюються за прямого осадження (у таблиці 1.1 подано ФК, які знайшли практичне застосування) [26].

Зокрема, у нейтральних і слабколужних розчинах за $\text{pH} \approx 7.0\text{--}8.0$ домінують іони H_2PO_4^- і HPO_4^{2-} (рис. 7.15). Такі значення рН характерні для фізіологічних розчинів, тобто умов формування біоapatиту.

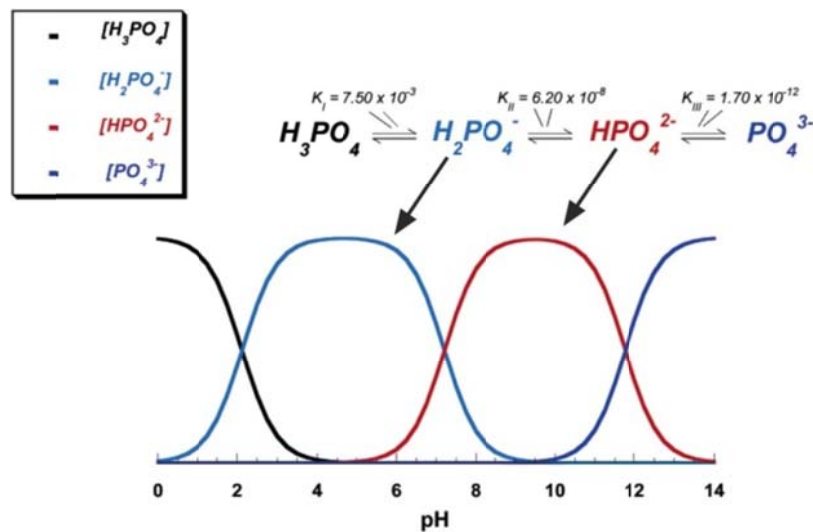


Рис. 7.15. Вплив рН на концентрацію фосфатних іонів у розчинах фосфорної кислоти

Низка робіт із вивчення твердих тканин на початкових стадіях утворення показала, що основними їхніми компонентами є саме кислі фосфати кальцію [27, 28]. Так, у роботі [27] вивчали біомінералізацію у твердій тканині курчати від ембріонального стану до повного її визрівання як кортикальної кістки на час вилуплення. Хімічний аналіз виявив, що відносні концентрації іонів Ca , PO_4 і CO_3 у твердій тканині збільшуються, а відносна концентрація іонів HPO_4 , яку на початковій стадії знайдено найбільшою, поступово зменшується з часом визрівання ембріона. Водночас збільшується відношення Ca/P . Інші зміни переконливо ілюструються ІЧ-спектрами (рис. 7.16). У процесі визрівання збільшується кристалічність тканини, що видно з поступового розділення синглетної смуги в інтервалі $450\text{--}700\text{ см}^{-1}$ у дублет. Фіксується також зсув фосфатної смуги від 1070 см^{-1} для HPO_4^{2-} на 8-й день визрівання у бік смуги 1035 см^{-1} для PO_4^{3-} визрілої кістки. Окрім цього, посилюються абсорбційні смуги 1400 і 870 см^{-1} для іонів CO_3^{2-} . Поглинання 2900 , 1530 і 1240 см^{-1} пов'язують із залишками органічного компонента, а 3400 , 1640 і 1610 см^{-1} належать до

адсорбованої води. Отже, зароджена тверда тканина містить кислий фосфат кальцію ймовірного складу $\text{CaHPO}_4 \cdot n\text{H}_2\text{O}$.

Він поступово перетворюється через карбонізовані фосфати кальцію проміжних складів у карбонат-апатит у визрілій кістці, як це було встановлено за подальшого рентгєнівського дослідження.

Результати роботи [27] стали поштовхом до дослідження патологічних кальціфікованих твердих утворень із метою вивчення їхнього складу, структури та механізму утворення [26]. В одному з перших досліджень вивчали кальцій-фосфатні ниркові камені [28]. Окрім поширених кальцій-оксалатних, такі камені утворюються у хворих із деякими супровідними хворобами. Першим патологічним фосфатом кальцію в них виявився брушит $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, тобто кислий фосфат кальцію, як і в ембріоні курчати. Аналіз ниркових каменів на подальшій стадії розвитку показав поступовий гідроліз брушиту та його карбонатизацію з перетворенням у карбонат-октакальційфосфат (рис. 7.17 а). Імітація цього процесу *in vitro* мала результатом добре узгоджену еволюцію синтезованого брушиту в якісно такий же карбонат-октакальційфосфат під час його визрівання у розчині з іонами CO_3^{2-} (рис. 7.17 б).

Збільшення відношення Ca/P внаслідок заміщення HPO_4^{2-} на CO_3^{2-} показують також дослідження цієї залежності в кістках низки хребетних [29]. Із рис. 7.18 витікає, що вона є лінійною.

Залежно від концентрації CO_3^{2-} , значення Ca/P можуть змінюватися від 1.60 для незрілої кістки (кролика) до майже 1.9 для зрілої кістки (черепахи), тобто набагато більшого, ніж для стехіометричного ГА (1.67). Продовження прямої лінії цієї залежності до перетину з ординатою дає величину Ca/P ≈ 1.52 для кістки без домішок CO_3^{2-} . Це значення близьке до властивого трикальційфосфату $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$, який часто вважають зародком

під час формування апатиту за умов водного осадження [23]. Однак ця гіпотеза не відповідає реаліям, оскільки, наприклад, відношення Ca/P у зародку твердої тканини курчати значно менше від 1.5 і під час визрівання збільшується до 1.33 (ОКФ), а надалі за рахунок заміщення іонів HPO_4^{2-} на CO_3^{2-} – ще більше. Хімічний склад первинного зародку, з якого формується біоapatит, достеменно не відомий. Вельми ймовірно, що це фосфат кальцію, який більш кислий, аніж ОКФ (тобто з $\text{Ca/P} < 1.33$), і стабілізується у розчині іонами CO_3^{2-} . У процесі визрівання він розростається за рахунок іонів кальцію та (гідро)фосфату. Ці іони частково заміщуються сторонніми, першочергово карбонатними, що загалом призводить до утворення (визрівання) нестехіометричного біоapatиту, нерідко – зі збільшеними значеннями Ca/P порівняно з 1.67 для ГА.

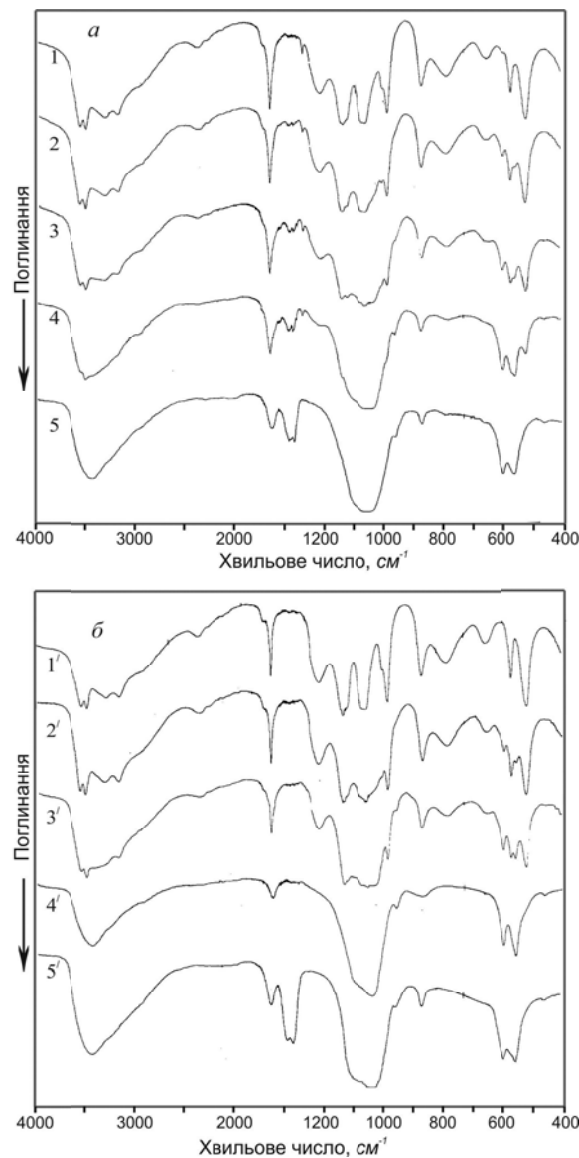


Рис. 7.17. ІЧ-спектри перетворення *а* – брушиту (1) в октакальційфосфат (2–4) та карбонатизований октакальційфосфат (5) у ниркових каменях хворої та *б* – синтезованого брушиту (1') в октакальційфосфат (2'–4') і надалі в карбонатизований октакальційфосфат (5') під час визрівання в розчині із вмістом CO_3^{2-}

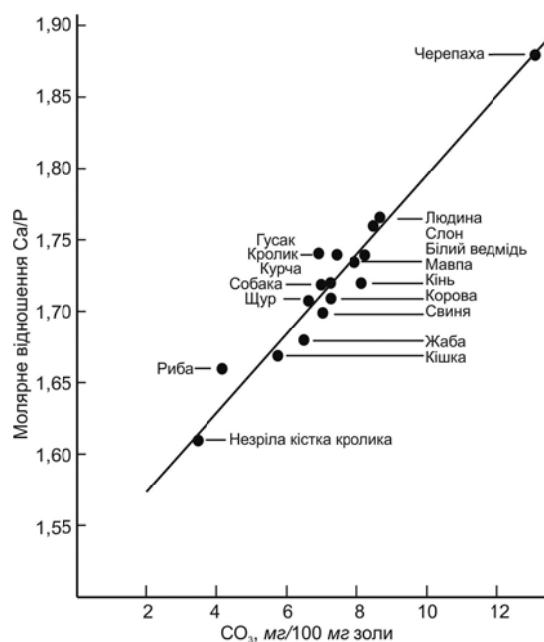
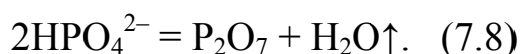


Рис. 7.18. Залежність відношення Ca/P від вмісту карбонатних іонів у кістках хребетних

7.2.2. Визначення концентрації іонів HPO_4^{2-}

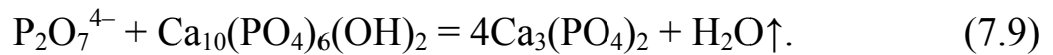
Із результатів на рис. 7.15 випливає, що за водного синтезу апатиту та лужних значень $7 < \text{pH} < 10$ в утвореному осаді частина фосфатних іонів є гідрофосфатними HPO_4^{2-} та/чи дигідрофосфатними H_2PO_4^- . Це призводить до формування КДГА зі значеннями $1.5 < \text{Ca/P} < 1.67$. Перше вірогідне визначення концентрації іонів HPO_4^{2-} у КДГА пов'язують із роботою [30]. Тут показано, що під час відпалу КДГА відбувається розклад (конденсація) гідрофосфатних іонів із утворенням іонів пірофосфату $\text{P}_2\text{O}_7^{4-}$ і виділенням молекул води за реакцією



Реакція починається при $300\text{ }^\circ\text{C}$ і закінчується близько $1000\text{ }^\circ\text{C}$ за відпалу упродовж 15 год при кожній температурі з цього інтервалу (рис. 7.19 а). За відпалу при $600\text{ }^\circ\text{C}$ швидкість реакції стрімко збільшується на початковій стадії, після 60 год поступово зменшується та практично не змінюється після 240 год (рис. 7.19 б).

Концентрацію $\text{P}_2\text{O}_7^{4-}$ визначали хімічним методом у зразках на заключній стадії, коли подальший відпал практично не змінював її значення.

Найбільшим був вміст іонів $P_2O_7^{4-}$ у зразках, відпалених при 700–800 °С, надалі він стрімко зменшувався (рис. 7.16 а). Зменшення пов'язують із взаємодією іонів пірофосфату з ГА з утворенням ТКФ і води за реакцією



Ці результати якісно підтверджено в подібній (за процедурою виконання) роботі [31]. Зокрема встановлено [30, 31] залежність концентрації утворених іонів пірофосфату від значення Ca/P у вихідних зразках КДГА (рис. 7.20). Чим менше значення в межах $1.5 \leq Ca/P < 1.67$, тим більшою була концентрація P_2O_7 у відпалених зразках, що добре узгоджується зі стехіометричною формулою $Ca_{10-x}HPO_x(PO_4)_{6-x}(OH)_{2-x}$. Із концентрації $P_2O_7^{4-}$ та кількості виділеної води (за незалежним методом) знаходили концентрацію іонів HPO_4^{2-} за співвідношенням (7.8) та значення x у нестехіометричній формулі для вихідного КДГА.

7.2.3. Визначення концентрації іонів

CO_3^{2-} і HPO_4^{2-}

Визначення вмісту іонів HPO_4^{2-} непрямим методом їхнього піролізу з перетворенням в іони $P_2O_7^{4-}$ [30] дійсне, якщо виключно іони HPO_4^{2-} є твірними або заміщують іони PO_4^{3-} у фосфатах кальцію. Наприклад, для брушиту, монетиту чи нестехіометричного ФК. Такі сполуки одержують осадженням у розчині тільки за відсутності в ньому іонів CO_3^{2-} (для цього водний синтез провадять у захисній атмосфері). За синтезу в карбонат-вільному розчині вміст HPO_4^{2-} в утворених ФК переважно визначає значення рН [32]. За присутності іонів CO_3^{2-} як HPO_4^{2-} , так і CO_3^{2-} захоплюються в осад, причому за менших значень рН домінує вміст HPO_4^{2-} , а за більших – CO_3^{2-} [33]. Проблемність застосування піролітичного методу для таких подвійно-заміщених сполук полягає в тому, що в процесі термічного розкладу іонів HPO_4^{2-} за реакцією (7.8) водночас відбувається реакція [33]



з утворенням фосфатних, а не пірофосфатних груп. Внаслідок підсумковий вміст іонів $P_2O_7^{4-}$ зменшується, тобто вноситься похибка у визначення вихідної концентрації іонів HPO_4^{2-} .

Похибка також виникає під час визначення концентрації іонів CO_3^{2-} термічним методом. За збільшення лужних значень рН до найбільшого концентрація HPO_4^{2-} у реакційному розчині (і в осадженому ФК) прямує до найменшої (рис. 7.15). Натомість концентрація іонів CO_3^{2-} зростає до найбільшої [33]. За умов входження обох іонів у ФК істинне (окреме) значення концентрації CO_3^{2-} і HPO_4^{2-} не можна також визначити, наприклад, поширеним методом термогравиметрії (ТГ). Розкладання іонів CO_3^{2-} під час нагрівання зразка починається з 400 °С і триває до 850 °С. У приблизно такому ж інтервалі відбувається конденсація іонів HPO_4^{2-} у $P_2O_7^{4-}$ [30]. Отже, зменшення маси зразка під час ТГ у цьому інтервалі є наслідком двох процесів, а не одного, звідки можна би визначити вміст іонів HPO_4^{2-} або CO_3^{2-} . У зв'язку з цим необхідними є нетермічні методи, тим більше, що мінеральні компоненти як здорової, так і враженої твердої тканини переважно є слабкостійкими карбонат-гідрофосфат-заміщеними фосфатами кальцію.

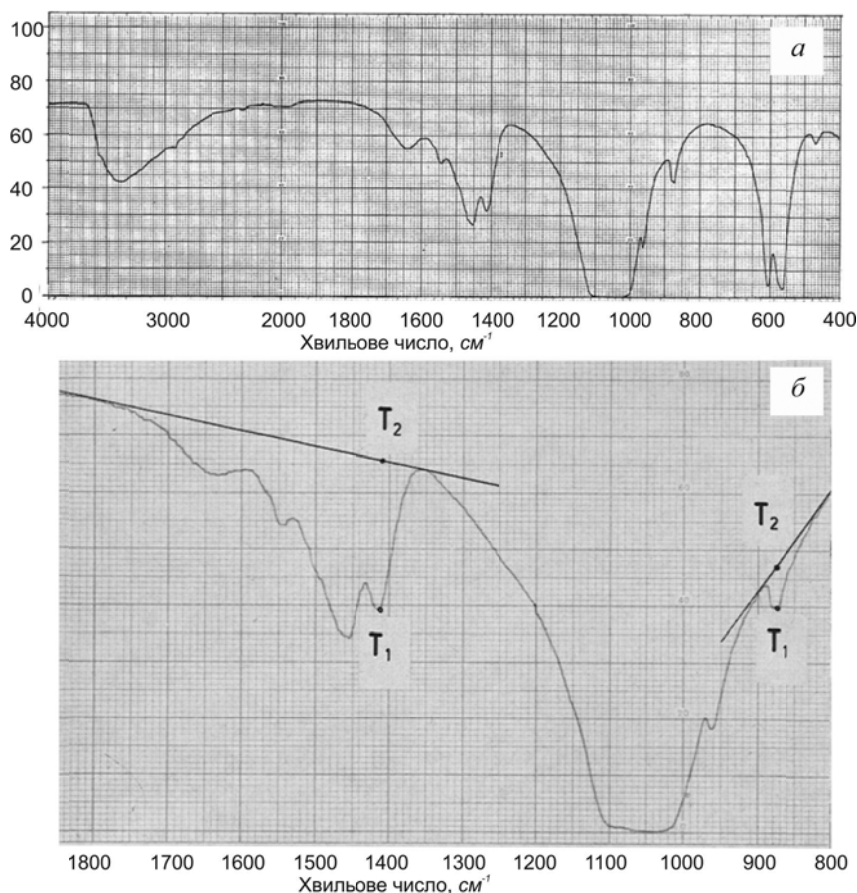


Рис. 7.21. Повний ІЧ-спектр від карієсної емалі – а та його частина – б

Із нетермічних методів визначення вмісту зазначених іонів розглянемо методи ІЧ-спектрометрії [33, 34]. ІЧ-спектри зазвичай одержують для хвильових чисел ν в інтервалі $400\text{--}4000\text{ см}^{-1}$. Такий спектр для карієсної зубної емалі показано на рис. 7.21 а [34]. У ньому поглинання в інтервалах $450\text{--}700\text{ см}^{-1}$ і $900\text{--}1200\text{ см}^{-1}$ належать групам PO_4^{3-} , $1350\text{--}1600\text{ см}^{-1}$ – іонам CO_3^{2-} , широка смуга при 3400 см^{-1} і смуга при 1650 см^{-1} пов'язані з водою, а максимум при 875 см^{-1} водночас спричинений іонами CO_3^{2-} і HPO_4^{2-} . Ідея методу [34] полягає в тому, щоб визначити вміст іонів CO_3^{2-} , а надалі – HPO_4^{2-} із поглинання при 875 см^{-1} після врахування вкладу в нього поглинання CO_3^{2-} . Оскільки пропускання іонами CO_3^{2-} і HPO_4^{2-} відбувається в інтервалі $800\text{--}1000\text{ см}^{-1}$, надалі розглядають цю ділянку спектра (рис. 7.21 б).

Внутрішньо-площинні розтягувальні коливання CO_3^{2-} відповідають смугам $1410, 1460, 1650\text{ см}^{-1}$, а смугу при 875 см^{-1} породжують позаплощинні деформаційні коливання CO_3^{2-} і розтягувальні коливання $\text{HPO}_4^{2-}(-\text{P}-\text{OH})$. Спочатку визначали концентрацію іонів CO_3^{2-} . Для цього знаходили пропускання T_1 і T_2 для смуг 1410 і 875 см^{-1} (рис. 7.21 б). T_1 є пропускання при вершині максимуму, а T_2 – для фону. Значення для фону відраховували від дотичних до кривої при 825 і 925 см^{-1} , а також 1325 і 1750 см^{-1} . Із одержаних величин пропускання знаходили величину абсорбції (екстинкції) $E = \log T_2/T_1$ для кожної зі смуг, а також відношення $\beta = E_{1410}/E_{875}$. Для зразка карієсної емалі з високим вмістом CO_3^{2-} одержано $E_{1410} = 0.151 \pm 0.003$, $E_{875} = 0.032 \pm 0.003$, $\beta = 4.7$ і вміст $\text{CO}_3^{2-} = 4.3 \pm 0.2\text{ мас}\%$ (за результатом хімічного аналізу). Значення E_{1410} для низки зразків здорової емалі тварини, людини та синтетичного ФК залежно від концентрації CO_3^{2-} в них добре вкладаються на пряму лінію, що дає середній коефіцієнт екстинкції $E_{1410} = 0.033/\text{мас}\% \text{ CO}_3^{2-}$ (рис. 7.22).

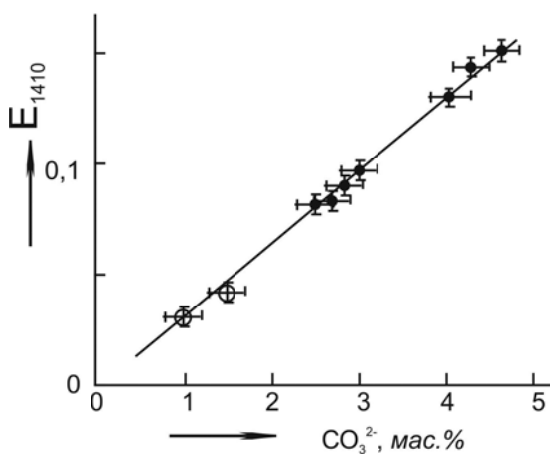


Рис. 7.22. Значення E_{1410} залежно від вмісту CO_3^{2-} для здорової емалі тварини (●), людини (+) і синтетичних зразків ФК (○)

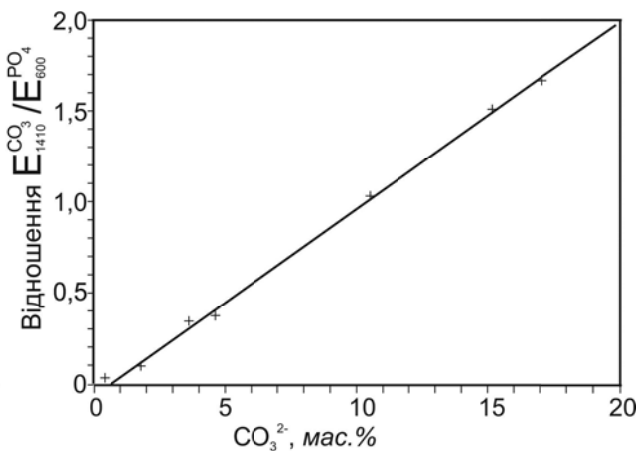


Рис. 7.23. Градувальна залежність $E_{1410}^{\text{CO}_3} / E_{600}^{\text{PO}_4}$ від концентрації CO_3^{2-} для синтетичних апатитів

Подібний зв'язок між E_{875} і концентрацією HPO_4^{2-} одержали також для синтетичних зразків апатиту зі значним вмістом HPO_4^{2-} (9–34 мас.%) і малою концентрацією CO_3^{2-} (меншою за 0.2 мас.%). Середнє значення екстинкції E_{875} із цих вимірювань $0.0025 \pm 0.005/\text{мас.}\%$ HPO_4^{2-} для адсорбованих молекул і $0.05 \pm 0.004/\text{мас.}\%$ HPO_4^{2-} – для тих, які заміщують PO_4^{3-} у ґратці.

Під час проходження випромінювання частотою ν через шар речовини завтовшки ℓ , в якому знаходяться частинки (іони) x концентрацією C_x , відбувається його поглинання відповідного до закону Бугера–Ламберта–Бера [35]

$$I_\nu = I_0^\nu \exp(-E_\nu^x \cdot C_x \cdot \ell), \quad (7.11)$$

де I_0^ν – інтенсивність падаючого випромінювання, I_ν – інтенсивність випромінювання, яке пройшло, а E_ν^x – коефіцієнт (показник) поглинання цими частинками або коефіцієнт молекулярного поглинання. Після логарифмування (7.11) одержимо

$$\log(I_0/I)_\nu = E_\nu^x \cdot C_x \cdot \ell. \quad (7.12)$$

За урахування умов запису спектрограми (поправки на ширину щілин тощо) видиме поглинання буде

$$E_\nu = \log(I_0/I)_\nu = \log(T_2/T_1)_\nu = E_\nu^x \cdot C_x \cdot \ell. \quad (7.13)$$

Оскільки поглинання на частоті $\nu = 1410 \text{ см}^{-1}$ спричинено виключно іонами CO_3^{2-} (які переважно заміщують іони PO_4^{3-} у ґратці, В-позиції), то для них (7.13) матиме вигляд

$$E_{1410} = \log(T_2/T_1)_{1410} = E_{1410}^{\text{CO}_3} \cdot C_{\text{CO}_3} \cdot \ell. \quad (7.14)$$

Із рівняння (7.14) визначили C_{CO_3} , підставляючи значення $\log(T_2/T_1)_{1410}$ (як для рис. 7.21 б), $E_{1410}^{\text{CO}_3} = 0.033/\text{мас.}\%$ і $\ell = 0.3 \text{ мм}$ (товщина порошкових зразків). Одержали середнє значення концентрації іонів CO_3^{2-} у зразках здорової емалі $C_{\text{CO}_3} = 4.32 \text{ мас.}\%$. Значення концентрацій, обчислених із даних ІЧ-спектрометрії та традиційного хімічного аналізу, добре узгоджувалися (розбіжність менша за 10 мас.% CO_3).

Поглинання при 875 см^{-1} спричинено двома групами іонів, і за умови їхньої невзаємодії задовольняє рівнянню

$$E_{875} = E_{875}^{\text{CO}_3} C_{\text{CO}_3} + E_{875}^{\text{HPO}_4} \cdot C_{\text{HPO}_4}$$

або, з урахуванням $\beta = E_{1410}^{CO_3} / E_{875}^{CO_3}$ і $E_{875}^{CO_3} = \beta^{-1} E_{1410}^{CO_3}$, – залежності

$$E_{875} = \beta^{-1} E_{1410}^{CO_3} \cdot C_{CO_3} + E_{875}^{HPO_4} \cdot C_{HPO_4}. \quad (7.15)$$

Підставляючи одержані значення $\beta = 4.7$, $E_{1410}^{CO_3} = 0.033/\text{мас.}\%$, $C_{CO_3} = 4.32 \text{ мас.}\%$ та $E_{875} = \log(T_2/T_1)_{875}$, визначене за рівнянням (7.13), із (7.15) знаходять $E_{875}^{HPO_4} \cdot C_{HPO_4}$. Надалі сюди для $E_{875}^{HPO_4}$ підставляють значення або $0.0025/\text{мас.}\%$ (припускаючи поверхнево-адсорбовані іони HPO_4^{2-}), або 0.05 (для HPO_4^{2-} як замісників у ґратці) і знаходять C_{HPO_4} .

ІЧ-спектроскопічне визначення концентрації CO_3^{2-} (за присутності іонів HPO_4^{2-}) розроблено також в роботі [36]. Запропонований тут метод ґрунтується на зіставленні відношення інтенсивностей (виражених через поглинання E_ν) карбонатних і фосфатних іонів на одному спектрі з концентрацією CO_3^{2-} , визначеною іншим методом (дифузійним методом Конвея). Такий взаємозв'язок досліджено для декількох пар сильних поглинань CO_3 і PO_4 у спектрі. Кращі результати одержано для залежності $E_{1410}^{CO_3}/E_{600}^{HPO_4}$ від CO_3 (рис. 7.23).

7.2.4. Визначення фазового складу суміші ГА/β-ТКФ, відношення Са/Р і ступеня нестехіометричності x

Одними з найбільш поширених біоматеріалів є (переважно керамічні) суміші ГА та β-ТКФ (розділ 5.4). У зв'язку з цим виникає низка задач із визначення відношень ГА/β-ТКФ і Са/Р у них, а також ступеня нестехіометричності x у КДГА, термічним розкладом якого зазвичай одержують такі суміші. Хімічний склад, а значить і Са/Р, суміші визначають методами хімічним (титрування для кальцію та ультрафіолетова спектроскопія утвореного молібден-фосфату), рентгенівського мікроаналізу, атомно-абсорбційної спектроскопії, енерго-дисперсної спектроскопії. Кожен із цих методів має свої переваги та недоліки. Так, хімічний аналіз потребує багато часу, рентгенівський мікроаналіз дає інформацію тільки з окремих мікроділянок зразка, атомно-абсорбційний аналіз виконується сумісно з хімічним тощо. До того ж, ними не можна визначити фазовий склад і значення x. На допомогу приходить метод рентгенівської дифрактометрії.

Визначити вміст однієї (будь-якої) з фаз рентгенівським методом можна двояко. По-перше, шляхом знаходження відношення інтенсивності (зазвичай – найсильнішого) відбивання фази в суміші до її інтенсивності як окремої. Таке відношення вважають пропорційним відносному вмісту фази в суміші. По-друге, із градуовального графіка відносної інтенсивності відбивання фази щодо іншої залежно від відношення мас цих фаз у суміші.

Обидва способи апробовано в роботі [37]. Відповідно до першого способу, порошки ГА та β -ТКФ було відпалено при 1100 °С, із них виготовили пресування для кожної з фаз (стандартні зразки) і серію сумішей із різним масовим співвідношенням (шляхом зважування) фаз. Залежність відношення інтенсивності відбивання найсильнішої лінії (211, 100 %) ГА I_{100} від двофазних зразків до інтенсивності цього ж відбивання для однофазного (стандартного) зразка ГА I_{100} була лінійною, тобто значення зростали зі збільшенням вмісту (концентрації) ГА в сумішах. Відхилення від лінійної залежності могли б проявитися внаслідок різних коефіцієнтів абсорбції двох фаз. Однак розрахунки показали, що вони відрізнялися менше за 1%, тобто пов'язана з цим похибка виявилася набагато меншою за загальну відносну похибку способу.

Одержана лінійна залежність не є надто зручною для застосування. На практиці зазвичай необхідно визначити співвідношення фаз у сумішах, в яких компоненти не було попередньо відпалено за високих температур. У зв'язку з цим, відповідно до іншого способу, було побудовано градууювальну залежність відносної інтенсивності відбивання $K_{I_{100}}^{\text{ГА}}$ від масової фракції ГА в суміші. Значення $K_{I_{100}}^{\text{ГА}}$ знаходили зі співвідношення

$$K_{I_{100}}^{\text{ГА}} = \frac{I_{100}^{\text{ГА}}}{I_{100}^{\text{ГА}} + I_{100}^{\text{ТКФ}}} \cdot 100 \%, \quad (7.16)$$

в якому $I_{100}^{\text{ТКФ}}$ – інтенсивність найсильнішого відбивання (0210, 100 %) β -ТКФ. Одержані значення не лежать на прямій лінії, відхилення доходять до 10 % (рис. 7.24 а).

Причину розбіжності вбачають у тому, що абсолютні інтенсивності двох фаз різні. Для коригування інтенсивності розділили на відповідні абсолютні інтенсивності від окремих фаз I^c , тобто нормалізували їх, і значення $K_{I_{100}}^{\text{ГА}}$ обчислили за формулою

$$K_{I_{100}}^{\text{ГА}} = \frac{I_{100}^{\text{ГА}}/I_{100}^{\text{ГAc}}}{I_{100}^{\text{ГА}}/I_{100}^{\text{ГAc}} + I_{100}^{\beta\text{-ТКФ}}/I_{100}^{(\beta\text{-ТКФ})c}} \cdot 100 \%. \quad (7.17)$$

Одержана залежність є чіткою прямою лінією (рис. 7.24 б), звідки зручно знаходити вміст будь-якої з фаз.

Градууювальний графік як на рис. 7.24 б застосовували для визначення співвідношення фаз, які утворилися внаслідок термічного розкладу КДГА, одержаного мокрим синтезом, а також сумішей фосфатів кальцію, які утворилися в результаті твердофазних реакцій [37–40].

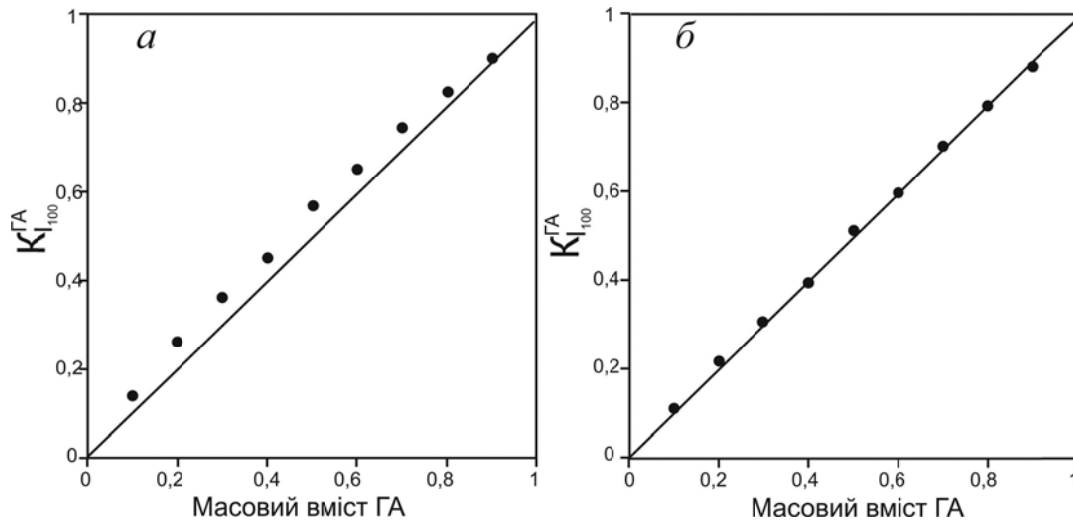


Рис. 7.24. Залежність $K_{I_{100}^{ГА}}$ від масового вмісту ГА у двофазних сумішах за застосування співвідношень (7.16) – а та (7.17) – б

Із даних про фазовий склад неважко визначити відношення Ca/P як [41]

$$\text{Ca/P} = (1.5 \% \text{TCP} + 1.667 \% \text{ГА})/100, \quad (7.18)$$

звідки значення x для $\text{Ca}_{10-x}(\text{HPO}_4)_x(\text{PO}_4)_{6-x}(\text{OH})_{2-x}$ є

$$x = 10 - 6 \text{ Ca/P}. \quad (7.19)$$

7.3. Кінетика, енергетика та механізм термічних процесів у фосфатах кальцію

7.3.1. Дегідратація

Зв'язок води з частинками АФК є важливим насамперед тому, що АФК є попередником утворення апатиту під час водного осадження, що моделює процес утворення біоapatиту. Вода в АФК знаходиться в адсорбованому стані на вільній поверхні частинок, а також – так звана сильно-зв'язана вода – поміж ними та/чи всередині частинок (розділ 2.4.1). Кристалізація апатиту пов'язана з увільненням води, що, залежно від її стану, може бути наслідком як власне десорбції, так і виділення через розклад частинок.

Питання стану води досліджували методом програмованої термодесорбції [42]. Зразок АФК нагрівали за різної сталої швидкості β у струмені інертного газу в інтервалі температур 30–150 °С. Спектр десорбції води являв собою квазісиметричний досить широкий (близько 70 ° на шкалі температур) максимум із вершиною при температурі T_m . За збільшення

швидкості нагрівання β десорбційний максимум зсувався до більших температур, тобто значення T_m збільшувалося.

Енергію активації десорбції E_d визначали за рівнянням

$$\log (T_m^2/\beta) = E_d/2.303RT_m + \log (E_d/AR), \quad (7.20)$$

де R – універсальна газова стала, а A – передекспонентний множник у рівнянні Арреніуса для швидкості десорбції k :

$$k = Ae^{-E_d/RT}. \quad (7.21)$$

За експериментальними даними будували графік залежності $\log (T_m^2/\beta) = f(10^3/T_m)$. Графіком були дві прямі, які перетиналися при 82°C (рис. 7.25). Пряма *a* за більших температур мала менший нахил, а за менших – *b* була більш стрімкою. Із нахилів прямих та значеннями їхнього перетину з віссю ординат обрахували енергії активації та передекспонентні множники як $E_d = 44,1$ кДж/моль ($10,5$ ккал/моль) та $1,8 \cdot 10^6$ хв⁻¹ – для графіка *a* та $E_d = 84$ кДж/моль ($20,0$ ккал/моль) і $2,3 \cdot 10^{12}$ хв⁻¹ – для графіка *b*. Менші значення (для температур ділянки *a*) пов'язані з десорбцією води з вільних поверхонь частинок, а більші, для ділянки *b*, – із виділенням сильно-зв'язаної води.

Оскільки загальна десорбція обумовлена виділенням обох типів води, обчислили швидкості процесів із рівняння (7.21) для двох ділянок й одержаних значень E_d і A як

$$\log k_a = 6.26 - 2300/T \quad (7.22a)$$

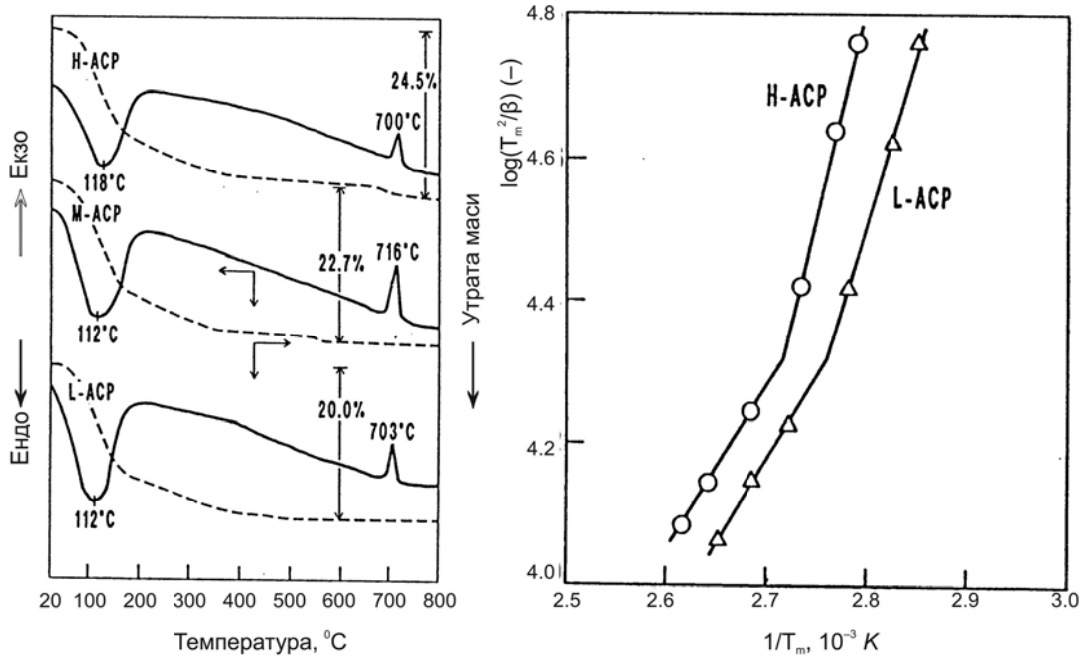
і

$$\log k_b = 12.36 - 4370/T. \quad (7.22б)$$

Відповідні графіки показують (рис. 7.26), що за менших температур домінує адсорбція води з поверхонь, а за більших – вивільнення сильно-зв'язаної води.

Вміст зв'язаної води залежить від значення Ca/P, яке визначає як величину питомої поверхні, так і внутрішню (на кластерному рівні) будову АФК. Це значення в [42] не вказано, зазначається тільки, що зразки були суміші АФК, одержані раніше. Продовженням і розвитком роботи [42] можна вважати дослідження стану води у зразках АФК із різними значеннями Ca/P : 1.25~1.32, 1.39~1.40 та 1.43~1.55 [43]. Їх позначено як АФК із низьким вмістом кальцію L-АСР, середнім – М-АСР і високим – Н-АСР. Для побудови залежності $\log(T_m^2/\beta) = f(1/T_m)$ застосували метод термогравиметрії та диференціального термічного аналізу ТГ-ДТА. Одержані криві показано на рис. 7.27.

віметрії та диференціального термічного аналізу ТГ-ДТА. Одержані криві показано на рис. 7.27.



30X

Під час нагрівання з постійною швидкістю β (10 °/хв) маса всіх зразків монотонно зменшувалася, а кінцеве відносне зменшення маси збільшува-

лося зі збільшенням відношення Са/Р. При цьому на кривій ДТА зафіксовано сильний широкий ендомінімум у околі 115 °С та відносно гострий екзомаксимум поблизу 706 °С. За рентгенівськими даними, екзомаксимум був наслідком кристалізації АФК. Утрата маси в інтервалі 200–800 °С спричинялася різними процесами, залежно від значення Са/Р [2, 33, 44, 45].

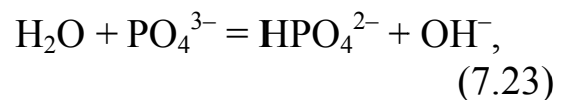
Основне зменшення маси в інтервалі 20–200 °С пов'язане з дегідратацією зразків і призводить до ендомінімуму. Як і у випадку максимуму термодесорбції [42], ендомінімум відображає виділення двох типів води, а значення температури T_m для його вершини залежить від швидкості нагрівання β . Цю залежність одержано для всіх трьох АФК, а для двох із граничними (найменшим і найбільшим) значеннями Са/Р показано на рис. 7.28. Вони добре узгоджуються з такими в роботі [42]. Точка зламу прямих (відповідає зміні типу води, що виділяється) знаходиться поблизу 93 °С (82 °С у [42]) і дещо зсувається зі збільшенням Са/Р від 89 °С для L-АСР до 95 °С для L-АСР. Зміни в обчислених енергіях активації більш інформативні. Якщо енергія активації для адсорбованої води змінювалася слабо (від 36.1 кДж/моль (8.6 ккал/моль) для L-АСР до 45 кДж/моль (10.7 ккал/моль) для Н-АСР; 44.1 кДж/моль (10.5 ккал/моль) у [42]), то для сильно-зв'язаної води вона збільшувалася в 2.5 рази (від 44.1 кДж/моль (10.5 ккал/моль) для L-АСР до 110.9 кДж/моль (26.4 ккал/моль) для Н-АСР; 84 кДж/моль (20 ккал/моль) у [42]). Отже, результати роботи [43] підтвердили попередні дані [42], а також виявили, що збільшення значення Са/Р призводить до енергетичної стабілізації зв'язаної води в АФК.

Метод програмованої десорбційної спектроскопії [46, 47], який ґрунтується на методі вакуумної флеш-десорбції (визначення кількості десорбованого газу від температури) [48] та за яким вивчали стан води в аморфних фосфатах кальцію [42, 43], застосували також для дослідження термічної конверсії монетиту [49] та дегідратації нанокристалічного ОКФ [50].

Конверсію СаНРО₄ у Са₂Р₂О₇ досліджували в низці робіт, і для температури переходу одержали різні значення в широкому інтервалі від 250 до 750 °С [49]. Ці суперечливі дані свідчили про сильну залежність конверсії від кінетики процесу та/або умов її проведення. Продуктом конверсії є пірофосфат кальцію Са₂Р₂О₇, а його формування пов'язане з утворенням (і виділенням) води (реакція 7.8). Кінетику конверсії моніторили за характеристиками виділенням води методом мас-спектроскопії. Одержані десорбційні максимуми води (для масового числа $m/e = 18$) та їхню залежність від швидкості нагрівання показано на рис. 7.29. Значення температури T_m для вершини максимуму зсувалися від 472 до 507 °С зі збільшенням швидкості нагрівання β від 4.4 до 23.3 °/хв. Із нахилу залежності $\ln(T_m^2/\beta) = f(10^3/T_m)$ обчислено значення енергії активації $E_k = 206 \pm 4$ кДж/моль (49 ± 1 ккал/моль).

Відсутність сторонньої атмосфери (досліди виконано в вакуумі $< 10^{-5}$ Па) та висока повторюваність результатів стали підґрунтям для висновку, що повільна кінетика та відносно велика енергія активації конверсії є наслідком структурної перебудови за недостатніх для цього температур (~ 500 °С), за яких дифузійні процеси слабкі.

Мас-спектри води, десорбованої з ОКФ, $\text{Ca}_8(\text{HPO}_4)_2(\text{PO}_4)_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, під час підвищення температури за трьох постійних швидкостей нагрівання показали шість максимумів (рис. 7.30). Розглядаються другий (II) і шостий (VI) із них, оскільки тільки вони виявили очікуваний зсув до вищих температур під час збільшення β . Максимум II пов'язують із виділенням більшої частини гідратної води з ОКФ (усього $5\text{H}_2\text{O}$), решта води пішла на гідроліз груп PO_4^{3-} з утворенням іонів OH^- за реакцією



що було виявлено методом ІЧ-спектроскопії. Групи HPO_4^{2-} , які первісно входили в склад ОКФ, а також утворені за гідролізом (7.23), розкладалися в інтервалі температур $520\text{--}570$ °С із формуванням $\text{P}_2\text{O}_7^{4-}$ (дані ІЧ-спектроскопії) та виділенням води (максимум V) відповідно до реакції (7.8) та результатів конверсії CaHPO_4 [30]. За температур $700\text{--}780$ °С концентрації іонів HPO_4^{2-} і OH^- поступово зменшувалися з появою β -ТКФ (смуг поглинання ІЧ-спектра) та виділенням води за реакцією

ної з
я



Десорбована вода проявлялася як максимум VI. Графіки залежності $\ln(T_m^2/\beta) = f(10^3/T_m)$ для максимумів II та VI були прямими лініями, із нахилу яких обрахували енергії активації гідролізу груп $\text{PO}_4^{3-}E = 247.8 \pm 21$ кДж/моль (59 ± 5 ккал/моль) і формування β -ТКФ як $E = 512.4$ кДж/моль (122 ± 11 ккал/моль).

Дегідратація кальцій-дефіцитного гідроксиапатиту, $\text{Ca}_{10-x}(\text{HPO}_4)_x(\text{PO}_4)_{6-x}(\text{OH})_{2-x}$ ($0 < x < 1$) [51] переважно складалася зі стадій, які якісно відповідали окремим процесам під час дегідратації АФК [42, 43], монетиту [49] та ОКФ [50], розглянутим вище. КДГА одержали твердофазним синтезом суміші CaCO_3 і $\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$ за високих температур із утворенням α -ТКФ і його подальшим гідролізом у КДГА. Залежно від умов гідролізу, продуктами були порошки КДГА з Ca/P в інтервалі 1.5–1.68. Криві термічного аналізу для КДГА з Ca/P = 1.53 умовно розділили на п'ять стадій на температурній шкалі (рис. 7.31). Стадія I в інтервалі 20–200 °C не розглядається, оскільки її вважають пов'язаною з десорбцією поверхнево-адсорбованої води, що добре вивчено раніше [42, 43].

Для кожної із стадій II–V визначено енергію активації методом ДТА із залежності T_m ендомінімуму від β (розділ 7.3.1). Зміну ентальпії ΔH внаслідок процесів обраховано з порівняння площі відповідного ендомінімуму з подібною для процесів термічного розкладу градувальних сполук: $(\text{CaOH})_2 \rightarrow \text{CaO} + \text{H}_2\text{O}$, $\Delta H = 104.6 - 108.8$ кДж/моль; $2\text{CaHPO}_4 \rightarrow \text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7 + \text{H}_2\text{O}$, $\Delta H = 31.4$ кДж/моль; і плавлення

КСІ – $\Delta H = 26.3$ кДж/моль. Стадію II пов'язують переважно з виділенням гідратної води, стадію (частково) II і стадію III – із конденсацією груп HPO_4^{2-} [які були в вихідному КДГА та додатково утворилися в результаті часткового гідролізу іонів PO_4^{3-} за реакцією (7.23)]. Стадію V вважають спричиненою розпадом КДГА в ГА та β -ТКФ унаслідок формування нових груп PO_4^{3-} за реакцією (7.24).

Додатково відзначають два процеси. Перший пов'язують із наноструктурним упорядкуванням околу іонів $\text{P}_2\text{O}_7^{4-}$, яке призводить до незначного (однак добре помітного за малої швидкості нагрівання $\beta < 5$ %/хв) зменшення маси та зсуву абсорбційного піку 720 см^{-1} , характерного для іонів $\text{P}_2\text{O}_7^{4-}$ у аморфно-подібному структурному оточенні, до 750 см^{-1} при $600\text{--}700\text{ }^\circ\text{C}$ (стадія IV). Другий процес полягав у поступовій зміні кольору термооброблених зразків від білого до сірого.

Найбільш сірими були зразки після нагрівання в інтервалі $600\text{--}700\text{ }^\circ\text{C}$ (стадія IV), надалі вони досить швидко відновлювали білий колір за більших температур (на стадії V). Ефект зміни кольору вважають спричиненим захопленням електронів у окіл дефектів, які виникли внаслідок утворення іонів $\text{P}_2\text{O}_7^{4-}$ із HPO_4^{2-} . Оскільки ці дефекти залишаються стабільними за кімнатної температури, термооброблені зразки

досліджували методом електронного спінового резонансу, ЕСР. Синглетний сигнал ЕСР (перша похідна, рис. 7.32) проявляється вже для зразків після нагрівання до $100\text{ }^\circ\text{C}$; із підвищенням температури інтенсивність сигналу збільшується, досягає найбільших значень на стадії IV та різко зменшується для зразків, відпалених понад $750\text{ }^\circ\text{C}$ (на стадії V). Ці дані вважають підтвердженням виникнення ЕСР – дефектних центрів унаслідок конденсації іонів HPO_4^{2-} у ґратці КДГА та їхнього зникнення у процесі розкладу КДГА.

Вміст β -ТКФ після розкладу КДГА на стадії V знаходили рентгеновським методом (розділ 7.2.4). Його визначили з відношення інтенсивності найсильнішого відбивання I_{217} β -ТКФ до загальної інтенсивності I_{217} β -ТКФ і найсильнішого відбивання I_{211} ГА, а саме $W_{\beta\text{-ТКФ}} = I_{217} / (I_{217} + I_{211})$, для зразків, відпалених при $1000\text{ }^\circ\text{C}$ упродовж 1 год. Вміст $W_{\beta\text{-ТКФ}}$, обчислений для зразків КДГА зі значеннями Са/Р в інтервалі 1.5–1.68, показав

но на рис. 7.33. Одержана залежність узгоджується з подібними в інших роботах (як-от [38]) та може застосовуватися для фазового аналізу біфазної кераміки β -ТКФ/ГА.

Термогравіметричним методом можна також визначити кінетичні параметри твердофазної реакції зі втратою (або набуттям) маси. До головних його переваг зараховують експресність і достатність одного зразка. Метод ґрунтується на співвідношеннях Коатса–Редферна [52]. За роботою [52], швидкість реакції термічного розкладання твердої сполуки $A_{ТВ}$ з утворенням твердої сполуки $B_{ТВ}$ і виділенням газоподібного продукту $C_{ГАЗ}$, тобто $A_{ТВ} = B_{ТВ} + C_{ГАЗ} \uparrow$, записують як

$$\frac{d\alpha}{dt} = k(1 - \alpha)^n, \quad (7.25)$$

де α – фракція компонента $A_{ТВ}$, яка розклалася за час t , n – порядок реакції, а k – стала швидкості за співвідношенням Арреніуса (7.21)

$$k = A \cdot e^{-E/RT},$$

в якому A – частотний фактор, E – енергія активації процесу, R – універсальна газова стала. Для сталої швидкості нагрівання (наприклад, у $^{\circ}/xв$) справедливо

$$\beta = dT/dt. \quad (7.26)$$

Після об'єднання залежностей (7.21, 7.25 і 7.26) і розділення змінних рівняння інтегрують

$$\int_0^{\alpha} \frac{d\alpha}{(1 - \alpha)^n} = \frac{A}{\beta} \int_{\beta}^T e^{-E/RT} \cdot dT.$$

Для обчислення інтегралу в правій частині рівняння роблять заміну та застосовують допоміжні співвідношення. Внаслідок одержують розв'язок

$$\frac{1 - (1 - \alpha)^{1-n}}{1-n} = \frac{A \cdot R \cdot T^2}{\beta \cdot E} \left[1 - \frac{2RT}{E} \right] e^{-E/RT}. \quad (7.27)$$

Співвідношення (7.27) після логарифмування

$$\log_{10} \left\{ \frac{1 - (1 - \alpha)^{1-n}}{T^2(1-n)} \right\} = \log_{10} \frac{A \cdot R}{\beta \cdot E} \left[1 - \frac{2RT}{E} \right] - \frac{E}{2.3RT}. \quad (7.28)$$

задовольняє всім значенням n , крім $n = 1$. Для цього випадку логарифмування дає

$$\log_{10} \left[-\log_{10} \frac{(1-\alpha)}{T^2} \right] = \log_{10} \frac{A \cdot R}{\beta \cdot E} \left[1 - \frac{2RT}{E} \right] - \frac{E}{2.3RT}. \quad (7.29)$$

Для більшості відомих значень A та E (визначених іншими методами), а також експериментально-можливих T і β , $\log_{10} \frac{A \cdot R}{\beta \cdot E} \left[1 - \frac{2RT}{E} \right]$ є величиною сталою. Звідси випливає, що графіки залежностей

$$\log_{10} \left[\frac{1-(1-\alpha)^{1-n}}{T^2(1-n)} \right] = f(1/T) \quad (7.29 \text{ а})$$

та (для $n = 1$)

$$\log_{10} \left[-\log_{10} \frac{(1-\alpha)}{T^2} \right] = f(1/T) \quad (7.29 \text{ б})$$

є прямими лініями з кутом нахилу $-E/2.3RT$ для відповідних (до природи реакції) значень n .

Для визначення кінетичних характеристик реакції за залежностями (7.29 а) чи (7.29 б) зазвичай застосовують графічну методику. Із теоретичних обрахунків для кінетики твердофазних процесів відомо, що порядок реакції нерідко відповідає значенням $n = 0, \frac{1}{2}, \frac{2}{3}, 1$ [53]. Для таких n і експериментальних значень α , T і β будують графіки за залежностями

(7.29 а) та/чи (7.29 б). Той із них, який найближчий до прямої лінії, відображає природу реакції, і із нього обраховують кінетичні характеристики процесу. Приклади графічної методики подано [52] для дегідратації та декарбонізації моногідрату оксалату кальцію (оксалати – солі та ефіри щавлевої кислоти HOOC-COOH), $\text{CaC}_2\text{O}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$, CaC_2O_4 та CaCO_3 . Із графіків дегідратації $\text{CaC}_2\text{O}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ за різних n найкраще прямій лінії відповідає графік для $n = 2/3$ (рис. 7.34). Кінетичні характеристики, обраховані з нього та з подібних для двох інших процесів, подано в табл. 7.3.

Незважаючи на те, що обробку кривих ТГ за формулами Коатса–Редферна (7.29 а), (7.29 б) запропоновано понад 50 років тому, метод застосовують дотепер. Як приклад щодо ФК вкажемо на результати дослідження дегідратації брушиту $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ [54]. Відповідно до кривої ТГ, дегідратація відбувається в інтервалі 120 – 200 °С (рис. 7.35). Утрату маси α для температур у цьому інтервалі знаходили як $W_0 - W/W_0 - W_t$, де W_0 – початкова маса зразка, W – через якийсь час t (який визначається з температури в цей момент за величиною $\beta = 15$ %/хв.), а W_t – маса під кінець дегідратації (тобто по досягненні 200 °С).

Таблиця 7.3

Визначення кінетичних характеристик методом термогравіметрії

Реакція	Інтервал значень α	Швидкість нагрівання β , %/хв	E , ккал/моль	n
$\text{CaC}_2\text{O}_4 \cdot \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{CaC}_2\text{O}_4 + \text{H}_2\text{O} \uparrow$	0.17 – 0.77	3.45	21.4	0.71
$\text{CaC}_2\text{O}_4 \rightarrow \text{CaCO}_3 + \text{CO} \uparrow$	0.12 – 0.71	3.14	62.0	0.38
$\text{CaCO}_3 \rightarrow \text{CaO} + \text{CO}_2 \uparrow$	0.15 – 0.78	2.99	51.7	0.46

Експериментальні точки вкладаються на пряму тільки для рівняння (7.29 б), тобто для $n = 1$ (рис. 7.36). Із нахилу прямої обрахували енергію активації $E = 135.2$ кДж/моль (32.3 ккал/моль), а за значенням її перетину осі ординат – частотний фактор $A = 2.99 \cdot 10^{28}$ сек⁻¹ для дегідратації кристалічного брушиту.

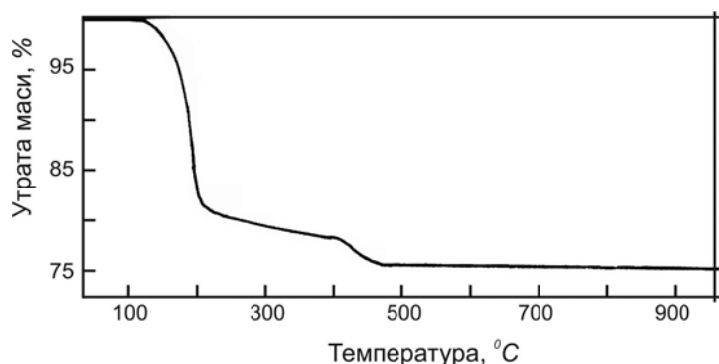
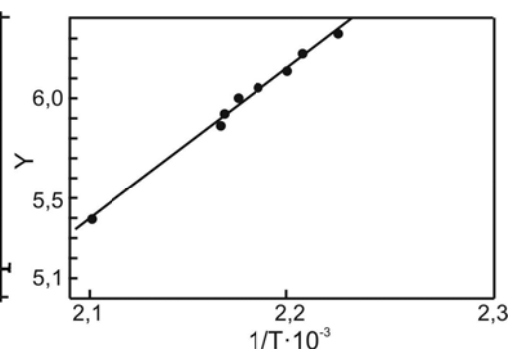
Рис. 7.35. Термогравіметрична крива для $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 

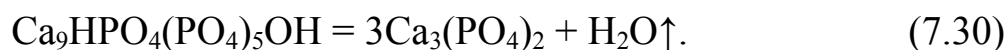
Рис. 7.36. Графік дегідратації брушиту. Y – ліва частина залежності 7.29 б

7.3.2. Кінетика та механізм термічних твердофазних перетворень

Дегідратаційні та кристалізаційні процеси в фосфатах кальцію, внаслідок яких виділялися газові продукти і значно зменшувалася вихідна маса ФК, за більшістю вивчали методами ДТА та ТГ [42, 43, 51, 55–57] (приклади розглянуто у підрозділах вище). Для дослідження термічних фазових переходів із незначним утворенням (або за відсутності) газових про-

дуктів застосовували метод рентгенівської дифрактометрії [37–40, 44, 57–59]. Кінетичні характеристики та механізми перетворень знаходили з узагальнених рівнянь Джонсона–Мейла–Аврамі (ДМА) й одержаних рентгенівських даних [58–60]. Однак такі роботи виконано тільки для окремих процесів, як-от для високотемпературного дегідроксилування стехіометричного ГА в ОГА та його подальшого розкладу в α -ТКФ і СаО [58], кристалізації золь-гельного АФК у КДГА та його перетворення в α - та β -ТКФ [59] чи термічного твердофазного перетворення нанокристалічного КДГА в β -ТКФ [60].

Розглянемо роботу [60] як найбільш ґрунтовну та показову. Порошки КДГА походили з осадів за водним синтезом. Для виявлення можливого впливу природи вихідних речовин застосували чотири пари реагентів. Умови синтезу для кожної пари відносять до систем А, Б, В і Г (табл. 7.4). Відношення Са/Р вибрали найменшим із властивих КДГА в інтервалі $1.5 \leq \text{Са/Р} < 1.67$. Такий КДГА ($x = 1$) має апатитову структуру, однак хімічний склад – трикальційфосфату $\text{Са}_3(\text{РО}_4)_2$. Термічний розклад зазвичай відбувається в інтервалі 700–800 °С за реакцією [2]



Відповідно до рівняння (7.30), внаслідок реакції початкова маса КДГА зменшується на масу виділеної води. Елементарні підрахунки показують, що це зменшення становить всього 1.8 %. До того ж, розклад відбувається у відносно широкому інтервалі температур, що не призводить до гострого ендомаксимуму на кривій ДТА. Внаслідок зазначений фазовий перехід не можна досліджувати методами термогравіметрії (за зменшенням маси) або ДТА (за зсувом вершини ендомінімуму залежно від β). У зв'язку з цим застосовано рентгенівський метод.

Таблиця 7.4

Молярні концентрації та значення рН для розчинів

Реагенти	Системи			
	А	Б	В	Г
$(\text{СО}_3\text{СОО})_2\text{Са} \cdot x\text{Н}_2\text{О}$	0.15 М	0.15 М		
$\text{Са}(\text{НО}_3)_2 \cdot 4\text{Н}_2\text{О}$			0.15 М	0.15 М
$\text{Н}_3\text{РО}_4$	0.1 М		0.1 М	
$\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$		0.1 М		0.1 М
Початковий рН	10	10	10	10
Кінцевий рН	10	10	10	10

Уточнення показало, що розклад КДГА за умов роботи [60] відбувався в інтервалі температур 700–825 °С. Для низки температур у цьому інтервалі визначено залежність вмісту α утвореного β -ТКФ у вихідному

зразку КДГА від часу відпалу t (рис. 7.37). Вміст знаходили як відношення інтенсивності найсильнішого відбивання (0210) β -ТКФ на певній стадії відпалу t до інтенсивності цього ж максимуму для однофазного зразка β -ТКФ у випадку повної конверсії КДГА, тобто для $\alpha = 1.0$.

Для обробки даних застосовували рівняння ДМА

$$f = 1 - \exp(-kt^n), \quad (7.31)$$

де f – фракція фази, утвореної на час t , k – стала швидкості, а n – порядок реакції або показник експоненти Аврамі, значення якої залежить від механізму процесу. Стала швидкості визначається рівнянням Арреніуса

$$k = Ae^{-E/RT},$$

величини в якому вказано вище (рівняння 7.21).

Логарифмування цих рівнянь дає

$$\ln\{\ln[1/(1-f)]\} = \ln k + n \ln t \quad (7.31 a)$$

і

$$\ln k = \ln A - E/RT. \quad (7.32)$$

Графіки $\ln\{\ln[1/(1-f)]\}$ залежно від $\ln t$ для кожної температури відпалу є прямими лініями. Із нахилу прямої знаходили величину n (рис. 7.38 і 7.39), а з її перетину осі ординат – $\ln k$. Для одержаних значень $\ln k$ для кожної температури T будували графіки залежностей $\ln k = f'(1/T)$. Вони також є прямими, із нахилу яких відповідно до рівняння (7.32) визначають енергію активації процесу, а перетин із ординатою дає частотний фактор A . Для енергії активації одержано значення 261, 336, 265 та 353 кДж/моль для КДГА систем А, Б, В і Г відповідно. Більші значення пов'язують із гальмівною дією на перетворення іонів NH_4^+ , які адсорбовано на поверхні порошинок КДГА (присутність іонів виявлено в ІЧ-спектрах). Вони походять із реактиву синтезу: в системах Б і Г із більшими значеннями енергії активації одним із реактивів був розчин $\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$ (табл. 7.4).

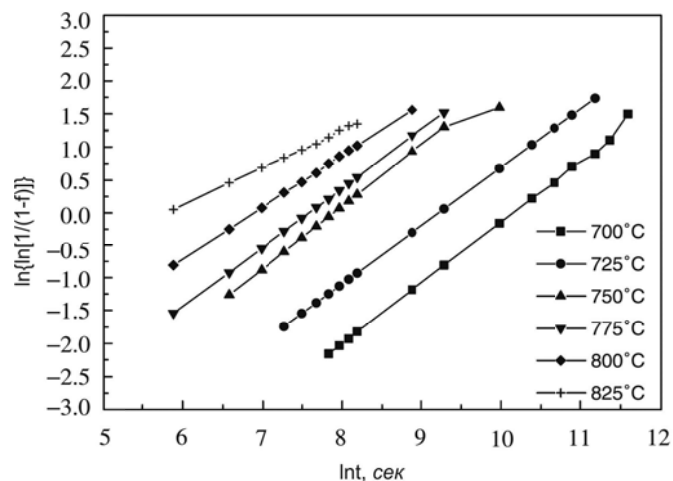


Рис. 7.38. Графіки Аврамі за співвідношенням (7.31 а) для визначення n і $\ln k$

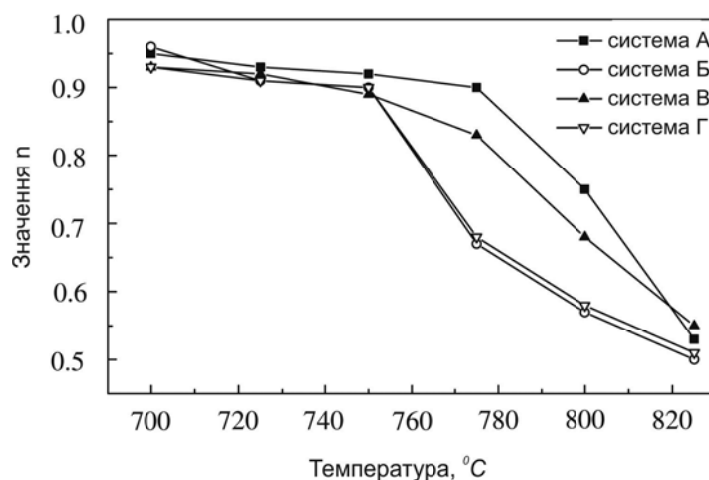


Рис. 7.39. Температурна залежність величини n за умови ізотермічного відпалу для систем А–Г

Таблиця 7.5

Теоретичні значення для показника експоненти Аврамі n

Вимір	Зародкоутворення	Механізм	
		Погранично-контрольований ріст	Дифузійно-контрольований ріст
3D	а. Стала швидкість зародкоутворення	$n = 4$	$n = 2.5$
	б. Неперервне зародкоутворення	$n = 3$	$n = 1.5$
	в. Зародкоутворення, яке сповільнюється	$n = 3 - 4$	$n = 1.5 - 2.5$
2D	а	$n = 3$	$n = 2$
	б	$n = 2$	$n = 1$
	в	$n = 2 - 3$	$n = 1 - 2$
1D	а	$n = 2$	$n = 1.5$
	б	$n = 1$	$n = 0.5$
	в	$n = 1 - 2$	$n = 0.5 - 1.5$

Значення n до $750\text{ }^\circ\text{C}$ знаходяться поблизу 0.9 , а за більших температур зменшуються до приблизно 0.5 (рис. 7.39). Ґрунтуючись на теоретичних значеннях n теорії ДМА для механізмів твердофазних реакцій (табл. 7.5) та враховуючи різні значення енергії активації в системах А–Г, виводять, що кінетика формування β -ТКФ є одновимірним ростом, який за менших температур визначається пограничними процесами, а за більших – є дифузійним.

7.3.3. Спікання

Спікання ФК добре вивчено [61]. Водночас механізм процесів ущільнення, особливо за високих температур, не має однозначного пояснення. Переконливим прикладом є результати ґрунтовної роботи [13]. В ній характеристики спікання вивчали для пресувань А, Б, В із порошків, які значно відрізнялися за кристалічністю (А = 80 %, Б = 40 % і В = 20 %) та пресування А1 із порошку А, попередньо відпаленого при $800\text{ }^\circ\text{C}$ упродовж 1 год. Значення Са/Р у порошках також були різними: 1.66 (А), 1.60 (Б) і 1.5 (В). Менші значення Са/Р порівняно до стехіометричного (1.67) пов'язані з присутністю сторонніх іонів HPO_4^{2-} (В) та CO_3^{2-} і HPO_4^{2-} (Б). Утрата маси внаслідок термогравіметрії 1 % (А), 2.8 % (Б) та 6 % (В) зумовлена десорбцією поверхневої води, дегідратацією та декарбонізацією, тобто вміст сторонніх іонів був незначним. У зв'язку з малою втратою маси під час термогравіметрії (нагрівання) для порівняльного дослідження кінетичних характеристик спікання застосували метод дилатометрії.

Дилатометричні криві усадки за сталої швидкості нагрівання ($5\text{ }^\circ\text{C}/\text{хв}$) в інтервалі температур $750\text{--}1250\text{ }^\circ\text{C}$ показали, що найбільшу кінцеву усадку (і щільність) мали пресування В із найменшою кристалічністю (рис. 7.40). Зміна (збільшення) усадки dL/L_0 із плином часу t за сталої температури T (режим ізотермічного відпалу) задовольняє співвідношенню [62]

$$dL/L_0 = kt^n, \quad (7.33)$$

де L_0 – початкова довжина пресування, k – стала швидкості усадки, а показник n пов'язаний із механізмом (-мами) процесів, які призводять до усадки. Оскільки графіком залежності (7.33) у логарифмічній формі

$$\log dL/L_0 = \log k + n \log t$$

є пряма лінія, то значення n визначається з кута нахилу прямої до осі абсцис, а стала $\log k$ – із її перетину з ординатою. Оскільки k визначає швидкість процесу, то за формулою Арреніуса (7.21) обчислюється енергія активації процесу.

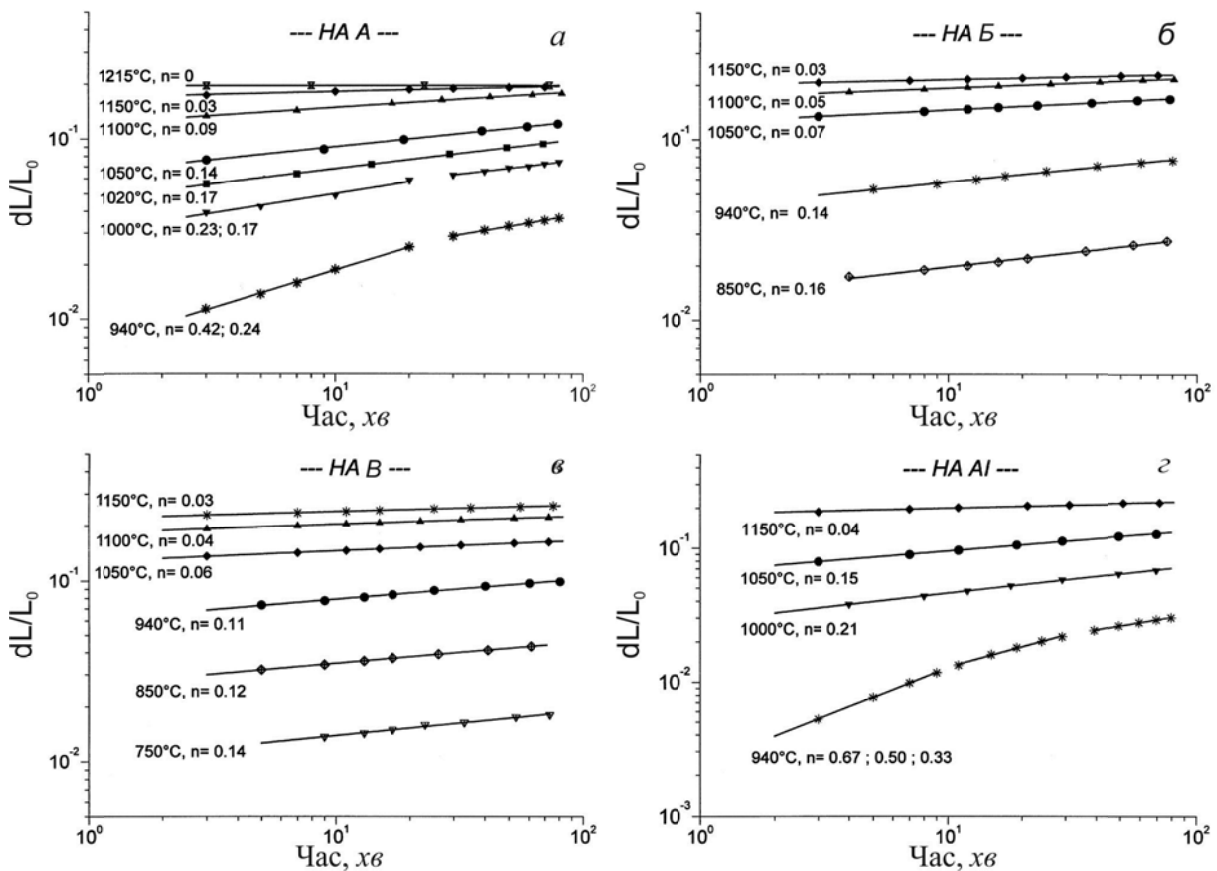


Рис. 7.41. Логарифмічні графіки залежності усадки від часу спікання за різних температур

Прямі залежностей $\log dL/L_0 = f(\log t)$ за різних температур T мають особливості (рис. 7.41). Для пресування А одержано дві прямі для найменшої температури ізотермічного відпалу (спікання) 940 °С (рис. 7.41 а). Пряма для початкової стадії має більший кут нахилу (більше значення n), аніж пряма для подальшої стадії (менше значення n). Окрім цього, в усіх прямих зі збільшенням температури ізотермічного спікання зменшується нахил. Звідси виходить, що загалом механізм спікання залежить від тривалості та температури відпалу. Кут нахилу прямої А на початковій стадії дає $n = 0.42$, що за теорією спікання відповідає механізму об'ємної дифу-

зії, а для прямої подальшої стадії $n = 0.24$, що пов'язано з зерномежовою дифузією [62]. Зі збільшенням температури ізотермічного відпалу нахил прямої першої стадії зменшується, зрівнюється з нахилом прямої подальшої стадії, і при $1020\text{ }^\circ\text{C}$ це одна пряма, яка дає $n = 0.17$. За подальшого підвищення температури нахил цієї, вже суцільної, прямої продовжує зменшуватися, тобто проявляється закономірність, якій слідує усі прямі для пресувань Б і В (рис. 7.41 б,в). Значення $n < 0.17$ теорія не пов'язує з одним механізмом спікання [62, 63]. Вважається, що до дифузійних процесів приєднується ріст зерен, який прогресує зі збільшенням температури. Зазначені процеси вельми залежали від кристалічності пресувань. Чим вона менша, тобто для зразків Б і В, тим за менших температур відбувався перехід до інтегрального механізму ущільнення. Цей висновок витікає зі співставлення значень n зі збільшенням температури для пресувань А, Б і В (рис. 7.41 а,б,в). Морфологічні дослідження добре узгоджуються з даними дилатометрії. На рис. 7.42 показано зміну мікроструктури зламу пресувань А після відпалу за різних температур.

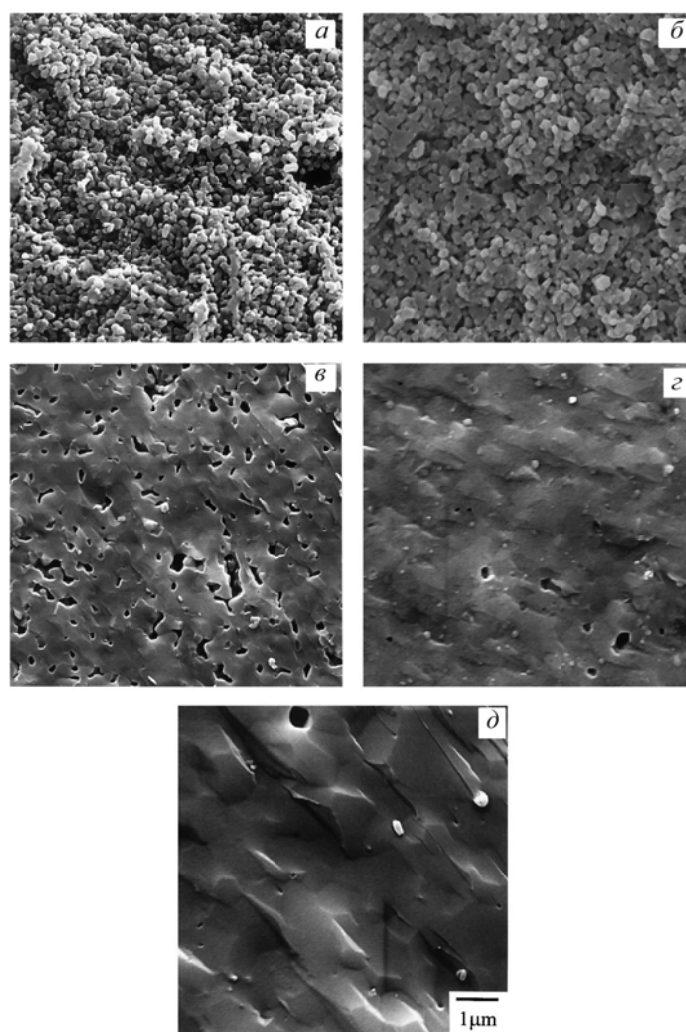


Рис. 7.42. Зображення зламу пресувань А після спікання упродовж 1.5 год за температур: $1000\text{ }^\circ\text{C}$ – а, $1050\text{ }^\circ\text{C}$ – б, $1100\text{ }^\circ\text{C}$ – в, $1150\text{ }^\circ\text{C}$ – г, $1215\text{ }^\circ\text{C}$ – д

В інтервалі температур від 1000 до 1215 °С відбувається перехід від слабоспеченої структури до повністю ущільненої кераміки. Добре проявляється також прогресуючий ріст зерен за температур понад 1050 °С, тобто за значень $n < 0.17$ (рис. 7.42 в-д). Подібний прогресуючий внесок росту зерен в ущільнення понад деякої температури (як-от 1050 °С для пресувань А) спостерігали також для пресувань Б і В, однак ця температура була меншою та тим меншою, чим меншою була кристалічність зразка.

Подібною була загальна картина під час спікання пресувань А1 за високих температур (рис. 7.41 з). Однак кінетика процесу відрізнялася за найменшої температури 940 °С. Тут перші дві стадії, характерні для пресувань А, зсувалися до більш тривалих відпалів і ставали другою та третьою, а першу показує пряма з більшим кутом нахилу, для якої $n = 0.67$. Пресування А1 виготовлено з порошку А, який попередньо відпалено при 800 °С (1 год). Зерна в порошок стали більш округлими. Вважають, що це гальмує їхню дифузійну коалесценцію за температур 940–1000 °С і породжує додаткову (першу) стадію з $n = 0.67$, яку пов'язують із морфологічною перебудовою зерен. Внаслідок на загальну картину спікання пресування А1 виходили з деяким запізненням.

Відповідно до активізації дифузійних процесів і дії декількох механізмів ущільнення за менших температур для пресувань із більшою кристалічністю, обраховані енергії активації спікання зменшувалися як $E_A (180 \text{ кДж/моль}) > E_B (130 \text{ кДж/моль}) > E_V (90 \text{ кДж/моль})$.

7.3.4. Ріст зерен

Під час підвищення температури відпалу понад 1000 °С ріст зерен починає домінувати серед механізмів спікання (підрозділ 7.3.3). На рості зерен ґрунтується метод визначення енергії активації спікання, який дає відтворювані результати переважно в інтервалі високих температур. Вважають, що за ізотермічного відпалу розмір зерна d збільшується з часом t за співвідношенням [63]

$$d = kt^n, \quad (7.34)$$

де k – постійна швидкості, а значення n залежить від механізму розростання зерна та за дифузійних процесів знаходиться в межах $0.25 \leq n \leq 0.5$. Пов'язуючи k із рівнянням Арреніуса та враховуючи початкове значення розміру зерна d_0 , одержують рівняння

$$d = d_0 + V(t) \exp(-E/RT), \quad (7.35)$$

в якому $V(t) = k_0 t^n$ – функція часу, k_0 – частотна стала, E – енергія активації, R – універсальна газова стала, а T – абсолютна температура. За однакового часу відпалу t за різних температур функція часу $V(t)$ є сталою, і енергію

активації процесу можна знайти за кутом нахилу прямої \ln (або \log) $d = f(1/T)$. За таким способом виконано низку робіт із визначення енергії активації спікання полікристалічних пресувань ГА [64–73] (табл. 7.6).

Роботи можна розділити на три групи. У першу входять роботи із традиційного спікання за схемою: порошок – пресування – відпал у повітрі або в інших атмосферах [64, 65, 68]. Тут одержано найбільші енергії активації 197–239 *кДж/моль*. Розбіжності в значеннях найімовірніше спричинено тим, що кінцевий продукт був не ГА, а ОГА [65]. Реакція дегідратації ГА в ОГА вельми чутлива до присутності парів води в навколишній атмосфері [74]. Спікання провадили в повітрі, його вологість не контролювали, і концентрація парів води (у зв'язку з атмосферою в печах, режимом їхнього виведення на температуру спікання тощо) була різною. Цей фактор впливав на кінетику дегідратації ГА (розділ 4.1), а значить, і на кінетику розростання зерен за однакових температур спікання в інтервалі 1050–1450 °С.

Деяко менша енергія активації 143 *кДж/моль* у однотипній роботі [66], в якій спікання провадили за такої ж процедури, проте в вологій атмосфері, пов'язана з тим, що вихідний порошок мав менше відношення $\text{Ca/P} = 1.62$ (аніж 1.67 [64, 65, 68]). Це призводило до термічного розкладу ГА в ТКФ за температур понад 1150 °С і, внаслідок, до іншого механізму спікання.

Другу групу складають роботи зі спікання під тиском із помітно меншими енергіями активації 122–215 *кДж/моль* [67, 69, 71]. Типовою є робота з ущільнення під час гарячого пресування [67]. Деяко меншою мірою сюди належить робота з інжекційного лиття [69]. Особливим є дослідження плазмо-іскрового спікання [71]. Оригінальність методу в тім, що зразок порошку ГА під тиском перед нагріванням до температури спікання обробили в імпульсно-плазмовому режимі. Вважається, що така обробка призводила до очищення поверхні порошинок і меж між ними від адсорбованих і хімічно-пов'язаних газів і активації порошинок. Унаслідок ущільнення потребувало менших енергетичних затрат, і прогресуюче збільшення розміру зерна відбувалося в інтервалі менших температур 900–1000 °С і за меншої енергії активації.

До третьої групи можна зарахувати роботи, в яких спікання досліджували в значно ширшому інтервалі температур 600–1300 °С і одержано найменші енергії активації 25–89 *кДж/моль* (для 600–900 °С). Порошками були АФК і нанокристалічний ГА [70, 72, 73].

АФК кристалізувався при 500 °С [70]. До кристалізації особливої еволюції форми порошинок методом РЕМ не спостерігали. Тому кінетику розростання зерен досліджували після кристалізації в інтервалі температур 500–1200 °С. Середній розмір зерна збільшувався від 0.04 *мкм*, однак не перевищував 0.45 *мкм* навіть після відпалу при 1200 °С.

Таблиця 7.6

Енергія активації спікання ГА

№	Вихідні зразки	Ca/P	Інтервал температур, °С	Атмосфера спікання	М	Інтервал зміни розмірів d, мкм	Енергія активації, кДж/моль	Література
1	Пресування порошків із водного синтезу	1.67	1050–1250	Повітря	ЕМ	0.15–0.71	235	[64]
2	Пресування порошків із водного синтезу	1.67	1050–1450	Повітря	РЕМ	0.76–11.5	239	[65]
3	Пресування із комерційного порошку (Німеччина)	1.62	1100–1250	Вологий кисень	РЕМ	1.5–3.5	143	[66]
4	Пресування із комерційного порошку (Франція); гаряче пресування	1.67	1000–1250	Аргон	РЕМ	0.1–1.2	122	[67]
5	Пресування із комерційного порошку (Німеччина)	1.67	1100–1500	Повітря	РЕМ, ОМ	0.47–14	197	[68]
6	Інжекційне лиття із відпаленого комерційного порошку (Німеччина)	1.67	1250–1540	Повітря	РЕМ	0.8–13.8	215	[69]
7	Пресування із АФК	1.67	500–1200	Потік повітря	РЕМ	0.037–0.45	37	[70]
8	Пресування із комерційного порошку (Японія); плазмо-іскрове пресування під тиском	1.67	850–1100	Вакуум	РЕМ	2–6.5	185	[71]
9	Порошок із голко-подібними нанокристаллами	1.67	500–1300	Повітря	РДА	0.03–0.08	89 (500–900 °С) 295 (900–1300°С)	[72]
10	Порошок із водного синтезу	1.67	500–750	Повітря	РДА	0.015–0.042	28.4	[73]

Примітка. М – методи визначення середнього розміру зерна d: ТЕМ – просвічувальна електронна мікроскопія, метод реплік; РЕМ – растрова електронна мікроскопія; ОМ – оптична мікроскопія; РДА – рентгенівський дифракційний аналіз, формула Шеррера.

У зв'язку з відносно малими розмірами зерен і одержаною низькою енергією активації 37 кДж/моль вважають, що переважним механізмом ущільнення зразків була приповерхнева дифузія.

Висновок про домінуючу роль приповерхневого масопереносу навіть за температур близько $1200 \text{ }^\circ\text{C}$ [70], прийнятний для наночастинок і середніх температур, слабо узгоджується з результатами робіт про механізм ущільнення за високих температур, коли інтенсифікуються процеси об'ємної та зерномежової дифузії, а також укрупнення зерен унаслідок їхньої взаємодії [64, 65, 68]. Більшої ясності досягнуто в подальших дослідженнях механізму ущільнення в нанокристалічних зразках ГА в широкому інтервалі температур $500\text{--}1300 \text{ }^\circ\text{C}$ [72] та при середніх температурах $500\text{--}750 \text{ }^\circ\text{C}$ [73]. В обох роботах застосовано рентгенівський метод визначення розміру зерна в наноінтервалі за формулою Шеррера. Розміри зерен після відпалу збільшувалися від 30 нм до 100 нм ($500\text{--}900 \text{ }^\circ\text{C}$) та від (додаково застосовано методикау РЕМ) 100 нм (0.01 мкм) до 1 мкм ($900\text{--}1300 \text{ }^\circ\text{C}$) [72]. Графік ущільнення являв собою дві прямі з різним кутом нахилу, які дотикалися при $900 \text{ }^\circ\text{C}$. Із нахилу більш пологої прямої ($500\text{--}900 \text{ }^\circ\text{C}$) обраховано енергію активації 89 кДж/моль , яку пов'язують із механізмом поверхневої дифузії, а крутішої – 295 кДж/моль ; остання порівнянна зі значеннями для комбінованого механізму об'ємної та зерномежової дифузії сумісно з процесами рекристалізації [64, 65, 68]. Інша робота присвячена дослідженню росту зерен за середніх температур [73]. Розростання зерен від 15 до 45 нм відбувалося в наномежах і вузькому інтервалі температур $500\text{--}750 \text{ }^\circ\text{C}$. Наслідком була пологоа пряма на відповідному графіку, звідки енергія активації процесу 25 кДж/моль , що природно пов'язати з процесами поверхневої дифузії в наночастинках.

Література до розділу 7

- [1] LeGeros R. Z. Calcium phosphates in oral biology and medicine. Basel: Karger; 1991.
- [2] Elliott J.C. Structure and chemistry of the apatites and other calcium orthophosphates. Amsterdam: Elsevier; 1994.
- [3] Narasaraju T. S. B., Phebe D. E. Some physico-chemical aspects of hydroxylapatite. J. Marer. Sci. 1996; 31: 1–21.
- [4] Daculsi G., Bouler J. M., LeGeros R. Z. Adaptive crystal formation in normal and pathological calcifications in synthetic calcium phosphate and related biomaterials. Int. Rev. Cytol. 1997; 172: 129–191.
- [5] Dorozhkin S. V. Amorphous calcium orthophosphates: nature, chemistry and biomedical application. Intern. J. Mater. Chem. 2012; 2(1): 19–46.
- [6] Harper R. A, Posner A.S. Measurement of non-crystalline calcium phosphate in bone mineral. Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., 1966; 122: 137–142.

- [7] Eanes E. D., Posner A. S. Kinetics and mechanisms of conversion of noncrystalline calcium phosphate to crystalline hydroxyapatite. *Trans. NY Acad. Sci.* 1965; 28: 233–41.
- [8] Alexander L. E., Klug H. P. Alexander L., Klug H. P. Basic aspects of X-ray absorption in quantitative diffraction analysis of powder mixtures. *Anal. Chem.* 1948; 20: 886–89.
- [9] Keller L., Dollase W. A. X-ray determination of crystalline hydroxyapatite to amorphous calcium-phosphate ratio in plasma sprayed coatings. *J. Biomed. Mater. Res.* 2000, 49, 244–249.
- [10] de Groot K., Geesink R., Klein C.P.A.T., Serekian P. Plasma sprayed coatings of hydroxylapatite. *J. Biomed. Mater. Res.*, 1987; 21: 1375–81.
- [11] Koch B., Wolke J. G. G., de Groot K. X-ray diffraction studies on plasma-sprayed calcium phosphate-coated implants. *J. Biomed. Mater. Res.* 1990; 24: 655–7.
- [12] Zyman Z. Z., Weng J., Liu X., Zhang X., Ma Z. Amorphous phase and morphological structure of hydroxyapatite plasma coatings. *Biomaterials* 1993; 14: 225–8.
- [13] Landi E., Tampieri A., Celotti G., Sprio S. Densification behavior and mechanism of synthetic hydroxyapatites. *J. Eur. Ceram. Soc.* 2000; 20:2377–87.
- [14] Pang Y. X., Bao X. Influence of temperature, ripening time and calcination on the morphology and crystallinity of hydroxyapatite nanoparticles. *J. Eur. Ceram. Soc.* 2003; 23: 1697–1704.
- [15] Wang X, Ye J, Wang Y, Wu X, Bai B. Control of crystallinity of hydrated products in a calcium phosphate bone cement. *J. Biomed. Mater. Res.* 2007; 81A: 781–90.
- [16] Zhang H., Zhang M. Characterization and thermal behavior of calcium deficient hydroxyapatite whiskers with various Ca/P ratios. *Mater. Chem. Phys.* 2011; 126: 642–8.
- [17] Weng J., Liu X., Zhang X., Ma Z., Ji X., Zyman Z. Z. Further studies on the plasma-sprayed amorphous phase in hydroxyapatite coatings and its deamorphization. *Biomaterials* 1993; 14: 578–582.
- [18] Zyman Z., Cao Y., Zhang X. Periodic crystallization effect in the surface layers of coatings during plasma spraying of hydroxyapatite. *Biomaterials* 1993; 14: 1140–4.
- [19] Celotti G., Tampieri A., Sprio S., Landi E., Bertinetti L., Martra G., Ducati C. Crystallinity in apatites: how can truly disordered fraction be distinguished from nanosize crystalline domains. *J. Mater. Sci.:Mater. Med.* 2006; 17: 1079–87.
- [20] Le Geros R.Z., Mijares D., Park J., Chang X.F., Khairoun I., Kijkowska R., Dias R., LeGeros J.P. Amorphous calcium phosphates (ACP): formation and stability. *Key Eng. Mater.* 2005; 7: 284–6.
- [21] Termine J. D., Posner A. S. Infra-red determination of the percentage of crystallinity in apatitic calcium phosphates. *Nature* 1966; 211: 268–70.
- [22] Stutman J. M., Termine J. D., Posner A. S. Vibrational spectra and structure of the phosphate ion in some calcium phosphates. *Trans. N. Y. Acad. Sci.* 1965; 27: 669–75.
- [23] Eanes E. D., Gillesen I. H., Posner A. S. Intermediate states in the precipitation of hydroxyapatite. *Nature* 1965; 208: 365–7.
- [24] Termine, J. D., Posner, A. S. Infrared analysis of rat bone: age dependency of amorphous and crystalline mineral fractions. *Science* 1966; 153: 1523–5.
- [25] Lynn A. K., Bonfield W. A novel method for the simultaneous, titrant-free control of pH and calcium phosphate mass yield. *Acc. Chem. Res.* 2005; 38:202–7.
- [26] Dorozhkin S. V. Calcium orthophosphates. *J. Mater. Sci.* 2007; 42: 1061–95.
- [27] Pellegrino E. P., Blitz R. M. Mineralization in the chick embryo. *Calc. Tiss. Res.* 1972; 10: 128–35.

- [28] Pellegrino E. P., Blitz R. M. Calcium phosphate carbonate transformations in renal calculi. *Calc. Tiss. Res.* 1978; 26: 191–3.
- [29] Pellegrino E. D., Biltz R. M. Bone carbonate and the Ca to P molar ratio. *Nature* 1968; 219: 1261–2.
- [30] Gee A., Deitz V. R. Pyrophosphate formation upon ignition of precipitated basic calcium phosphate. *J. Amer. Chem. Soc.* 1955; 77: 2961–5.
- [31] Berry E. E. The structure and composition of some calcium-deficient apatites. *J. Inorg. Nucl. Chem.* 1967; 29: 317–27.
- [32] Greenfield D. J., Eanes E. D. Formation chemistry of amorphous calcium phosphates prepared from carbonate containing solutions. *Calcif. Tiss. Res.* 1972; 9: 151–62.
- [33] Greenfield D. J., Termine J. D., Eanes E. D. A chemical study of apatites prepared by hydrolysis of amorphous calcium phosphates in carbonate-containing aqueous solutions. *Calc. Tiss. Res.* 1974; 14: 131–8.
- [34] Arends J., Davidson C. L. HPO_4^{2-} content in enamel and artificial carious lesions. *Calc. Tiss. Res.* 1975; 18: 65–79.
- [35] Физический энциклопедический словарь, А. М. Прохоров, ред. Москва, Советская Энциклопедия, 1983.
- [36] Le Geros R.Z., Le Geros J.P. Carbonate analyses of synthetic, mineral and biological apatites. *J. Dent. Res.* 1983; 62: 259, abstr. 808.
- [37] Toth J. M., Hirthe W. M., Hubbard W. G., Brantley W. A., Lynch K. L. Determination of the ratio of HA/TCP mixtures by X-ray diffraction. *J. Appl. Biomater.* 1991; 2: 37–40.
- [38] Ishikawa K., Ducheyne P., Radin S. Determination of the Ca/P ratio in calcium-deficient hydroxyapatite using X-ray diffraction analysis. *J. Mater. Sci. Mater. Med.* 1993; 4: 165–8.
- [39] Raynaud S., Champion E., Bernache-Assolant D., Laval J.-P. *J. Am. Ceram. Soc.* 2001; 84: 359–66.
- [40] Zyman Z. Z., Rokhmistrov D. V., Loza K. I. Determination of the Ca/P ratio in calcium phosphates during precipitation of hydroxyapatite using X-ray diffractometry. *Proc. Appl. Ceram.* 2013; 7: 93–5.
- [41] Vallet-Regi M., Rodriguez-Lorenzo L. M., Salinas A. J. Synthesis and characterization of calcium deficient apatite. *Solid State Ionics* 1997; 101–103: 1279–85.
- [42] Sedlak J. M., Beebe R. A. Temperature programmed dehydration of amorphous calcium phosphate. *J. Coll. Inter. Sci.* 1974; 47: 483–9.
- [43] Kojima Y., Sakama K., Toyama T., Yasue T., Arai Y. Dehydration of water molecule in amorphous calcium phosphate. *Phos. Res. Bull.* 1994; 4: 47–52.
- [44] Zyman Z. Z., Rokhmistrov D. V., Glushko V. I., Ivanov I. G. Thermal impurity reactions and structural changes in slightly carbonated hydroxyapatite. *J. Mater. Sci.: Mater. Med.* 2009; 20: 1389–99.
- [45] Zyman Z., Epple M., Goncharenko A., Rokhmistrov D., Prymak O., Loza K. Peculiarities in thermal evolution of precipitated amorphous calcium phosphates with an initial Ca/P ratio of 1:1. *J. Mater. Sci: Mater. Med.* 2017; 28: 52–8.
- [46] Cvetanovic R. J., Amenomiya Y. Application of a temperature-programmed desorption technique to catalyst study. *Advan Catal.*, 1967; 17: 103–49.
- [47] Cvetanovic R. J., Amenomiya Y. A temperature programmed desorption technique for investigation of practical catalysts. *Catal. Rev.* 1972; 6: 21–48.
- [48] Redhead P.A. Thermal Desorption of Gases. *Vacuum* 1962; 12: 203–11.

- [49] Wikholm N. W., Beebe, R. A., Kittelberger, J. S. Kinetics of the conversion of monetite to calcium pyrophosphate. *J. Phys. Chem.* 1975; 79: 853–6.
- [50] Anderson C. W., Beebe R. A., Kittelberger J. S. Programmed temperature dehydration studies of octacalcium phosphate. *J. Phys. Chem.* 1974; 78: 1631–5.
- [51] Monma H, Ueno S., Kanazawa T. Properties of hydroxyapatite prepared by the hydrolysis of tricalcium phosphate. *J. Chem. Techn. Biotechnol.* 1981; 31: 15–24.
- [52] Coats A. W., Redfern J. P. Kinetic parameters from thermogravimetric data. *Nature*, 1964; 201: 68–69.
- [53] Garner W. E. (Ed). *Chemistry of the Solid State*. Butterworth, 1955.
- [54] Joshi V. S., Joshi M. J. FTIR spectroscopic, thermal, and growth morphological studies of calcium hydrogen phosphate dihydrate crystals. *Cryst. Res. Technol.* 2003; 38: 817–21.
- [55] Gross K. A., Gross V., Berndt Ch. Thermal analysis of amorphous phases in hydroxyapatite coatings. *J. Am. Ceram. Soc.* 1998; 81: 106–12.
- [56] Feng C. F., Khor K. A., Liu E. J., Cheang P. Phase transformation in plasma sprayed hydroxyapatite coatings. *Scripta Mater.* 2000; 42: 103–9.
- [57] Zyman Z., Epple M., Goncharenko A., Rokhmistrov D., Prymak O., Loza K. Thermally induced crystallization and phase evolution in powders derived from amorphous calcium phosphate precipitates with a Ca/P ratio of 1:1. *J. Cryst. Growth.*, 2016; 450: 190–196.
- [58] Cihlár J., Buchal A., Trunec M. Kinetics of thermal decomposition of hydroxyapatite bioceramics. *J. Mater. Sci.: Mater. Med.* 1999; 34: 6121–31.
- [59] Lopatin C. M., Pizziconi V. B., Alford T. L. Crystallization kinetics of sol-gel derived hydroxyapatite thin films. *J. Mater. Sci.: Mater. Med.* 2001; 12: 767–3.
- [60] Liou Sz-Chian, Chen San-Yuan. Transformation mechanism of different chemically precipitated apatitic precursors into β -tricalcium phosphate upon calcination. *Biomaterials* 2002; 23: 4541–7.
- [61] Raynaud S., Champion E., Bernache-Assollant D. Calcium phosphate apatites with variable Ca/P atomic ratio II. Calcination and sintering. *Biomaterials* 2002; 23: 1073–80.
- [62] Johnson L., Cutler I. B. Diffusion Sintering. Initial stage sintering models and their application to shrinkage of powder compacts. *J. Am. Ceram. Soc.* 1963; 46: 541–5.
- [63] Coble R. L. Sintering crystalline solids: I. Intermediate and final state diffusion models. *J. Appl. Phys.*, 1961; 32: 787–93.
- [64] Jarcho M., Bolen C. H., Thomas M. B., Bobick J., Kay J. F., Doremus R. H. Hydroxyapatite synthesis and characterization in dense polycrystalline form. *J. Mater. Sci.* 1976; 11: 2027–35.
- [65] Kijima T., Tstutsumi M. Preparation and thermal properties of dense polycrystalline oxyhydroxyapatite. *J. Am. Ceram. Soc.* 1979; 62: 455–60.
- [66] De With G., Van Dijk J.A., Hattu N., Prijs K. Preparation, microstructure and mechanical properties of dense polycrystalline hydroxyapatite. *J. Mater. Sci.* 1981; 16: 1592–8.
- [67] Halouani R., Bernache-Assollant D., Champion E., Ababou A. Microstructure and related mechanical properties of hot pressed hydroxyapatite ceramics. *J. Mat. Sci.: Mater. Med.* 1994; 5: 563–8.
- [68] Van Landuyt P., Li F., Keustermans J. P., Streydio J. M. The influence of high sintering temperatures on the mechanical properties of hydroxyapatite. *J. Mater. Sci.: Mater. Med.* 1995; 6: 8–13.

[69] Cihlař J., Trunec M. Infection moulded hydroxyapatite ceramics. *Biomaterials* 1996; 17: 1905–11.

[70] Layrolle P., Ito A., Tateishi T. Sol-gel synthesis of amorphous calcium phosphate and sintering into microporous hydroxyapatite bioceramics. *J. Am. Ceram. Soc.* 1998; 81: 1421–8.

[71] Gu Y. W., Loh N. H., Khor K. A., Tor S. B., Cheang P. Spark plasma sintering of hydroxyapatite powders. *Biomaterials* 2002; 23: 37–43.

[72] Wang J., Shaw L. L. Morphology-enhanced low-temperature sintering of nanocrystalline hydroxyapatite. *Adv. Mater. Res.* 2007; 19: 2364–9.

[73] Zou J. Sintering kinetics of hydroxyapatite prepared by chemical coprecipitation method. *Adv. Mat. Res.* 2011; 233–55: 1511–5.

[74] Wang P. E., Chaki T. K. Sintering behavior and mechanical properties of hydroxyapatite and dicalcium phosphate. *J. Mater. Sci: Mater. Med.* 1993; 4: 150–8.

Розділ 8

ОСОБЛИВІ КАЛЬЦІЙ-ФОСФАТНІ МАТЕРІАЛИ НА ОСНОВІ ФК

8.1. Голко- та ниткоподібні кристали ГА

Дослідження кераміки ГА виявили її слабкі механічні властивості щодо застосування як імплантів під навантаженням, особливо – низьку зламну стійкість, які ще й погіршувалися у випадку введення пористості в кераміку. Для покращення механічних характеристик імплантаційних матеріалів, пов'язаних із ГА, з початком нового століття стали інтенсивно розвиватися дослідження за двома напрямками: 1 – зміцнення кераміки ГА та 2 – зміцнення полімерів наповнювачами з ГА. Можливість зміцнення введенням голкоподібних кристалів (вусів) ГА була показана раніше як для кераміки ГА [1–3], так і для полімерів [4, 5].

8.1.1. Вуса та волокна ГА і проблема зміцнення кераміки

Неорганічні вуса та волокна добре зарекомендували себе як зміцнювачі в композитах і термічні ізолятори. Вони переважно виготовлялися зі скла, вуглецю, SiC, Si₃N₄, Al₂O₃ та ZrO₂ [6]. Із природних волокон широкого застосування набув азбест завдяки високій міцності на розтягування, хімічній стійкості та низькій ціні [7].

Реакція живої тканини на введений матеріал (імплант) може бути різною [8]:

1. Якщо матеріал токсичний, то навколишня тканина гине.
2. Якщо матеріал нетоксичний і біологічно неактивний (біоінертний), то навколо імпланту формується фіброзна тканина («капсуляція»).
3. За нетоксичного, але біологічно активного (біоактивного) матеріалу між імплантом і тканиною (у межовій області) утворюються міжфазні зв'язки.

Виявилося, що застосування азбестових матеріалів може спричинити важкі захворювання, включно до раку легенів [7]. У 1988 р. експерти Американського агентства з захисту навколишнього середовища домоглися прийняття закону про заборону азбестових матеріалів через їхню небезпеку для здоров'я, хоча, за оцінками, вилучення цих матеріалів,

застосованих у будівництві житлових приміщень, коштувало б приблизно 53 млрд доларів [9]. Близькою до властивої азбесту виявилася і токсичність вусів SiC [10].

Іншим обмежувальним фактором застосування вусів є так званий критерій Стентона та Потта [11, 12]. За критерієм (виведеним із результатів досліджень), канцерогенний ефект волокнистих матеріалів спостерігається за довгих (> 10 мкм) і тонких (діаметр < 1 мкм) волокон. Зважаючи на зазначені розміри, більшість вусів і волокон виробляються зарубіжними фірмами як безпечні.

Однак не тільки хімічний склад і розміри є обмежувальним фактором. За винятком матеріалів із азбесту та SiC, решта вищевказаних вусів і волокон не токсичні та біоінертні, все ж їхня *біосумісність* вважається сумнівною. Біосумісність визначають як прийняття імпланту поверхнею навколишньої тканини. До цієї властивості зараховують також нетоксичність, неканцерогенність, хімічну інертність і стабільність матеріалу в живій тканині [8]. Хімічні частинки зазначених біоінертних вусів і волокон (Si, Al, Zr, C й інш.) за більшістю не є біосумісними. Внаслідок, якщо за морфологією матеріали навіть задовольняють критерію Стентона–Потта, та вони можуть бути не оптимальними за хімічним складом.

Вищевикладене спричинило масив досліджень із апробації голкоподібних кристалів ГА як зміцнюючого агента. ГА зарекомендував себе відмінною біосумісністю у попередніх роботах, а іони Ca, P, OH і зазвичай CO_3^{2-} входять до складу біоapatиту. Отже, вони не є токсичними та навіть сторонніми, оскільки необхідні для формування кісткової тканини.

Роботи з одержання вусів ГА можна розділити на три групи [13]. У першій застосували різні способи водного осадження. У другій – твердофазний синтез. У третю групу входять роботи за деякими оригінальними процедурами (як синтез із розплавленої солі). У левовій частині робіт (понад 90 %) вуса синтезували водним осадженням. За механізмом реакції – це розкладання хелатів (сполуки кальцію з лимонною та молочною кислотами, чи EDTA) або сечовини при підвищеній температурі та тиску, тобто за умов гідротермального синтезу; а також – гомогенне осадження чи гідроліз фосфатів кальцію, які за більшістю є попередниками водної кристалізації ГА, за температур ≤ 100 °C та атмосферного тиску. Надалі розглянемо приклади зазначених синтезів, однак із перевагою до робіт першої групи, в яких продукти та їхні властивості досліджено більш ґрунтовно.

Гідротермальний метод

Однією з перших, в яких одержано вуса ГА, придатні для біомедичного застосування, вважають роботу [14]. У ній для гідротермального про-

цесу за умов 200 °С, 2МПа упродовж 1 год застосували водний розчин ТКФ і лимонної кислоти. Синтетичний (вихідний) розчин (СР) за рН 2.9 був прозорим, а після синтезу набував жовтуватого кольору та дещо більшого рН 3.5 внаслідок розкладання утвореного хелату кальцію. Продукт синтезу являв собою вуса завдовжки 20–30 мкм і завтовшки 0,1–1 мкм, тобто вуса мали форм-фактор (коефіцієнт форми, відношення довжина/товщина) $K \approx 30$ (рис. 8.1 а). У роботі наголошується, що переважна більшість вусів мала однакову морфологію та що вона могла бути змінена за зміни умов синтезу. Дифракційна картина та обчислені з неї сталі ґратки відповідали властивим ГА. Смуги поглинання в ІЧ-спектрі також були характерними для ГА, а присутність груп CO_3^{2-} проявлялася на рівні слідів (рис. 8.1 б). Однак саме з останніми пов'язують дещо менші значення $\text{Ca/P} = 1.63$ для вусів порівняно з 1.67 для ГА. Електроннооптичні дослідження показали, що вуса були видовженими монокристаллами, а вісь \bar{c} орієнтована вздовж них (рис. 8.1 в).

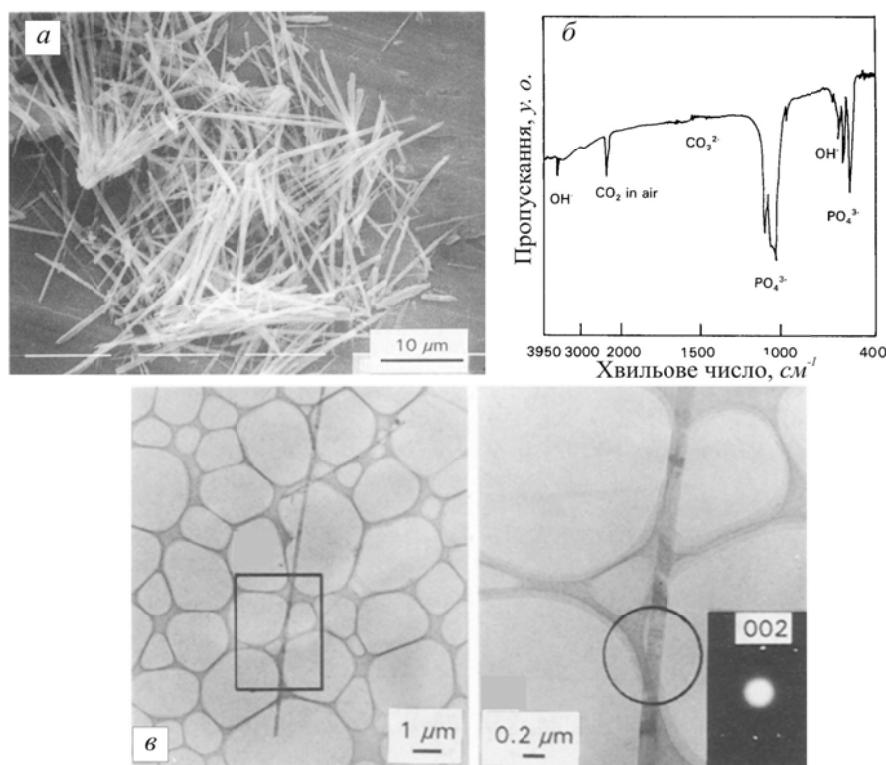


Рис. 8.1. Морфологія – а та ІЧ-спектр – б вусів ГА. в – ЕМ-зображення вуса ГА: збільшену ділянку у прямокутнику показано справа, а мікродифракцію ділянки в кружечку, яка виявляє орієнтацію вуса [001], – справа внизу

Висновок, що вуса утворилися внаслідок розкладання хелату кальцію, у роботі обґрунтовують тим, що молекули лимонної кислоти, які були у вихідному розчині, поступово зникали під час синтезу. Замість них з'являлися молекули ітаконової кислоти (itaconic acid), які є продуктом

термічного розкладу хелатів кальцію (хроматографічні дослідження), як і жовтуватий колір розчину.

Можливість змінювати морфологію вусів ГА шляхом зміни умов синтезу, зазначену в [14], досліджено в роботі [15]. У ній також застосували гідротермальний метод із хімічною реакцією термічного розкладу хелатів кальцію, та вони були утворені внаслідок взаємодії іонів кальцію з молочною кислотою. Для цього у СР, окрім молочної кислоти, вводили H_3PO_4 і $\text{Ca}(\text{OH})_2$. Готували розчини з різним молярним співвідношенням молочної кислоти (МК) до кальцію (МК/Са) та Са/Р. Синтез провадили при $200\text{ }^\circ\text{C}$, 2 МПа упродовж 5 год. Утворені тверді продукти промивали та сушили.

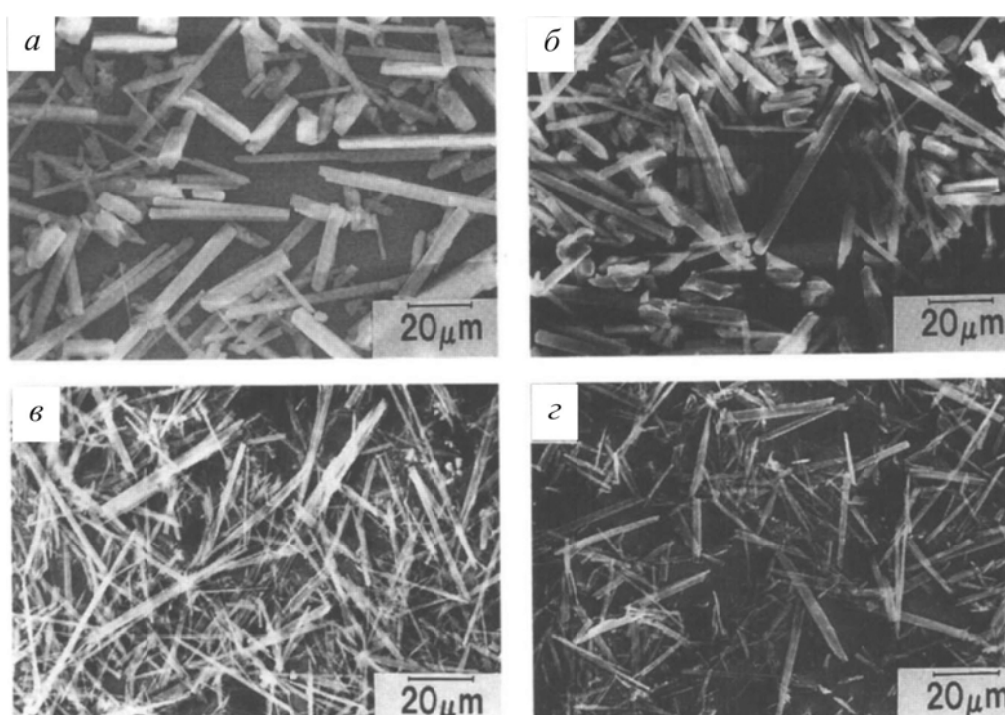


Рис. 8.2. Залежність морфології та розміру кристалів ГА від характеристик синтетичного розчину. *а* – МК/Са = 4.0, Са/Р = 1.43; *б* – МК/Са = 6.0, Са/Р = 1.43; *в* – МК/Са = 2.0, Са/Р = 1.80; *г* – МК/Са = 2.0, Са/Р = 1.80 (після реакції з кальцитом і розчинення домішкових продуктів)

Рис. 8.2 показує зміни морфології та розмірів вусів залежно від характеристик вихідних розчинів. Діаметр і довжина кристалів знаходилися в межах $1\text{--}10\text{ мкм}$ і $30\text{--}50\text{ мкм}$ відповідно. Діаметр кристалів збільшувався зі збільшенням відношення Са/Р і в загальному був більшим за більших значень МК/Са. Форм-фактор K був у межах $5\text{--}20$ і, навпаки, зменшувався зі збільшенням Са/Р і МК/Са. Окрім цього, за менших значень Са/Р і МК/Са кристали були вусами, за інших – формувалися більш видовжені кристали.

Дифрактограми та ІЧ-спектри вусів слабо відрізнялися від одержаних у роботі [14], однак значення Ca/P в них були в межах 1.5–1.62, тобто вони мали ще більшу нестехіометрію (1.63 в [14]). У випадку застосування вусів ГА для зміцнення кераміки ця обставина відіграє негативну роль. Нестехіометричний ГА розкладається з утворенням β -ТКФ під час нагрівання понад 800 °С. Отже, під час спікання зразка порошок–вуса при типовій температурі 1100 °С вуса розкладаються. Внаслідок жоден із механізмів зміцнення (розділ 4.2) не може реалізуватися, до того ж утворений β -ТКФ змінить (погіршить) стійкість спеченої кераміки (як імпланту) до розчинення у біологічному оточенні, тобто його стабільність.

Збільшення значення Ca/P нестехіометричного нанопорошку ГА досягнуто його обробленням у розчині з певним рН [16] (розділ 3.6). У роботі [15] проблему нестехіометричності вусів ГА розв'язували шляхом їхнього відпалювання (кальцинування) в порошок CaCO_3 при 600 °С. Відпал упродовж 1 год був достатній для збільшення Ca/P від 1.61 до 1.64, однак тільки через 72 год це значення у вусах сягало стехіометричної величини 1.67 (рис. 8.3).

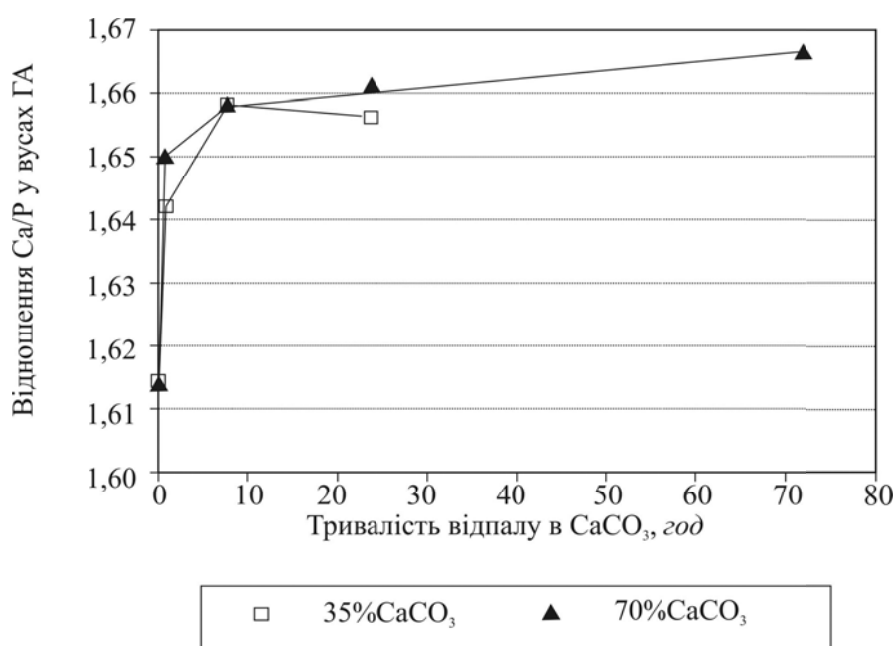


Рис. 8.3. Залежність відношення Ca/P у вусах ГА з початковим значенням Ca/P = 1.61 від тривалості відпалу в порошок CaCO_3 при 600 °С

Після відпалювання (реакції з CaCO_3) та хімічного розчинення приєднаних частинок CaCO_3 і CaO морфологія вусів ГА залишилася майже незмінною (рис. 8.2 в,г). Практично не змінилися також структура та хімічний склад (за виключенням значення Ca/P). Збільшення значення Ca/P пов'язують із дифузією іонів кальцію Ca^{2+} із кальциту в об'єм ГА. Для оцінювання вірогідності такого процесу використали коефіцієнти

дифузії Ca^{2+} у монокристалах фторапатиту (ФА) для температур 723–1523 °С, оскільки такі значення у ГА не відомі. Їхня екстраполяція до температур 600 °С дала коефіцієнти дифузії $2.26 \cdot 10^{-17} \text{ см}^2/\text{сек}$ і $1.82 \cdot 10^{-14} \text{ см}^2/\text{сек}$ у напрямках уздовж і поперек осі \bar{c} . Дифузійні віддалі x оцінювали за відомим співвідношенням $x = (D \cdot t)^{0.5}$, в якому D і t – коефіцієнт дифузії та час відпалювання. Обрахунок показав, що після відпалювання упродовж 72 год при 600 °С іони кальцію пройшли на глибину приблизно 1 мкм поперек осі \bar{c} . Ця віддаль співрозмірна з середнім розміром вусів 2 мкм, тобто дифузійне збагачення об'єму іонами кальцію (а значить, і збільшення відношення Са/Р) із оточуючої маси CaCO_3 цілком вірогідно. Об'ємний потік Ca^{2+} уздовж вусів відіграє меншу роль у зв'язку з меншим на три порядки коефіцієнтом дифузії уздовж осі \bar{c} .

Оскільки товщина вусів більша за 1 мкм, а значення Са/Р можна довести до стехіометричного пост-обробленням, у роботі [15] наголошується, що вони відповідають критерію Стентона–Потта, утворюючи їх частинки є біосумісними, а термічний розклад при спіканні буде незначним. Це презентує вуса ГА як перспективні для зміцнення кераміки ГА.

Гомогенне осадження (синтез із розчину)

Методом гомогенного осадження (синтезу з розчину, розділ 3.1) за певних умов також одержують голкоподібні кристали ГА. Однією з типових у цьому напрямі є робота [17]. Вихідні реагенти, водні розчини $(\text{CH}_3\text{COO})_2\text{Ca}$ і K_2HPO_4 із відношенням Са/Р = 1.67, одночасно скраплювали (0.5 л/год) у воду, нагріту до 100 °С, чим утворювали синтетичний розчин. По закінченні скраплювання СР витримували 1 год при 100 °С, надалі утворений осад відфільтровували, промивали та сушили. Продукт складався з голкоподібних кристалів ГА з форм-фактором $K \approx 19$, середньою довжиною 6 мкм і відношенням Са/Р = 1.59; вихід продукту 92 %. Оскільки процес відбувався у слабокислотному середовищі (у кінці синтезу рН ≈ 5), то з метою одержання довших кристалів реагенти скраплювали у більш лужний розчин CH_3COOH . Унаслідок у вусів зменшувалося відношення Са/Р від 1.59 до 1.52, а вихід продукту – від 92 до 47 %, при збільшенні концентрації CH_3COOH до 0.5 моль/л (рис. 8.4 а). До концентрації 0.3 моль/л вуса зберігали структуру апатиту, значення K збільшувалися від 19 до 29, середня довжина – від приблизно 6 мкм до 19 мкм, однак Са/Р зменшувалося від 1.59 до 1.54. Для досягнення стехіометричного значення скраплення провадили у розчин $(\text{CH}_3\text{COO})_2\text{Ca}$, який містив іони Ca^{2+} . Значення Са/Р збільшилося до 1.66, а вихід продукту виріс до 99 % зі збільшенням концентрації розчину до 0.2 мл/л (рис. 8.4 б). Водночас форм-фактор K стрімко зменшувався до приблизно 3.6, тобто кристали

губили голкоподібну форму. Кристали виявилися придатними для низки застосувань (адсорбція протеїнів, фільтри для іонного обміну тощо), однак не задовольняли вимогам до зміцнювачів кераміки.

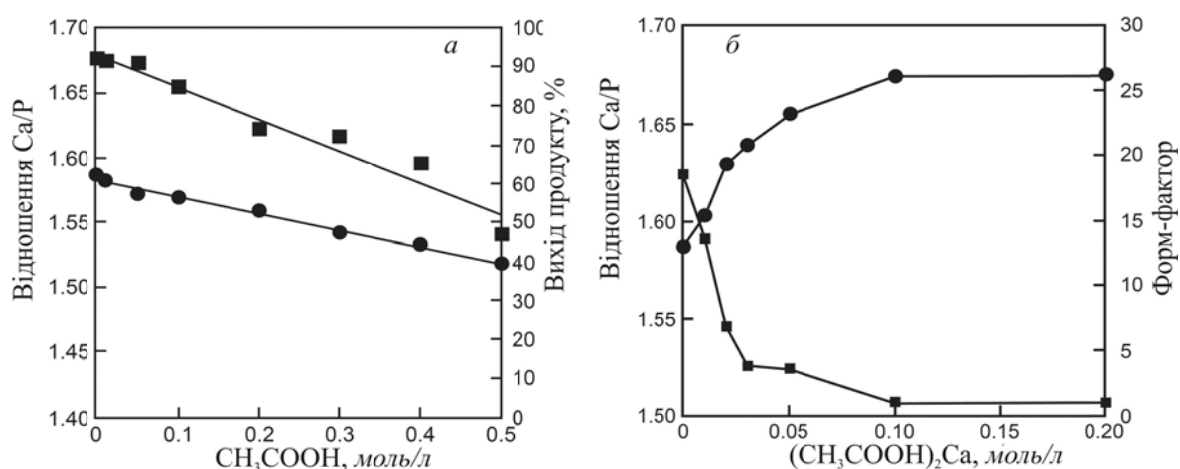


Рис. 8.4. *а* – відношення Ca/P (●) і вихід синтезованого продукту (■) залежно від концентрації розчину CH_3COOH ; *б* – залежність відношення Ca/P (●) і форм-фактора К (■) частинок ГА від концентрації розчину $(\text{CH}_3\text{COO})_2\text{Ca}$

У роботі [18] також одержали вуса ГА методом водного осадження. Окрім цього, в ній відшукували причини голкоподібного росту ГА. Синтетичний розчин утворювали змішуванням водних розчинів нітратного синтезу з молярним відношенням Ca/P = 1.67 (спосіб Хаєка, розділ 3.1) та додаванням водного розчину HNO_3 (для малого значення рН). Одержаний СР повільно скраплювали сумісно з сечовиною при 85–90 °С упродовж 70–120 год. Утворений осад відфільтровували, промивали та сушили. Продуктами були вуса ГА завдовжки 50–150 мкм зі значеннями К у межах 40–100 та Ca/P = 1.60. Досліджували їхню термічну стабільність після відпалу упродовж 2 год при температурах 800, 1200 та 1300 °С.

ІЧ-спектри виявили присутність у вусах сторонніх (домішкових) іонів CO_3^{2-} і HPO_4^{2-} . Із ними, як і в [14], пов'язують дефіцит кальцію у вусах, що призводить до вищезазначеного зменшення в них Ca/P порівняно з 1.67 СР. Після відпалу при 800 °С вуса частково руйнувалися з появою «наростів» β -ТКФ на їхній поверхні та зникненням смуг CO_3^{2-} в ІЧ-спектрах. Однак смуга 875 см^{-1} від HPO_4^{2-} зберіглася, оскільки конденсація іонів HPO_4^{2-} потребує більшої температури та тривалості (реакція 8.8, розділ 8.2.2) [19]. Тільки після відпалу при та понад 1200 °С спостерігали зникнення смуг HPO_4^{2-} з утворенням $\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$ серед продуктів розкладу та втратою форми вусів ГА. Отже, формування та термічну стабільність вусів ГА у роботі [18] пов'язують із присутністю в них іонів HPO_4^{2-} .

Автори [18] у наступній роботі [20] досліджували механізм формування вусів ГА за попередніх умов гомогенного осадження. Утворення

та характеристики осаду аналізували залежно від значення рН у СР за трьох температур синтезу 85, 90 та 95 °С. Значення рН збільшувалися у розчині з часом t від початку процесу у зв'язку з розкладанням сечовини. Залежності $\text{pH} = f(t)$ для 3-х температур були якісно подібними та мали три максимуми, пов'язані з трьома стадіями процесу (рис. 8.5).

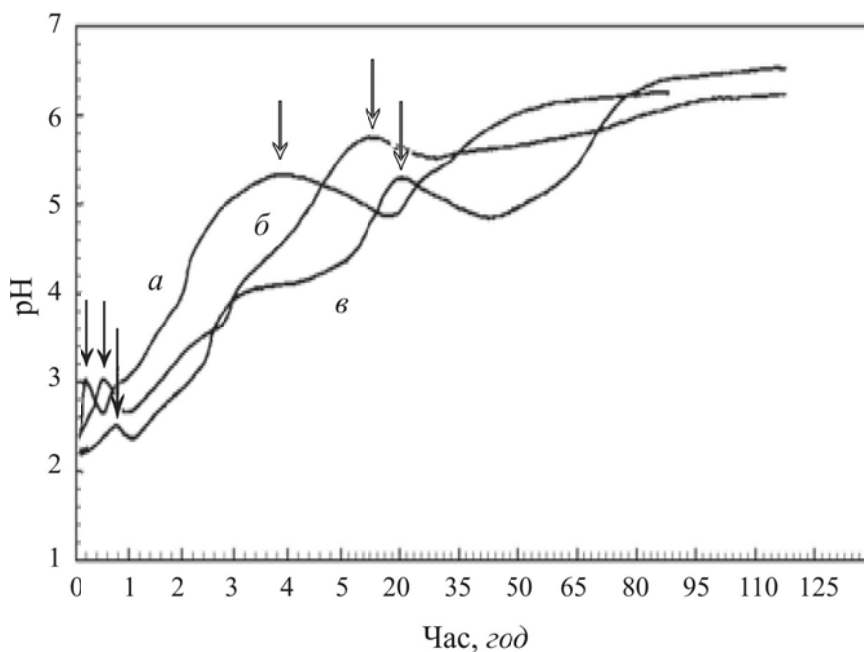


Рис. 8.5. Кінетика зміни рН у синтетичному розчині за різних температур:
а – 95 °С, б – 90 °С і в – 85 °С

Перший спостерігали за кислотних значень рН (2.4–3.1) у межах 1 год від початку синтезу. Він пов'язаний із випаданням першого осаду, дикальцієвого фосфату ангідриду CaHPO_4 (ДКФА, розділ 1.1). Після збільшення рН до 3.8–5.2 (другий максимум на залежності) через декілька годин у осаді появилися білі волокна октакальційфосфату $\text{Ca}_8\text{H}_2(\text{PO}_4)_6$, ОКФ, внаслідок гідролізу ДКФА. За подальшого збільшення рН упродовж десятків годин до 6.2–6.5, тобто за подальшого зменшення кислотності розчину (третьої стадії процесу – третій широкий максимум на залежності), ОКФ гідролізувався до ГА, і волокна перетворилися у вуса. Отже, хімічні реакції в розчині призвели до перетворення (гідролізу) $\text{ДКФА} \rightarrow \text{ОКФ} \rightarrow \text{ГА}$.

Кристалічні структури ОКФ і ГА вельми близькі, завдяки чому ОКФ спочатку гідролізується до псевдоморфних структур, які поступово наближаються до ГА. Одна елементарна ґратка ОКФ легко перетворюється у дві елементарні ґратки ГА, так що ОКФ є підкладкою для епітаксiального росту ГА з наслідуванням її форми [21, 22]. Водночас відношення Ca/P у ГА є 1.67, а в ОКФ – тільки 1.33, до того ж ОКФ не містить іонів OH^- . Унаслідок перехідні (псевдоморфні) структури від ОКФ до ГА є високоде-

фектними в обох підгратках і описуються як $\text{Ca}_{10-x}(\text{HPO}_4)_x(\text{PO}_4)_{6-x}(\text{OH})_{2-x}$ при $x \leq 1$ [23, 24]. Вакансії Ca^{2+} , які оточені шістьма іонами кисню PO_4^{3-} груп і одним із OH^- (позиції для CaI, розділ 1.1), є сильними адсорбційними центрами та адсорбують Ca^{2+} із розчину. Вакансії Ca^{2+} , які оточені всього трьома іонами кисню (позиції для CaII), є більш слабкими адсорбційними центрами та, окрім Ca^{2+} , можуть адсорбувати сторонні іони. Аніонні вакансії OH^- у кальцій-дефіцитному ГА, окрім гідроксильних груп, можуть також адсорбувати сторонні іони, як-от CO_3^{2-} , які нерідко виявляються у вусах ГА. Збільшення значення рН реакційного розчину сприяє адсорбції іонів, які входять до складу ГА, та формуванню стехіометричного ГА.

Хоча методи та способи синтезу голкоподібних кристалів ГА були переважно розроблені до кінця 90-х років, а незабаром з'явилася інформація про їхнє застосування [3–5, 25], ґрунтовні дослідження структури зазначених кристалів до та особливо після відпалу та спікання почалися тільки з середини першого десятиріччя нового століття [26–31].

У одному з перших досліджували мікроструктуру монокристалічних волокон ГА [26]. Реактиви нітратного синтезу розчиняли у слабкому водному розчині сечовини $(\text{NH}_4)_2\text{CO}$ й азотної кислоти з одержанням СР із молярним відношенням $\text{Ca/P} = 1.67$. Розчин скраплювали при 80°C упродовж 24 год через CaHPO_4 для синтезу ОКФ. Останній перетворювали в ГА шляхом скраплювання при 90°C протягом 72 год. Під час цього рН розчину поступово збільшувався від 3 до 8 за рахунок NH_3 , який утворювався внаслідок гідролізу сечовини як агента осадження. Утворений осад складався з волокон і гранул. Фракцію волокон відфільтровували, промивали та сушили; вихід продукту був 50–60 %.

Орієнтацію та морфологію волокон показано на рис. 8.6 а–д. На дифрактограмі рис. 8.6 а відбивання (100), (200) і (300) помітно інтенсивніші за відповідні на стандартній (довідковій) дифрактограмі ГА (картка JCPDSN 9–432), тобто ці площини більш розвинуті щодо типових у ґратці. Темнопольове зображення волокна в рефлексії (000) мікроелектронограми виявило, що рефлекси (002) і (004) розташовані вздовж лінії, що паралельна довгій осі волокна, тобто волокна виростили вздовж осі \bar{c} ґратки ГА. Волокна були завдовжки 20–60 мкм, завширшки ~ 0.8 –3.5 мкм і завтовшки ~ 100 –300 нм (рис. 8.6 б, в). За даними ІЧ-спектрів, вони містили незначну кількість іонів CO_3^{2-} у обох позиціях PO_4^{3-} і OH^- , тобто були слабокарбонатизованим ГА типу АВ; значення $\text{Ca/P} = 1.69$. На рис. 8.6 г показано світлопольове зображення волокна разом із орієнтацією його осі c . Із рефлексів мікроелектронограми від ділянки В виходить, що поверхнею волокна є площина (01 $\bar{1}$ 0). Мікроелектронограми виявилися однаковими від ділянок А – Д уздовж усього волокна, тобто звідси також виходить, що воно росло вздовж осі \bar{c} ґратки апатиту (рис. 8.6 д).

Мікро- та субструктуру волокон досліджували методом світло- та темнопольових ЕМ-зображень. На світлопольових мікроснімках вихідного волокна виявляються чорні контури, орієнтовані поперек волокна (рис. 8.7 *a*). Окрім них, спостерігаються десятки брижів. Контури та брижі проявляються також на темнопольових зображеннях (рис. 8.7 *a'*). Досліди з нахилів волокна до пучка показали, що зазначені контрасти виникають внаслідок деформації у волокні; це вигинні контури, а не дефекти, тобто волокна є високодеформованими нанокристаллами. Із цим узгоджуються результати досліджень зламаною волокна. Воно руйнується (розщеплюється) уздовж волокна з утворенням прямокутних доменів, які переважно орієнтовані віссю \bar{c} паралельно до поверхні волокна (рис. 8.7 *б*). Картина зламу показує, що площини волокна, паралельні осі \bar{c} , слабо пов'язані між собою.

Для виявлення термостійкості волокна відпалювали при 800, 1000 та 1200 °С упродовж 1 год. ІЧ-спектри вихідних волокон виявили в них незначні домішки CO_3^{2-} . Після відпалу при 800 та 1000 °С вміст CO_3^{2-} змінився слабо, однак після 1200 °С – значно зменшився. Дифрактограми відпалених зразків були якісно такими ж, як і для вихідних волокон, однак інтенсивність максимумів помітно збільшилася, що свідчило про загальне вдосконалення структури після термообробки.

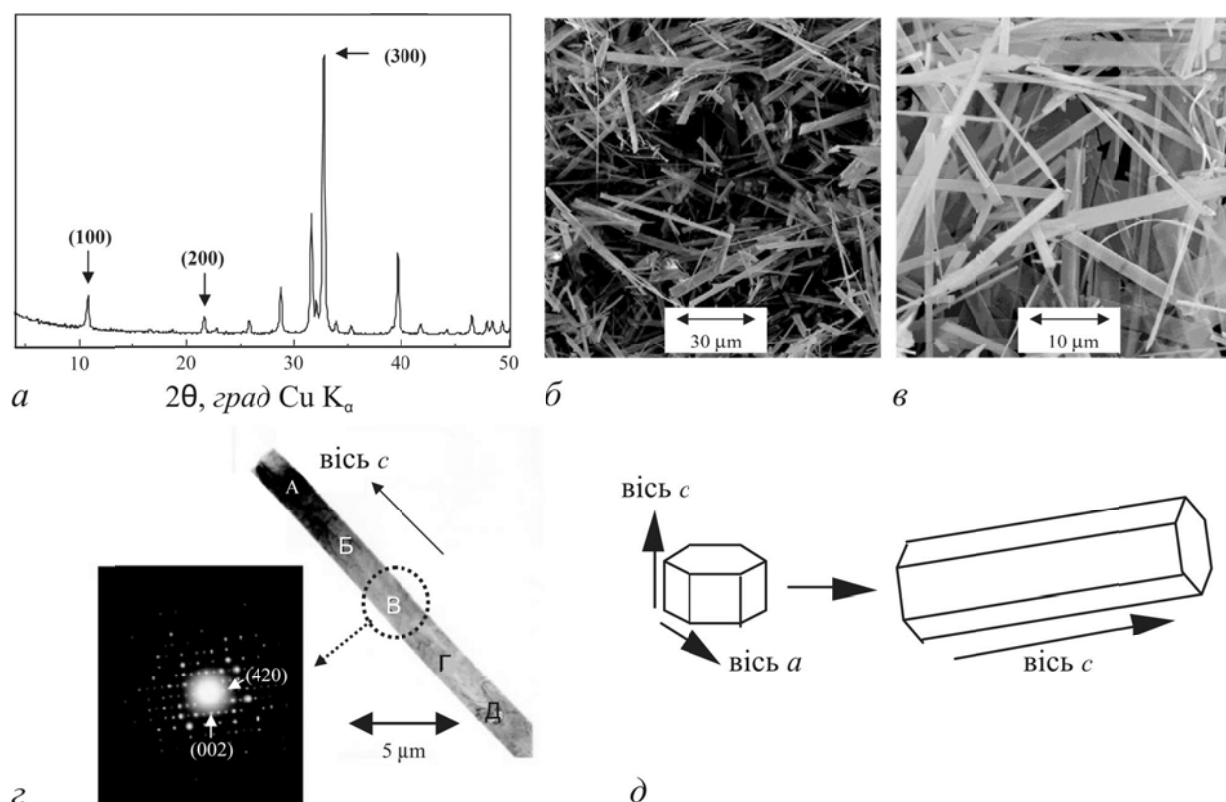


Рис. 8.6. Характеристики волокон: *a* – переважна орієнтація; *б, в* – морфологія за різних збільшень; *г* – мікроелектронограма, *д* – схема росту

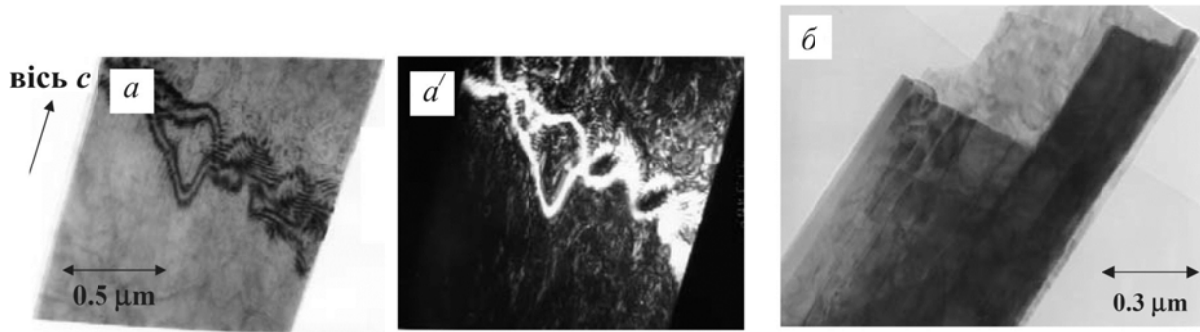


Рис. 8.7. Ультраструктура монокристалічного волокна: світлопольове – *a* та темнопольове – *a'* зображення; зламане волокно – *б*

Водночас субструктура відпалених волокон зазнала суттєвих змін. Хоча вигинні контури вказували на збереження високодеформованого стану, пучко(шарувато)подібна будова волокна (рис. 8.7 *б*) зникла. До того ж, у волокні утворилися дефекти. Після відпалу при 1000 °С виникли межі зерен і дислокаційні петлі (рис. 8.8 *a*), а після відпалу при 1200 °С – межі зерен і прямокутні та кутасті пустоти (рис. 8.8 *б*). Межі зерен перетинають волокно поперек. Утворення пустот пов'язують із термічним розкладанням і виділенням продуктів розпаду карбонатних іонів, як це виходить із даних ІЧ-спектрометрії.

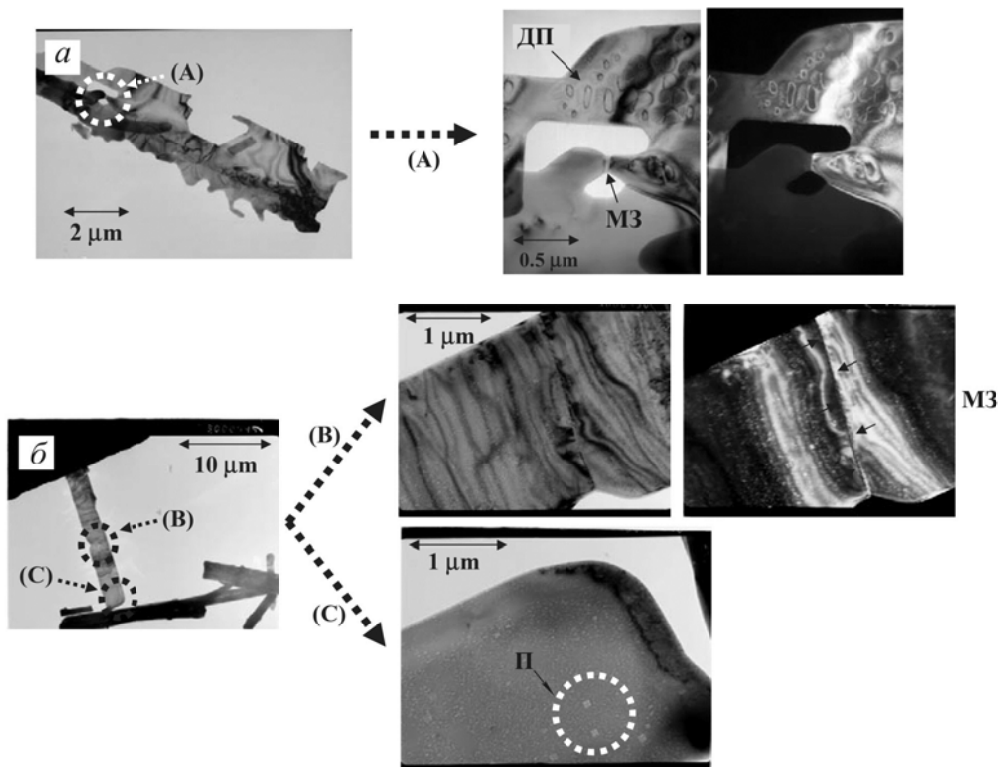


Рис. 8.8. Субструктура апатитових волокон після відпалу упродовж 1 год при 1000 °С – *a* та 1200 °С – *б*. МЗ – межі зерен, ДП – дислокаційні петлі, П – пустоти

Субструктуру монокристалічних волокон до та після термообробки відображено в табл. 8.1.

Таблиця 8.1

Субструктура волокон до та після відпалу

Зразок	Доменна структура	Деформація	Дислокації	Межі зерен	Пустоти
Волокна після синтезу (вихідні)	є (рис. 8.7 б)	є (рис. 8.7 а, а')	немає	немає	немає
Волокна після відпалу упродовж 1 год при:					
800 °С	немає	є	не знайдено	виявляються рідко	немає
1000 °С	немає	є (рис. 8.8 а, б)	є (рис. 8.8 а)	є (рис. 8.8 а)	немає
1200 °С	немає	є	є	є (рис. 8.8 б)	є (рис. 8.8 б)

Автори [26] вказують також, що при відпалі при 1200 °С дифузійні процеси значно інтенсифікувалися. Окрім утворення дефектів, це призвело до закруглення гострокінцевих волокон і припикання малих волокон до більших (рис. 8.8 б). А зникнення шаруватої (доменної) будови волокна повинно збільшити ударну в'язкість спеченої кераміки.

Комбінація гідротермального синтезу та гомогенного водного осадження дозволила розширити можливості об'єднаного методу [29–31]. Ґрунтовно досліджено вплив на структуру та термічну стабільність голкоподібних кристалів ГА таких основних характеристик СР, як концентрація твірних іонів (Са, РО₄), відношення Са/Р і значення рН. Одержано довгі та однакові кристали контрольованої морфології з високими кристалічністю та форм-фактором.

Окрім традиційних методів характеризування, для вивчення атомного впорядкування продуктів застосовано високороздільну просвічуючу електронну мікроскопію (ВРПЕМ) [29, 31]. На рис. 8.9 показано морфологію та атомну структуру вусів залежно від чинників СР. Орієнтацію вусів і міжплощинні віддалі d в них визначали з мікроелектронограм і Фур'є-комп'ютерних картин (трансформант) зображень ВРПЕМ. Із них виходило, що вуса ростуть уздовж осі \bar{c} гексагональної ґратки ГА, а атомна структура однакова по всій довжині включно до кінцевих областей. Чітко проявляються площини (001) із $d_{001} = 0.682\text{--}0.686$ нм, які перпендикулярні осі \bar{c} , і суміжні (110) із $d_{110} = 0.472\text{--}0.478$ нм, значення d яких

добре узгоджується з відповідними 0.688 і 0.472 нм для ГА (JCPDS PDF9–432).

Метод гідролізу

Цикл досліджень першої групи завершимо розглядом одержання голкоподібних кристалів ГА методом гідролізу. Гідроліз ДКФД (брушиту), ДКФА (монетиту), α - β -ПФК (пірофосфату кальцію), β -ТКФ, АФК (із відношенням Са/Р = 1.5) хоча й вивчався за різних умов [32–35], однак не призвів до продукту, необхідного для зміцнення кераміки ГА. Вихідним ФК, який гідролізувався у перспективні голкоподібні кристали ГА, виявився α -трикальційфосфат (α -ТКФ). У одній із перших робіт із гідролізу α -ТКФ детально вивчено залежність процесу від температури (< 100 °С) та рН (8.1–11.4), природу гідролізного продукту та його термічну стабільність [36]. Швидкість гідролізу зменшувалася зі зменшенням температури та рН, і процес практично зупинявся при кімнатній температурі та рН \leq 5. Продуктом був КДГА зі значенням Са/Р = 1.5 і помітним вмістом іонів HPO_4^{2-} , OH^- і води. Під час нагрівання до 700 °С структура апатиту зберігалася, при цьому виділялося близько 75 % від вмісту води, а іони HPO_4^{2-} розкладалися в пірофосфатні $\text{P}_2\text{O}_7^{4-}$. Залишкова вода разом із іонами OH^- та $\text{P}_2\text{O}_7^{4-}$ прогресивно зникла поблизу 750 °С з утворенням β -ТКФ замість КДГА. Водночас у роботі не досліджено морфологію утворених продуктів, зазначається тільки, що це були тверді тіла.

Подальшого вивчення процес гідролізу α -ТКФ набув у роботах [37, 38]. Установлено, що кінцеві продукти (тверді тіла [36]) склалися з агрегатів із мікрокристалів ГА. Форма та текстура мікрокристалів (і, внаслідок, агрегатів) значно залежали від добавок до синтетичного (гідролізного) розчину. Деякі органічні добавки сприяли гідролізу, а неорганічні – переважно гальмували його (80 °С, 3 год). До того ж, органічні добавки сприяли утворенню видовжених мікрокристаликів ГА. Досліджено вплив однієї з органічних добавок за контрольованої швидкості процесу, а також низки спиртів, на утворення голкоподібних кристалів ГА [39, 40].

Оскільки гідролізні голкоподібні кристали ГА переважно призначалися для зміцнення кераміки, то їх досліджували на термічну стабільність. Як було відомо з попередніх робіт, ця властивість ГА передусім пов'язана з відношенням Са/Р, домішками та умовами спікання зразків (зазвичай компактів із порошків і вусів). В одній із робіт вуса одержали за типових умов гідролізу (90 °С, 6 год, рН 9.1–11.5) [41]. Залежно від значення рН гідролізного розчину, утворилися вуса з різним форм-фактором (рис. 8.10), який зменшувався при збільшенні рН від $K \approx 10$ (а, рН 9.1) до декількох одиниць (з, рН 11.5). Дифрактограми від вусів були якісно

однаковими, а ІЧ-спектри вказували на присутність іонів HPO_4^{2-} , вміст яких зменшувався зі збільшенням рН гідролізного розчину. Навпаки, відношення Са/Р вусів при цьому збільшувалося від 1.53 (*a*) до 1.61 (*z*).

Вуса відпалювали 2 год при 600, 800 і 1200 °С. Зміни морфології спостерігали тільки після відпалу при та понад 800 °С з утворенням β -ТКФ. Кількість цієї фази збільшувалася у вусах із меншим значенням Са/Р. Після відпалу при 1200 °С частина β -ТКФ перетворилася в α -ТКФ. У цілому, загальна картина термічної стабільності гідролізних вусів якісно не відрізнялася від званої для синтезованих за іншими способами та порошоків із близькими фізико-хімічними характеристиками.

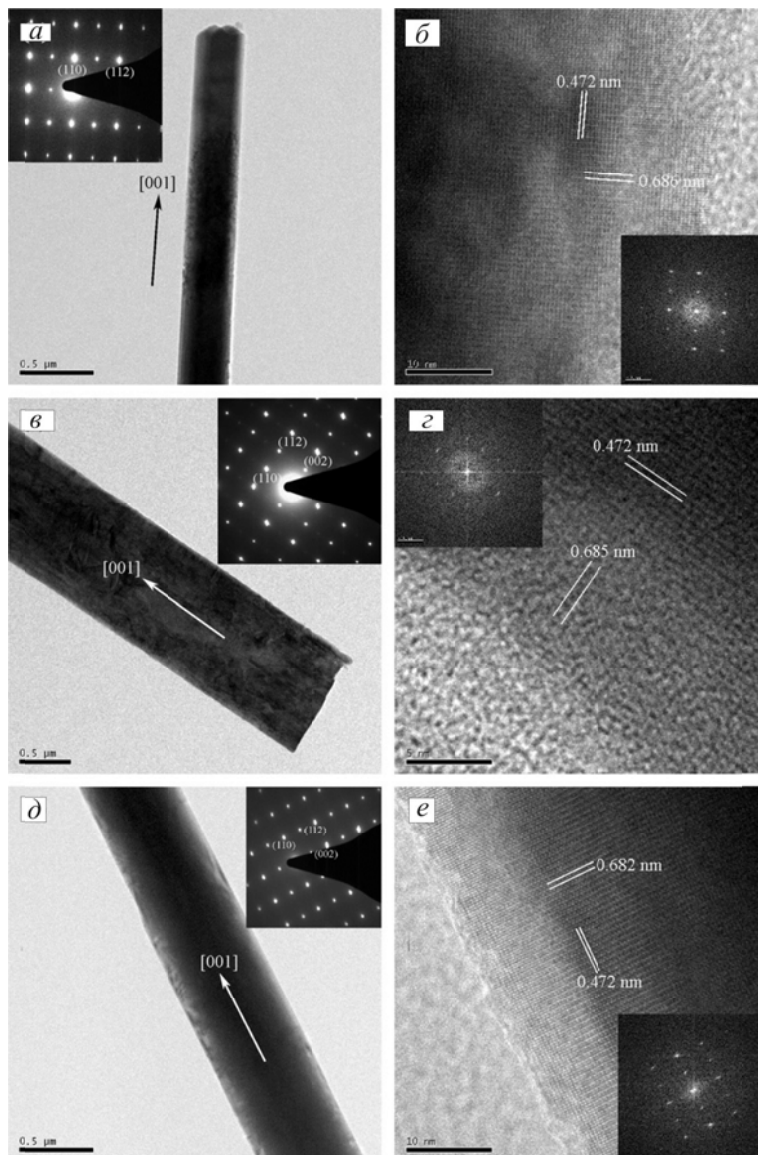


Рис. 8.9. Характеристики вусів ГА залежно від значень Са/Р і рН у СР, відповідно:

1 і 3 – *a*, *б*; *в*, 2 і 3 – *г*; *д*, 2 і 1.67 – *е*.

a, *в*, *д* – растрові зображення та мікроелектронограми;
б, *г*, *е* – зображення ВРПЕМ і їхні Фур'є-трансформанти

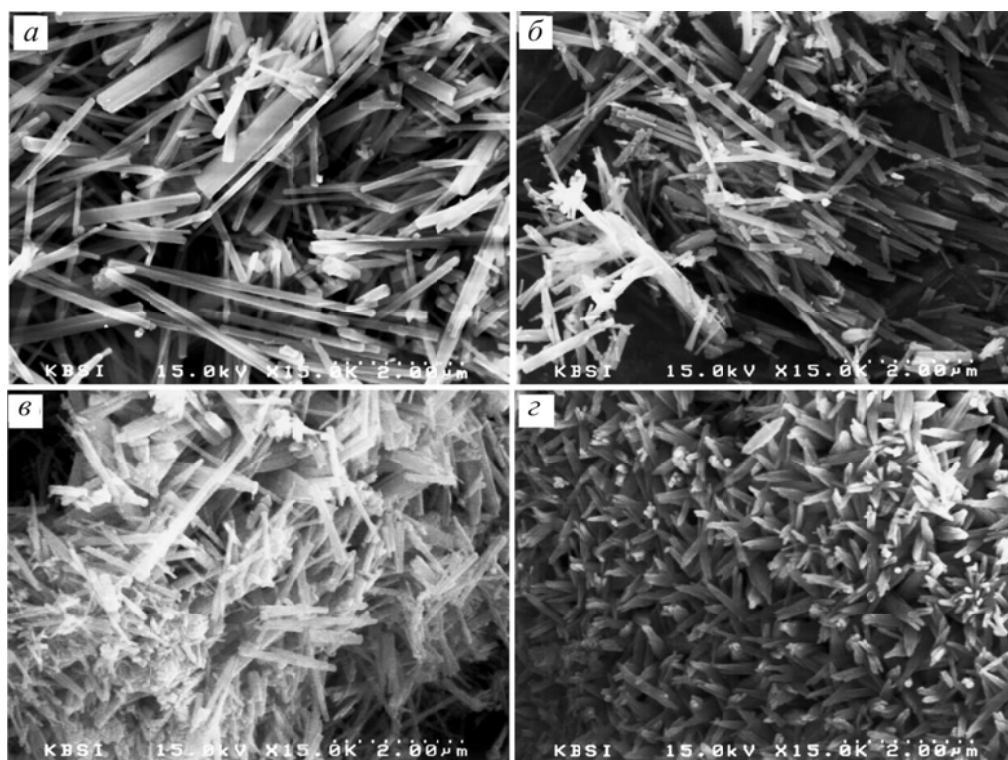


Рис. 8.10. Мікрофотографії вусів за різних значень рН: 9.1 – а; 10 – б; 10.7 – в; 11.5 – г

До примітного результату щодо морфології вусів у роботі [41] треба зарахувати спостереження про початок їхнього розкладання з кінців (рис. 8.11) водночас із появою перших ознак β -ТКФ у відпалених зразках. Виконані роботи презентують гідроліз як ефективний метод одержання голкоподібних кристалів ГА за таких переваг, як низька ціна та можливість масового виробництва продукту.

Твердофазний синтез

Принципи твердофазного синтезу відомі [42]. Два реагенти змішують у необхідній пропорції та відпалюють при температурі, достатній для взаємної дифузії реагентів із утворенням нової фази внаслідок хімічної реакції. До переваг методу зараховують можливість відносно точного регулювання хімічного складу продукту. Ниткоподібні кристали ГА також одержано цим методом [43]. Їх синтезовано шляхом відпалу суміші волокон метафосфату кальцію β - $\text{Ca}(\text{PO}_3)_2$ та частинок $\text{Ca}(\text{OH})_2$ у повітрі при $1000\text{ }^\circ\text{C}$. У процесі взаємодії двох компонентів утворилися волокна ГА та оксиду кальцію CaO . Останній видаляли з продукту розчином соляної кислоти HCl . Волокна мали довжину $40\text{--}150\text{ мкм}$, діаметр $2\text{--}10\text{ мкм}$ і за розмірами майже не відрізнялися від волокон вихідного компонента β - $\text{Ca}(\text{PO}_3)_2$. Позитивною ознакою одержаних волокон ГА було відношення $\text{Ca/P} = 1.69$, близьке до стехіометричного.

Проте твердофазний метод одержання ниткоподібних кристалів ГА не набув широкого розповсюдження у зв'язку з відносною складністю процесу та зумовленою цим високою вартістю продукту.

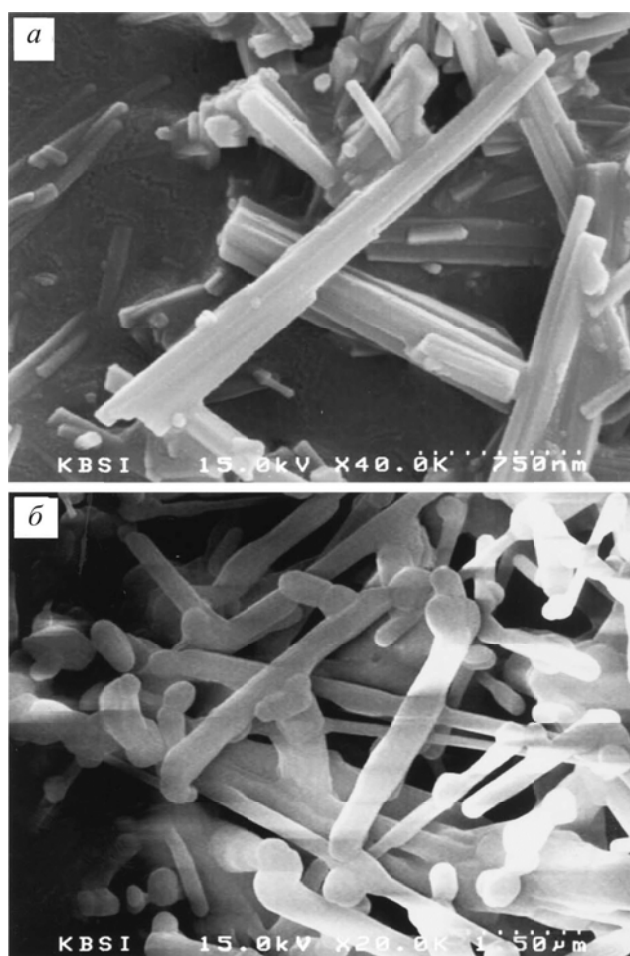


Рис. 8.11. Морфологічні зміни у вусах *a* рис. 8.10 після відпалу упродовж 2 год при 300 °C – *a* та 800 °C – *б*

Синтез у розплавленій солі (флюсі)

Синтез у розплавленій солі (СРС) є одним із відомих і простих методів одержання продуктів видовженої форми [44]. Вибір солі має першорядне значення. Її температура плавлення повинна бути низькою та узгоджуватися з температурою синтезу; сіль має також бути високорозчинною у простих розчинниках для легкого видалення з кінцевого продукту. Одержання вусів ГА методом СРС уперше вивчали з застосуванням субмікрокристалічного порошку ГА та солей K_2SO_4 , KCl , KBr , Na_2SO_4 та $CaCl_2$ (як рідких флюсів) [45, 46]. Порошок змішували з сіллю за певної пропорції в корундовому тиглі, вводили в піч, витримували при температурі дещо більшій за температуру плавлення солі, охолоджували, а надалі затверділий флюс вимивали гарячою водою, а продукт сушили.

Досліджували залежність морфології відпаленого ГА від природи флюсу, масового відношення флюс/ГА, температури та тривалості відпалу (синтезу). Оптимальні результати одержано для K_2SO_4 (табл. 8.2, рис. 8.12; температура плавлення K_2SO_4 $1069\text{ }^\circ\text{C}$). За різного співвідношення сіль/ГА, температур відпалу в межах $1080\text{--}1200\text{ }^\circ\text{C}$ упродовж $0.5\text{--}3.5$ год утворилися короткі вуса ГА (≤ 60 мкм; рис. 8.12 а–в). За інших флюсів і решти подібних умов росли відносно крупні (~ 25 мкм) монокристали ГА (рис. 8.12 г).

Таблиця 8.2

Умови синтезу ГА методом СРС

Зразок	Сіль (флюс)	Відношення сіль/ГА (за масою)	Температура відпалу (реакції), $^\circ\text{C}$	Тривалість реакції, год
A1	K_2SO_4	1.2	1190	3.5
A4	K_2SO_4	1.6	1190	3.5
A12	K_2SO_4	3.0	1080	0.5
Б1	KCl	1.6	880	3.0

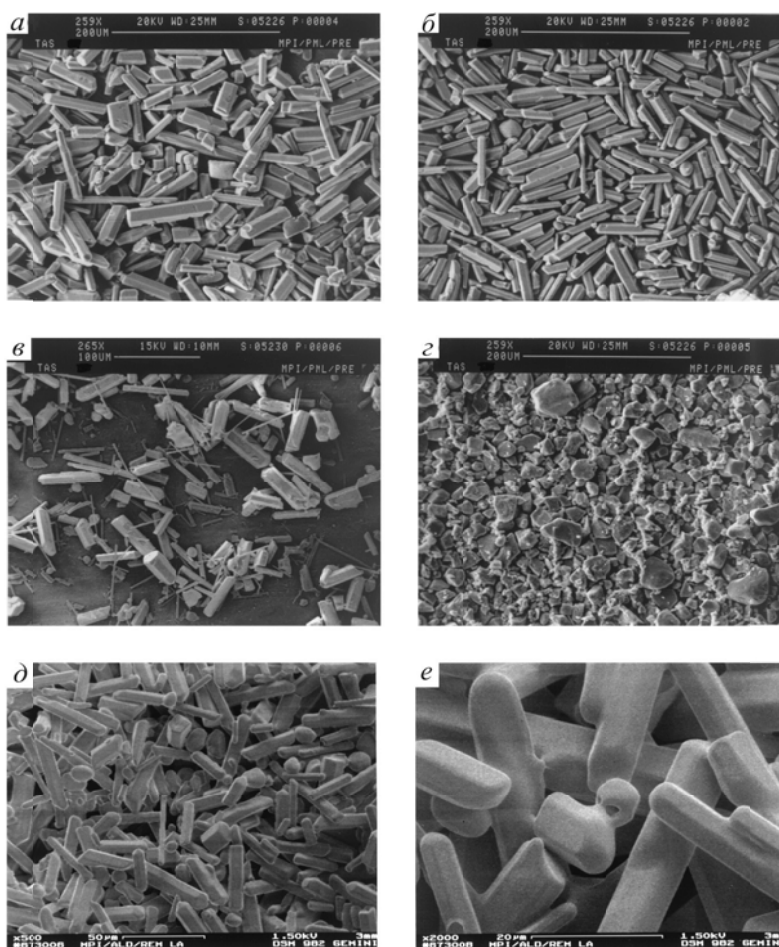


Рис. 8.12. Вуса та мікрокристали ГА: а – А1, б – А4, в – А12; г – Б1; д і е – вуса А4 після відпалу на повітрі при $1300\text{ }^\circ\text{C}$ упродовж 9 год

Відношення $\text{Ca/P} = 1.64 \pm 0.01$ для вусів серії А було дещо меншим за стехіометричне. Це пов'язують із присутністю 0.55–0.60 мас.% калію. Незважаючи на нестехіометрію, вуса показали відмінну термічну стабільність: їхня форма зберіглася (за незначного взаємного припікання) після тривалого відпалу 9 год при 1300 °С (рис. 8.12 д,е).

Метод витримки в розчині

Розроблено також вельми простий метод синтезу двофазних кальцій-фосфатних вусів [47]. Полягає у витримці порошку ТКФ у 30 % розчині перекису водню H_2O_2 при 90 °С упродовж 2 діб. Утворені вуса склалися з ОКФ і карбонатизованого КДГА приблизно завдовжки 5 мкм, завширшки 200 нм і відношенням $\text{Ca/P} = 1.46$. Значення Ca/P могло бути збільшене до 1.60 з утворенням однофазних вусів КДГА шляхом їхньої додаткової витримки в певній тілесній рідині при 37 °С упродовж 6 днів. У зв'язку з простою процедурою та відносно малим значенням Ca/P метод пропонується для виготовлення значних об'ємів вусів, призначених для зміцнення біополімерних композитів.

8.1.2. Застосування голкоподібних кристалів ГА

Зміцнення кальцій-фосфатної кераміки

Численні дослідження з розробки методів синтезу, структури та властивостей голкоподібних кристалів ГА першочергово були направлені на зміцнення ними кераміки ФК. Як зазначалося, щільна та пориста кераміка ГА зарекомендувала себе відмінною біосумісністю та остеокондуктивністю, однак показала незадовільні механічні властивості як матеріал для імплантів, які зазнають навантаження. Так, ударна в'язкість (здатність матеріалу, що має тріщину, опиратися зламу) щільної кераміки ГА не перевищувала $1.2 \text{ МПа} \cdot \text{м}^{1/2}$ при значеннях для губчастої кістки 2–12 $\text{МПа} \cdot \text{м}^{1/2}$ [48]. А компресійна міцність пористої кераміки ГА знаходиться в межах 1.2–16 МПа (наприклад, становить 2.2 МПа при пористості 65 %, позаяк для губчастої кістки за такої ж пористості це 2–100 МПа) [49].

Для покращення механічних характеристик за умови збереження біосумісності та біоактивності кераміки ГА досліджували різні зміцнювачі (керамічні, металічні, полімерні), однак прийнятними виявилися тільки кальцій-фосфатні [49]. Основними з них стали голкоподібні кристали ГА [1–3, 14, 15]. Особливості їхнього синтезу, властивостей і застосувань досліджують із середини 1990-х років (розділ 4.2; [49]). Незважаючи на

помітні досягнення (наприклад, ударну в'язкість збільшено в 2–3 рази), механічні характеристики зміцнених вусами керамік усе ще недостатні для їхнього застосування як навантажених імплантів. Головною причиною є (розглянута вище) нестехіометричність і присутність домішок у вусах, що не дозволяє спікати композитну кераміку за достатньо високої температури.

Іншим напрямом одержання необхідного матеріалу є застосування нанозміцнювачів [50] і модифікація субструктури кераміки внаслідок морфологічних особливостей вихідних фосфатів кальцію [51].

Селективна адсорбція іонів

Завдяки особливим поверхневим властивостям, голкоподібні кристали ГА застосовують також за межами біомедичної області. ГА має два типи кристалічних площин із різними зарядами: позитивним на $a(b)$ -площинах і негативним на c -площинах. Це дозволяє ефективно регулювати, наприклад, адсорбційні властивості шляхом зміни морфології ГА. При вирощуванні голкоподібних кристалів із орієнтацією уздовж осі \bar{c} $a(b)$ -площини домінують, і кристали значно посилюють адсорбційні властивості щодо негативно заряджених іонів. Видовжені кристали ГА успішно застосовують як фільтри для регуляції катіонного обміну [52], для адсорбції низки полімерних іонів [53], а також у високопродуктивній рідинній хроматографії для сепарації біополімерів [54].

Література до підрозділу 8.1

[1] Suchanek W., Yashima M., Kakihana M., Yoshimura M. Processing and mechanical properties of hydroxyapatite reinforced with hydroxyapatite whiskers. *Biomaterials* 1996; 17:1715–23.

[2] Suchanek W., Yashima M., Kakihana M., Yoshimura M. Hydroxyapatite/hydroxyapatite-whisker composites without sintering additives: Mechanical properties and microstructural evolution. *J. Am. Ceram. Soc.* 1997; 80:2805–13.

[3] Suchanek W.L., Yoshimura M. Preparation of fibrous, porous hydroxyapatite ceramics from hydroxyapatite whiskers. *J. Am. Ceram. Soc.* 1998; 81:765–7.

[4] Roeder R.K., Sproul M.M., Turner C.H. Hydroxyapatite whisker reinforcements used to produce anisotropic biomaterials. *Trans. Orthop. Res. Soc.* 2001; 26:528.

[5] Roeder R.K., Sproul M.S., Turner C.H. Hydroxyapatite whiskers provide improved mechanical properties in reinforced polymer composites. *J. Biomed. Mater. Res.* 2003; 67A:801–12.

[6] Cooke T.F. Inorganic Fibers – A Literature Review. *J. Am. Ceram. Soc.* 1991; 74: 2959–78.

[7] Mossman B.T., Bignon J., Corn M., Seaton A., Gee J.B.L. Asbestos: Scientific Developments and Implications for Public Policy. *Science* 1990; 247:294–301.

[8] Hench L.L. *Bioceramics: From Concept to Clinic*. J. Am. Ceram. Soc. 1991; 74:1487–1510.

[9] US Environmental Protection Agency, Report to Congress, Study of Asbestos-Containing Materials in Public Buildings (US Environmental Protection Agency, Washington, DC, February 1988), p.5.

[10] Birchall J.D., Stanley D.R., Mockford M.J., Pigott G.H., Pinto P.J. Toxicity of silicon carbide whiskers. *J.Mater. Sci. Lett.* 1988; 7:350–2.

[11] Stanton M.F., Layard M., Tegeris A., Miller F., May M., Morgan E., Smith A. Relation of particle dimension to carcinogenicity in amphibole asbestoses and other fibrous minerals. *J. Natl. Cancer. Inst.* 1981; 67:965–75.

[12] Pott F. Some aspects on the dosimetry of the carcinogenic potency of asbestos and other fibrous dusts. *Staub-Reinh. Luft* 1978; 38:486–90.

[13] Roeder R.K., Converse G.L., Leng H., Yue W. Kinetic effects on hydroxyapatite whiskers synthesized by the chelate decomposition method. *J. Am. Ceram. Soc.* 2006; 89:2096–104.

[14] Yoshimura M., Suda H., Okamoto K., Ioku K. Hydrothermal synthesis of biocompatible whiskers. *J.Mater.Sci.* 1994; 29:3399–402.

[15] Suchanek W., Suda H., Yashima M., Kakihana M., Yoshimura M. Biocompatible whiskers with controlled morphology and stoichiometry. *J. Mater. Res.* 1995; 10:521–9.

[16] Honda T., Takagi M., Uchida N., Saito K., Uematsu K. Post-composition control of hydroxyapatite in an aqueous medium. *J.Mater. Sci.: Mater. Med.* 1990; 1:114–7.

[17] Suzuki S., Ohgaki M., Ichiyanagi M., Ozawa M. Preparation of needle-like hydroxyapatite. *J.Mater. Sci Let.* 1998; 381–3.

[18] Zhang H., Yan Y., Wang Y., Li Sh. Thermal stability of hydroxyapatite whiskers prepared by homogenous precipitation. *Adv. Eng. Mater.* 2002; 4:916–9.

[19] Joris S.J., Amberg C.H. The nature of deficiency in nonstoichiometric hydroxyapatites. II. *J.Phys. Chem.* 1971; 75:3172–8.

[20] Zhang H., Yan Y., Wang Y., Li Sh. Morphology and formation mechanism of hydroxyapatite whiskers from moderately acid solution. *Mater. Res.* 2002; 6:111–5.

[21] Boskey A.L., Posner A.S., Formation of hydroxyapatite at low supersaturation. *J. Phys. Chem.* 1976; 80: 40–5.

[22] Graham S., Brown P.W. J. Reactions of octacalcium phosphate to form hydroxyapatite. *J. Cryst. Growth* 1996; 165: 106–15.

[23] Brown P.W. Phase Relationships in the Ternary System CaO-P₂O₅- H₂O at 25 °C. *J. Am. Ceram. Soc.* 1992; 75(1): 17–22.

[24] Kandori K., Horigamo N., Yasukawa A., Ishikawa T. Texture and formation mechanism of fibrous calcium hydroxyapatite particles prepared by decomposition of calcium-EDTA chelates. *J. Am. Ceram. Soc.* 1997; 80(5): 1157–64.

[25] Dorozhkin S.V., Epple M. Biological and medical significance of calcium phosphates. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 2002; 41:3130–46.

[26] Aizawa M., Porter A.E., Best S.M., Bonfield W. Ultrastructural observation of single-crystal apatite fibers. *Biomaterials* 2005; 26:3427–33.

[27] Aizawa M., Ueno H., Itatani K., Okada I. Synthesis of calcium-deficient apatite fibres by a homogeneous precipitation method and their characterization. *J.Europ. Ceram. Soc.* 2006;26:501–7.

[28] Neira I.S., Guitan F., Taniguchi T., Watanabe T., Yoshimura M. Hydrothermal synthesis of hydroxyapatite whiskers with sharp faceted hexagonal morphology. *J. Mater. Sci.* 2008; 43:2171–8.

- [29] Zhang H., Darvel B.W. Synthesis and characterization of hydroxyapatite whiskers by hydrothermal homogeneous precipitation using acetamide. *Acta Biomater.* 2010; 6:3216–22.
- [30] Zhang H., Zhang M. Characterization and thermal behavior of calcium deficient hydroxyapatite whiskers with various Ca/P ratios. *Mater. Chem. Phys.* 2011; 126:642–8.
- [31] Zhang H., Darvel B.W. Morphology and structural characteristics of hydroxyapatite whiskers: Effect of the initial Ca concentration, Ca/P ratio and pH. *Acta Biomater.* 2011; 2960–8.
- [32] Duff E.J. Orthophosphates. Part V.I Phase Equilibria in the System Calcium Oxide-Phosphorus Pentoxide-Calcium Fluoride-Water along the Fluoroapatite- Hydroxyapatite Join under Aqueous Conditions. *J. Chem. Soc. (A)* 1971; 33:1895–8.
- [33] Simpson D.R. *Amer. Mineral.* 1971; 54:560–
- [34] Termine J.D., Peckauskas R.A., Posner A.S. Calcium phosphate formation in vitro. II. Effects of environment on amorphous-crystalline transformation. *Arch. Biochem. Biophys.* 1970; 140:318–25.
- [35] Monma H., Kamiya T. Preparation of hydroxyapatite by the hydrolysis of brushite. *J. Mater. Sci.* 1987; 22:4247–50.
- [36] Monma H., Kanazawa T. The hydration of α -tricalcium phosphate. *Yogyo-Kyokai-Shi* 1976; 84:209–13.
- [37] Monma H., Ueno S., Tsutsumi M. Effect of water-soluble additives of the properties of hardened apatite. *Gypsum & Lime* 1978; 156:190–9.
- [38] Monma H., Goto M., Kohmura T. Effect of additives on hydration and hardening of tricalcium phosphate. *Gypsum & Lime* 1984; 188:11–6.
- [39] Sakamoto K., Okazaki M., Nakahira A., Yamaguchi S. Transformation of Alpha-TCP to HA in organic media. *Bioceramics* 1997; 10:241–4.
- [40] Nakahira A., Sakamoto K., Yamaguchi Sh., Kaneno M., Takeda Sh., Okazaki M. Novel synthesis method of hydroxyapatite whiskers by hydrolysis of α -tricalcium phosphate in mixtures of water and organic solvent. *J. Am. Ceram. Soc.* 1999; 82(8):2029–32.
- [41] Park H.C., Baek D.J., Park Y.M., Yoon S.Y., Stevens R. Thermal stability of hydroxyapatite whiskers derived from the hydrolysis of α -TCP. *J. Mater. Sci.* 2004; 39:2531–4.
- [42] Fowler B.O. Infrared studies of apatites. II. Preparation of normal and isotopically substituted calcium, strontium and barium hydroxyapatites and spectra-structure composition correlations. *Inorg. Chem.* 1974; 13:207–14.
- [43] Ota Y., Iwashita T., Kasuga T., Abe Y. Novel preparation method of hydroxyapatite fibers. *J. Am. Ceram. Soc.* 1998; 81(6):1665–8.
- [44] Arendt R.H. The molten salt synthesis of single magnetic domain $\text{BaFe}_{12}\text{O}_{19}$ and $\text{SrFe}_{12}\text{O}_{19}$ crystals. *J. Solid State Chem.* 1973; 8:339–47.
- [45] Cüneyt Tas A. Molten salt synthesis of calcium hydroxyapatite whiskers. *J. Am. Ceram. Soc.* 2001; 84(2):295–300.
- [46] Cüneyt Tas A. X-ray diffraction data for flux-grown calcium hydroxyapatite whiskers. *Powder Diffr.* 2001; 16(2):102–6.
- [47] Cüneyt Tas A. Formation of calcium phosphate whiskers in hydrogenperoxide (H_2O_2) solutions at 90°C. *J. Am. Ceram. Soc.* 2007.
- [48] Ramesh S., Tan C.Y., Sopyan I., Hamdi M., Teng W.D. Consolidation of nanocrystalline hydroxyapatite powder. *Sci. Technol. Adv. Mater.* 2007; 8:124–30.
- [49] Dorozhkin S.V. Calcium orthophosphate-based bioceramics. *Materials* 2013; 6:3840–942.
- [50] Ramay H.R.R., Zhang M. Biphasic calcium phosphate nanocomposite porous scaffolds for load-bearing bone tissue engineering. *Biomaterials* 2004; 25:5171–80.

[51] Song J., Liu Y., Zhang Y., Yiao L. Mechanical properties of hydroxyapatite ceramics sintered from powders with different morphologies. Mater. Sci. Eng. A. 2011; 528:5421–7.

[52] Suzuki T., Ishigaki K., Miyake M. Synthetic Hydroxyapatites as Inorganic Cation Exchangers. J. Chem. Soc. Faraday Trans. 1984; 80:3157–65.

[53] Kandori K., Shimizu T., Yasukawa A., Ishikawa T. Adsorption of bovine serum albumin on synthetic calcium hydroxyapatite: Influence of texture. Colloids Surf. B, 1995; 5:81–7.

[54] Kawasaki T., Takahashi S., Ikeda K. Hydroxyapatite high-performance liquid chromatography. Eur. J. Biochem. 1985;152:361–71.

8.2. Кальцій-фосфатні покриття

Кальцій-фосфатні керамічні імпланти мають слабкі механічні властивості. Одним із напрямів їхнього зміцнення є введення в кераміку зміцнювачів, як-от високодисперсних частинок, пластинок, стрижнів, вусів тощо. Незважаючи на окремі позитивні результати, успіхи в цьому напрямі були помірними (розділи 4.2 та 8.1). Більш ефективним підходом виявилось створення композитних (комбінованих) імплантів із основи з металу чи сплаву та покриття фосфату кальцію (ФК). Основа забезпечувала необхідну міцність, а покриття надавало біоактивні властивості на межі імплант–кісткова тканина.

Таблиця 8.2.1

Еволюція методів нанесення покриттів із фосфатів кальцію

Роки	Методи
1980-ті – і дотепер	Плазмовий
	Електрофоретичний
Ранні 1990-ті – і дотепер	Обробка в ІТР (розчині, що імітує тілесну рідину)
	Інші мокрі методи
	Соль-гель
	Іонно-променеві
Пізні 1990-ті – і дотепер	Лазерні
	Розпилення
	Катодні
Ранні 2000-ні – і дотепер	Нагрівання підкладки в реакційній рідині
Ранні 2000-ні – і дотепер	Нанесення нанокристалічних ФК

Перші роботи з таких імплантів виконано в кінці 80-х років минулого сторіччя групою проф. K. de Groot'a [1, 2]. Металічною основою вибрано титан і титановий сплав Ti6Al4V, матеріали з відмінною біосумісністю, а для покриття – ГА, який на той час всебічно досліджувався. ГА наносили іонно-плазмовим методом, у зв'язку з чим покриття стали називати *плазмовими*. Із тих пір розроблено низку методів осадження з метою виявлення

нових і оптимізації відомих функціональних властивостей кальцій-фосфатних покриттів. Приблизну хронологію їхньої появи подано в табл. 8.2.1 [3]. Однак ці розробки не набули такого широкого дослідження, апробацій і впровадження, як пов'язані з плазмовими покриттями. У зв'язку з цим надалі основну увагу приділено вже «класичним» плазмовим покриттям ГА. Торкнемося також принципів особливостей інших методів і основних тенденцій розвитку імплантів із покриттями.

8.2.1. Плазмові покриття ГА

Інертні гази аргон або гелій (застосовують також водень і азот) пропускають через плазмову пушку, і в утворений нею плазмовий струмінь вводять вихідний порошок ГА (рис. 8.2.1) [1].

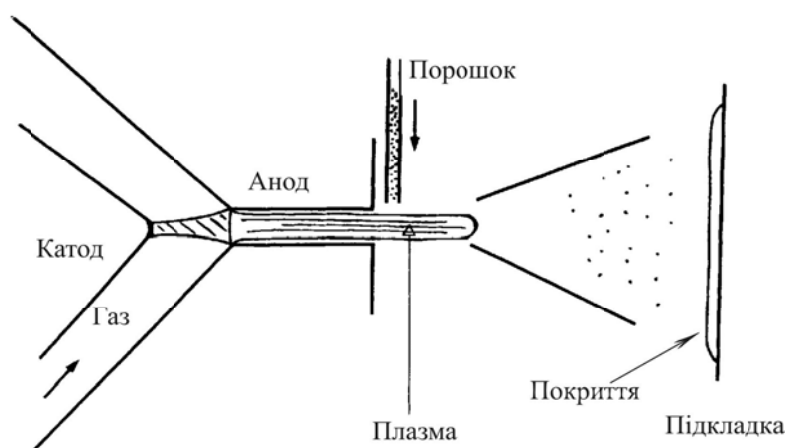


Рис. 8.2.1. Схема напылення плазмових покриттів

Порошинки з великою швидкістю (~ 400 м/сек) переносяться у струмені до підкладки (Ті або титановий сплав $Ti6Al4V$) й осідають на ній. Незважаючи на короткий час перебування у струмені (до 1 сек), через його надто високу температуру (до 20 000К) порошинки частково або повністю плавляться. Після зіткнення з підкладкою (та твердіння) вони перетворюються у млинцеподібні пластинки, які нашаровуються одна на іншу. Рідкі порошинки часто розбризкуються, і утворені частинки твердіють як крапельки. Оскільки розміри частинок вихідного порошку знаходяться в межах від мікронів до міліметра, то затверділі пластинки в покритті мають мікронні товщини та сотні мікронів у довжину. Типову морфологію плазмового покриття ГА показує рис. 8.2.2 [5].

У покритті утворюються різноманітні порожнини, як-от пори, тріщини, каверни, ділянки часткового прилягання до підкладки тощо. Через розвинену морфологічну структуру покриття можуть мати властивості, значно відмінні від властивостей вихідного масивного матеріалу. Гетерогенною є не тільки морфологія, але й кристалічна структура покриття. У зв'язку

з нагріванням у плазмі в порошинках відбуваються процеси високотемпературного розкладу ГА. Утворені фази гартуються після зіткнення з підкладкою, яку зазвичай витримують за відносно низьких температур 100–150 °С (швидкість охолодження частинок ~100 °/сек, тобто екстремально висока). Унаслідок у покриттях виявляють «пам'ять» про такі процеси у вигляді високотемпературних фаз, пов'язаних із ГА (α -ТКФ, β -ТКФ, ТТКФ тощо), і насамперед – помітного вмісту АФК. Уявлення про зазначені процеси дає рис. 8.2.3, на якому показано утворення продуктів розкладу та метастабільних фаз у покриттях залежно від умов напилення [6].

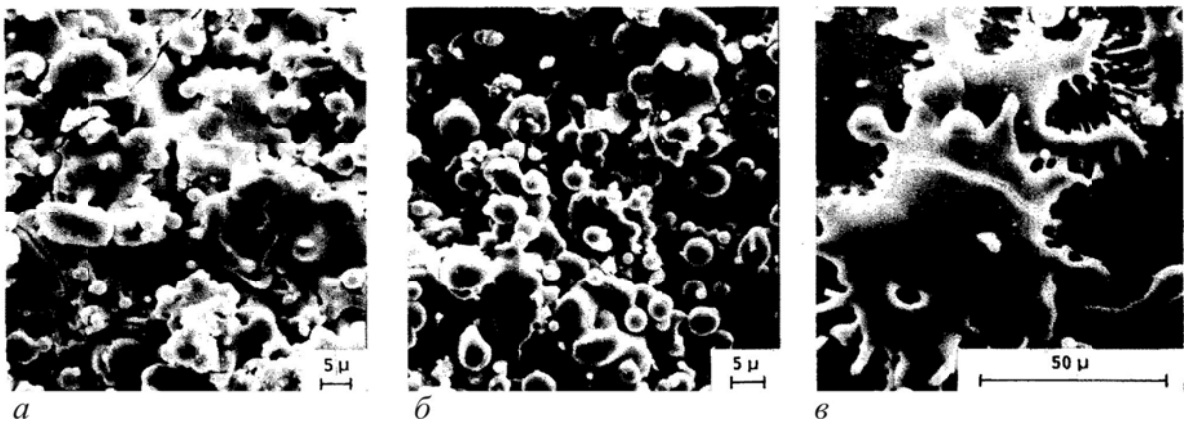


Рис. 8.2.2. Морфологія плазмового покриття ГА на титановій підкладці після одержання – а та кристалізації аморфної фази – б; окремі розм'якшені частинки після твердіння – в

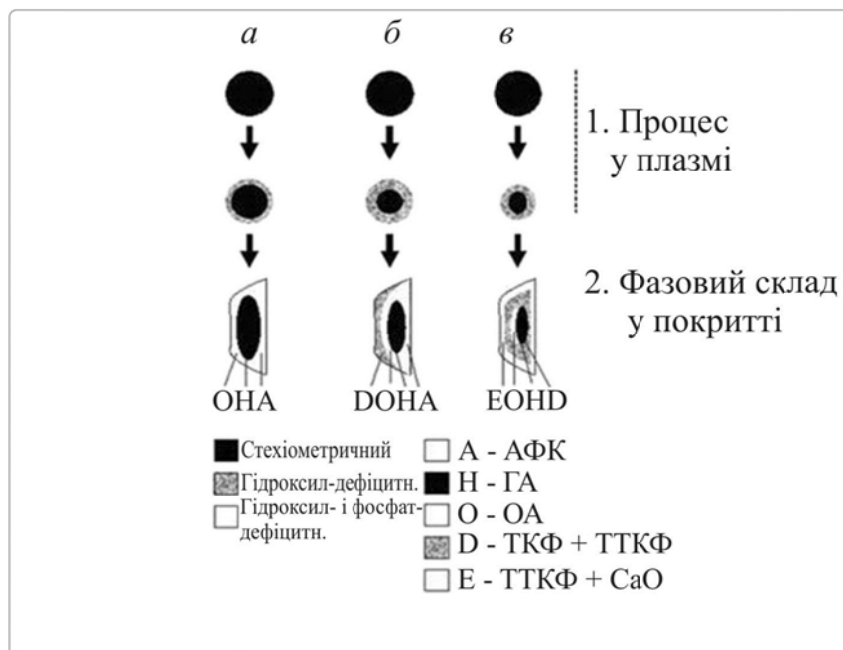


Рис. 8.2.3. Схема домішкового фазоутворення у плазмових покриттях ГА.

1. Хімічні зміни в частинці ГА у плазмі за температур a – вищій за температуру плавлення ГА, b – дуже високій, v – надвисокій.
2. Фазовий склад частинки в покритті

Неоднорідність виникає також по товщині покриття. Перші порції частинок із плазми співударяються з металічною підкладкою (рис. 8.2.2 в) та добре охолоджуються. Пізніші порції порошків стикаються з попередньо осадженими шарами (неметалевими: ГА–діелектрик), тобто мають інші (гірші) умови тепловідведення. Це призводить до зміни структуро- та фазоутворення по товщині покриття [7], а також виникнення напружень у ньому [8, 9].

Унаслідок плазмові покриття ГА є вельми нерівноважними. Морфологічна та структурна неоднорідність має наслідком, наприклад, слабкий зв'язок покриття з підкладкою (відшарування), розшарування в межах покриття (деламінація) та посилене вибіркоче розчинення у біологічному оточенні (особливо в місцях, збагачених АФК). Низка процедурних (технологічних) чинників значно впливає на взаємодію частинок із плазмою та підкладкою, а значить, на властивості покриття (характеристики вихідного порошку ГА, природа газу, швидкість струменя, потужність пушки, підготовка та віддалення підкладки тощо) [10]. У зв'язку з цим для зменшення негативного впливу недоліків покриття на його функціональні властивості визначають (установлюють) оптимальний взаємозв'язок між зазначеними факторами [3, 10], а покриття зазвичай відпалюють [11–13]; для збільшення його адгезії до підкладки іноді вводять додаткові тонкі шари, наприклад, із ZrO_2 [14]. Унаслідок одержують плазмові покриття на основі ГА задовільних товщини, структури, фізико-хімічних характеристик і функціональних властивостей. Такий підхід дозволяє поширювати шкалу практичних застосувань плазмових покриттів ФК.

8.2.2. Інші методи нанесення ФК

Інформацію про подальший розвиток техніки одержання та властивості покриттів ФК упродовж 30 років після піонерських робіт групи К. de Groot'а викладено в ґрунтовних оглядах із питання [3, 10, 15, 16]. Уявлення про основні результати дають таблиці 8.2.2 і 8.2.3.

Таблиця 8.2.2

Характеристики методів нанесення ФК на підкладки на основі Ті [3, 10]

Тип	Метод	Суть і результат процесу
«Мокрий» процес	Занурення в ІТР і подібні розчини	На зануреній у реакційний розчин необробленій, обробленій або активованій поверхні підкладки утворюються фосфати кальцію
	Інші хімічні методи	Процеси відрізняються від властивого для ІТР хімічним складом реакційної рідини та умовами проведення

Тип	Метод	Суть і результат процесу
	Соль-гель	Кількаразове занурення та витримка підкладки в гелі з кальцієвих і фосфатних сполук за різних умов із щоразовою температурною обробкою одержаного покриття
Високотемпературний процес	Плазмове напилення	Утворення покриття з осаджених із плазми частково або повністю розплавлених порошків ГА
	Іонно-променевий метод	Накопичення іонів кальцію та фосфату (і можливих функціональних домішок) на поверхні підкладки шляхом іонної імплантації з її наступною обробкою в хімічному розчині (ІТР чи іншому) для утворення покриття ФК
	Лазерний метод	Нанесення покриття з високою адгезією до підкладки з частинок, які розпилено лазерним променем у вакуумі з мішені ГА
	Радіочастотне (магнетронне) напилення	Осадження тонких плівок із значною адгезією з частинок, утворених магнетронним розпиленням кальцій-фосфатних стекол
	Гаряче ізостатичне пресування	Утворення покриттів шляхом упресовування в підкладку високо-дисперсного гранульованого порошку ГА за високих температур і тиску
Електрохімічний процес	Катодне осадження	Катодне одностадійне осадження ГА з основного або нейтрального електроліту за невисокої температури
	Електрофорез	Осадження заряджених частинок ГА на катодну поверхню підкладки з подальшим спіканням покриття
Фазове перетворення	Гідротермальний процес	Обробка вихідного покриття ФК на підкладці гарячим водяним паром високого тиску з одержанням ГА

Тип	Метод	Суть і результат процесу
Інші методи	Нагрівання підкладки в розчині	Нагрівання підкладки змінним струмом у кальцій-фосфатному розчині з утворенням покриття ГА на ній
	Гаряче ізостатичне пресування	Гаряче ізостатичне пресування нанесеного на підкладку покриття ФК

Таблиця 8.2.3

Характеристики покриттів ФК, одержаних різними методами [3, 10, 15, 16]

Метод	Товщина	Переваги	Недоліки	Характерні роботи
Плазмове напилення	30–200 <i>мкм</i>	Висока швидкість осадження; низька ціна; покращені біосумісність і стійкість до зношування та корозії	Високотемпературний розклад ГА; аморфізація; неможливість введення органічних частинок	[1, 2, 17, 18]
Магнетронне напилення	0.5–3 <i>мкм</i>	Однорідна товщина; щільність; високі чистота та адгезія покриття	Висока ціна; тривалий процес – малі швидкості напилення; аморфізація покриття	[16, 19]
Імпульсне лазерне осадження	0.05–5 <i>мкм</i>	Щільні та пористі покриття з кристалічними та аморфними фазами; висока адгезія	Висока ціна	[20, 21]
Іонно-пучкове осадження	0.05–1 <i>мкм</i>	Однорідна товщина; висока адгезія	Висока ціна; часом утворюються аморфні покриття	[22, 23]
Соль-гель	< 1 <i>мкм</i>	Підкладки довільної форми; низька температура процесу; тонкі покриття; невисока ціна; можуть вводитися органічні частинки	Окремі процеси потребують певної газової атмосфери та дорогих реактивів	[24, 25]
Електрофорез	0.1–2 <i>мм</i>	Однорідна товщина покриття; висока швидкість осадження; підкладки довільної форми; можливість введення органічних молекул	Важко одержати покриття без тріщин; висока температура спікання	[26, 27]

Метод	Товщина	Переваги	Недоліки	Характерні роботи
Електрохімічне (катодне) осадження	0.05–0.5 мм	Висока реплікація форми підкладки; швидкий процес за кімнатної температури; однорідна товщина покриття; можливість введення органічних частинок	Іноді утворюються покриття зі слабкою адгезією до підкладки; потребує жорсткого контролю за характеристиками електроліту	[28, 29]
Біоміметичні процеси (обробка в ІТР й інших рідинах)	< 30 мкм	Низькі температури процесу; покриття підкладок довільних форм; можливість осадження кісткоподібних структур і введення органічних частинок	Тривалі процеси; попередня активація поверхні підкладки та кількостадійне нанесення; недешеві методи	[30, 31]

8.2.3. Біомедичні застосування. Перспективи

Група проф. K. de Groot'a, яка в 1987 р. розробила метод плазмового напилення покриттів ГА на титанові носії [1], у тому ж році повідомила про позитивні результати їхнього клінічного застосування [2]. Невдовзі з'явилася робота двох провідних ортопедів про успішну імплантацію стемів із покриттями ГА, а надалі кількість споріднених публікацій почала стрімко зростати [3]. У 1992 р. комісія Food and Drug Administration у США розробила мінімальні вимоги до таких покриттів; надалі вони дещо уточнювалися, проте за більшістю залишилися як подані в таблиці 8.2.4 [32].

Таблиця 8.2.4

Вимоги FDA (США) до покриттів ГА [32]

Властивості	Характеристики (технічні умови)
Товщина	Не визначається
Кристалічність	Щонайменше 62 %
Вміст фази	Щонайменше 95%
Відношення Ca/P	1.67 до 1.76
Густина	2.98 г/см ³
Важкі метали	< 50 ppm
Міцність на розтягування	> 50.8 МПа
Міцність на зсування	> 22 МПа
Стирання	Не визначається

Із тих пір опубліковано величезну кількість робіт про біомедичну перевагу імплантів із покриттями ФК. Вона переважно зводиться до такого [10]. Покриття: сприяють контакту кістки з імплантом і покращують

його фіксацію; зменшують момент кручення та збільшують міцність на виштовхування імпланту; блокують утворення малих тріщин між імплантом і кісткою; зменшують виділення металічних іонів із імпланту порівняно до непокритого; зменшують деградацію імпланту та його корозію; прискорюють утворення кістки, ремоделювання й остеоінтеграцію; індукують остеопровідність; сприяють заживленню; блокують утворення фіброзних тканин, можуть слугувати носіями ліків і інших терапевтичних агентів. Окрім цього, у випадку пористих імплантів покриття збільшують проростання кістки в пори. Зазначені властивості переконливо свідчать про ефективність застосування покриттів *in vivo*. Водночас є низка робіт, в яких не виявлено дієвого біомедичного або біомеханічного ефекту покриттів. Ці випадки пов'язують із невизначеністю в хімічній, домішковій, фазовій чи структурній характеристиках покриттів.

Покриття на основі ГА розроблено одними з перших, тому про їхню поведінку *in vivo* назбиралося найбільше відомостей. Так, кульшові (тазо-стегнові) імпланти з покриттями відмінно проявили себе упродовж десятків років, як і застосовані для загальної суглобної артропластики, або дентальні [3, 10, 33]. Водночас упродовж апробації виявилися їхні недоліки. До основних зараховують [10]:

- зумовлене (переважно локальним) розчиненням руйнування покриття, що спричинило втрату його зчеплення з підкладкою та порушення фіксації імпланту;
- розшарування та дезінтеграція покриття;
- утворення продуктів зносу матеріалу підкладки з ділянок, які втратили покриття.

Ортопедичні та дентальні імпланти з покриттями ФК виробляються низкою зарубіжних фірм, як-от Zimmer Orthopedics (Freiburg, Germany), Smith and Nephew (Memphis, TN, USA) або Biomet (IN, USA). Однак, у зв'язку з комерційною таємницею, вони не розкривають ані використані наукові результати, ані недоліки продукції. Також обмаль відкритих робіт, у яких би досліджували функціональні властивості імплантів конкретних фірм, тому важко обговорювати просування наукових надбань у комерційне виробництво.

У зв'язку із зазначеними недоліками, проблема покращення якості покриттів ФК не закрыта та досліджується надалі [34–38]. До найбільш перспективних напрямів зараховують створення відносно тонких нанокристалічних покриттів, нанесення яких було б технологічно простим і дешевим для масового виробництва за збереження адекватних біологічних властивостей. Значну увагу надають розробці градієнтних покриттів, зовнішньою стороною яких (контактною до живої кістки) був би аморфний шар, а зворотною – нанокристалічний із високою адгезією

до металічної підкладки. Це дозволило б узгодити швидкість розчинення покриття з кінетикою утворення нової кістки на початковій стадії процесу. Немало зусиль докладають також для подальшого вдосконалення покриттів, структура пористості яких забезпечувала б ефективно доставляння ліків і інших терапевтичних агентів у область формування нової тканини [10, 33, 37, 38].

Література до підрозділу 8.2

[1] de Groot K., Geesink R.G.T., Klein C.P.A.T., Serekian P. Plasma sprayed coatings of hydroxylapatite. *J. Biomed. Mater. Res.* 1987; 21:1375–81.

[2] de Groot K., Wolke J.G.C., Jansen J.A. Calcium phosphate coatings for medical implants. *Proc. Inst. Mech. Eng. Part J. Eng. Med.* 1998; 212:137–47.

[3] Narayanan R., Seshadri S.K., Kwon T.Y., Kim K.H. Calcium phosphate-based coatings on titanium and its alloys. *J. Biomed. Mater. Res. Part B: Appl. Biomater.* 2008; 85B: 279–99.

[4] Yang Y.C., Chang E. *Biomaterials* 2001; 22:1829–.

[5] Zyman Z., Weng J., Liu X., Zhang X., Ma Z. Amorphous phase and morphological structure of hydroxyapatite plasma coatings. *Biomaterials* 1993; 14: 225–8.

[6] Khor K.A., Cheang P. Characterization of plasma sprayed hydroxyapatite powders and coatings. In: Berndt C.C., Bernecki T.F. (eds.). *Thermal spray coatings: research, design and application.* ASM International, Materials Park, Ohio, USA, pp. 347–52.

[7] Le Geros J.P., Le Geros R.Z. Characterization of calcium phosphate coatings on implants. *Proceed. 17th Ann. Meeting. Soc. Biomater.* 1991; Sconsdale, Anzona, USA. p. 192

[8] Gudge M., Rickerby D.S., Kingsweil R., Scott K.T. Residual stress in plasma metallic and ceramic coatings. *Proceed. Third Nat. Therm. Spray Conf.* 1990. Long-Beach, CA, USA., pp.331–7.

[9] Pilliar R.M., Filiaggi M.J. Mechanical characterization of plasma-sprayed hydroxyapatite-titanium alloy interfaces. *Bioceramics* 1991; V.4:343–50.

[10] Dorozhkin S.V. Calcium orthophosphate coatings, films and layers. *Progr. Biomater.* 2012; 1:1–40.

[11] Filiaggi M.J., Pilliar R.M., Coombs N.A. Post-plasma-spraying heat treatment of the HA coating/Ti-6Al-4V implant system. *J. Biomed. Mater. Res.* 1993; 27:191–8.

[12] Zyman Z., Cao Y., Zhang X. Periodic crystallization effect in the surface layers of coatings during plasma spraying of hydroxyapatite. *Biomaterials* 1993;14:1140–4.

[13] Zyman Z., Weng J., Liu X., Li X., Zhang X. Phase and structural changes in hydroxyapatite coatings under heat treatment. *Biomaterials* 1994; 15:151–5.

[14] Chou B.-Y., Chang E. Interface investigation of plasma-sprayed hydroxyapatite coating on titanium alloy with ZrO₂ intermediate layer as bond coat. *Scr. Mater.* 2001; 45:487–93.

[15] Sun L., Berndt C.C., Gross K.A., Kucuk A. Material fundamentals and clinical performance of plasma sprayed hydroxyapatite coatings: A review. *J. Biomed. Mater. Res. (Appl. Biomater.)* 2001; 58:570–92.

- [16] Yang Y., Kim K.H., Ong J.L. A review on calcium phosphate coatings produced using a sputtering process – an alternative to plasma spraying. *Biomaterials* 2005; 25:327–37.
- [17] Khor K.A., Dong Z.L., Quek C.H., Cheang P. Microstructure investigation of plasma sprayed HA/Ti6Al4V composites by TEM. *Mater. Sci. Eng. A.* 2000; 221–8.
- [18] Zheng X., Huang M., Ding C. Bond strength of plasma-sprayed hydroxyapatite/Ti composite coatings. *Biomaterials* 2000; 21:841–9.
- [19] van Dijk K., Shaeken H.G., Wolke J.G.C., Maree C.H.M., Habraken F.H.P.M., Verhoeven J., Jansen J.A. Influence of discharge power level on the properties of hydroxyapatite films deposited on Ti6Al4V with RF magnetron sputtering. *J. Biomed. Mater. Res.* 1995; 29:269–76.
- [20] Fernandez-Pradas J.M., Cleries L., Sardin G., Morenza J.L. Hydroxyapatite coatings grown by pulsed laser deposition with a beam of 355 nm wavelength. *J. Mater. Res.* 1999; 14:4715–9.
- [21] Bao Q., Chen C., Wang D., Lei T., Liu J. Pulsed laser deposition of hydroxyapatite thin films under Ar atmosphere. *Mater. Sci. Eng. A.* 2006; 429:25–9.
- [22] Ong J.L., Lucas L.C., Lacefield W.R., Rigney E.D. Structure, solubility and bond strength of thin calcium phosphate coatings produced by ion beam sputter deposition. *Biomaterials* 1992; 13:249–64.
- [23] Maitz M.F., Pham M.T., Matz W., Reuter H., Steiner G. Promoted calcium-phosphate precipitation from solution on titanium for improved biocompatibility by ion implantation. *Surf. Coat. Technol.* 2002; 158:151–6.
- [24] Montenero A., Gnappi G., Ferrari F., Cesari M., Salvioli E., Mattogno L., Kaciulis S., Fini M. Sol-gel derived hydroxyapatite coatings on titanium substrate. *J. Mater. Sci.* 2000; 35:2791–7.
- [25] Liu D.M., Troczynski T., Tseng W.J. Water-based sol-gel synthesis of hydroxyapatite: Process development. *Biomaterials* 2001; 22:1721–30.
- [26] Zhitomirsky L.G.O. Electrophoretic deposition of hydroxyapatite. *J. Mater. Sci.: Mater. Med.* 1997; 8:213–9.
- [27] Meng X., Kwon T.-Y., Kim K.-H. Different morphology of hydroxyapatite coatings on titanium by electrophoretic deposition. *Key Eng. Mater.* 2006; 309–311:639–42.
- [28] Shirkhanzadeh M. Bioactive calcium phosphate coatings prepared by electrodeposition. *J. Mater. Sci.: Mater. Med.* 1991; 10:1415–7.
- [29] Narayanan R., Seshadri S.K., Kwon T.Y., Kim K.H. Electrochemical nano-grained calcium phosphate coatings on Ti-6Al-4V for biomedical applications. *Sci. Mater.* 2007; 56:229–32.
- [30] Takadama H., Kim H.-M., Kokubo T., Nakamura T. TEM-EDX study of mechanism of bonelike apatite formation on bioactive titanium metal in simulated body fluid. *J. Biomed. Mater. Res.* 2001; 57:447–8.
- [31] Kim H.-M., Himeno T., Kokubo T., Nakamura T. Process and kinetics of bone like apatite formation on sintered hydroxyapatite in a simulated body fluid. *Biomaterials* 2005; 26:4366–73.
- [32] Callahan T.J., Gantenberg J.B., Sands B.E. Calcium phosphate (Ca-P) coating draft guidance for preparation of Food and Drug Administration (FDA) submission for orthopedic and dental endosseous implants. In: Horowitz E., Parr J.E. (eds). *Characterization and performance of calcium phosphate coatings for implants*. ASTM STP 1196. 1994; Philadelphia, PA, USA. pp. 185–97.
- [33] Paital S.R., Dahotre N.B. Calcium phosphate coatings for bio-implant applications: Materials, performance factors, and methodologies. *Mater. Sci. Eng. R.* 2009; 66:1–70.

[34] Shabandaz Sh., Diaz G.J. Calcium phosphate coatings on magnesium alloys for biomedical applications: A review. *Acta biomaterialia* 2012; 8:20–30.

[35] Park K.-D., Lee B.-A., Piao X.-H. et al. Effect of magnesium and calcium phosphate coatings on osteoblastic response to the titanium surface. *J. Adv. Prosthodont.* 2013; 5:402–8.

[36] Katic J., Metikos-Hukovic, Babic R. Synthesis and characterization of calcium phosphate coatings on Nitinol. *J. Appl. Electrochem.* 2014; 44:87–96.

[37] Lin X., de Groot K., Wang D., Hu Q., Wismeijer D., Liu Y. A review paper on biomimetic calcium phosphate coatings. *The Open Biomed. Eng. J.* 2015; 9:54–54.

[38] Eliaz N., Metoki N. Calcium phosphate bioceramics: A review of their history, structure, properties, coating technologies and biomedical applications. *Materials* 2017; 10:334–433.

8.3. Функціональні градієнтні матеріали

Функціональний градієнтний матеріал (ФГМ) має градієнтний розподіл хімічного складу та (або) структури від поверхні в об'єм. Унаслідок властивості матеріалу також змінюються відповідно до зміни зазначених характеристик.

Розробка ФГМ була насамперед пов'язана з запитом космічної та термоядерної галузей [1]. У 1980-х роках виконано роботи з ФГМ для медичних застосувань. Вони сприймалися як очікувані, оскільки у людському організмі є чимало елементів із властивостями ФГМ. Так, довга кістка поступово змінює структуру від щільної (кортикальної) на поверхні до пористої (губчастої) у глибині (розділ 1.2.1). За минулі приблизно три десятиріччя розроблено низку методів одержання ефективних ФГМ для біомедичних застосувань [2–5]. Зазвичай у ФГМ поєднано дві (чи більше) властивості, які не властиві одному матеріалу, і вони стають взаємно доповнюючими.

Розглянемо приклади оригінальних за процедурою одержання та перспективних для застосування ФГМ.

ГА характеризується відмінною біоактивністю (здатністю з'єднуватися з живою тканиною), однак слабо розчиняється та заміщується новоутвореною тканиною в організмі. Розчинність α -ТКФ приблизно на порядок більша за властиву ГА, тому цей ФК розглядають як потужне джерело іонів кальцію та фосфату для утворення нової кістки навколо ГА у випадку імплантації двофазного матеріалу ГА/ α -ТКФ. Якщо ж імплант має поверхневий шар із α -ТКФ, склад якого поступово переходить у ГА, то інтенсивне розчинення α -ТКФ зумовить швидке формування нового композиту, який з'єднується як із інтактною (залишковою) кісткою, так і з ГА імпланту, на якому він утворився. Отже, об'єднуючи властивості

α -ТКФ і ГА, імплант із ФГМ виявляється більш ефективним, ніж імпланти з його компонентів. Будову такого матеріалу показано на рис. 8.3.1.

У роботі [6] приповерхневий шар ФГМ одержали шляхом відпалу (спікання) при 1280 °С (упродовж 3 год) компакту з ГА, на поверхню якого нанесли шар алмазного порошку. Вважають, що алмазний порошок згоряв і за рахунок теплоти згоряння підвищував температуру та викликав термічний розклад приповерхневого шару ГА в α -ТКФ. Відношення Ca/P у шарі спеченої кераміки (завтовшки 200 мкм) від 1.5 (ТКФ) на поверхні до 1.67 (ГА) в об'ємі та відповідні дифрактограми підтверджують утворення градієнтного шару (рис. 8.3.2. та 8.3.3).

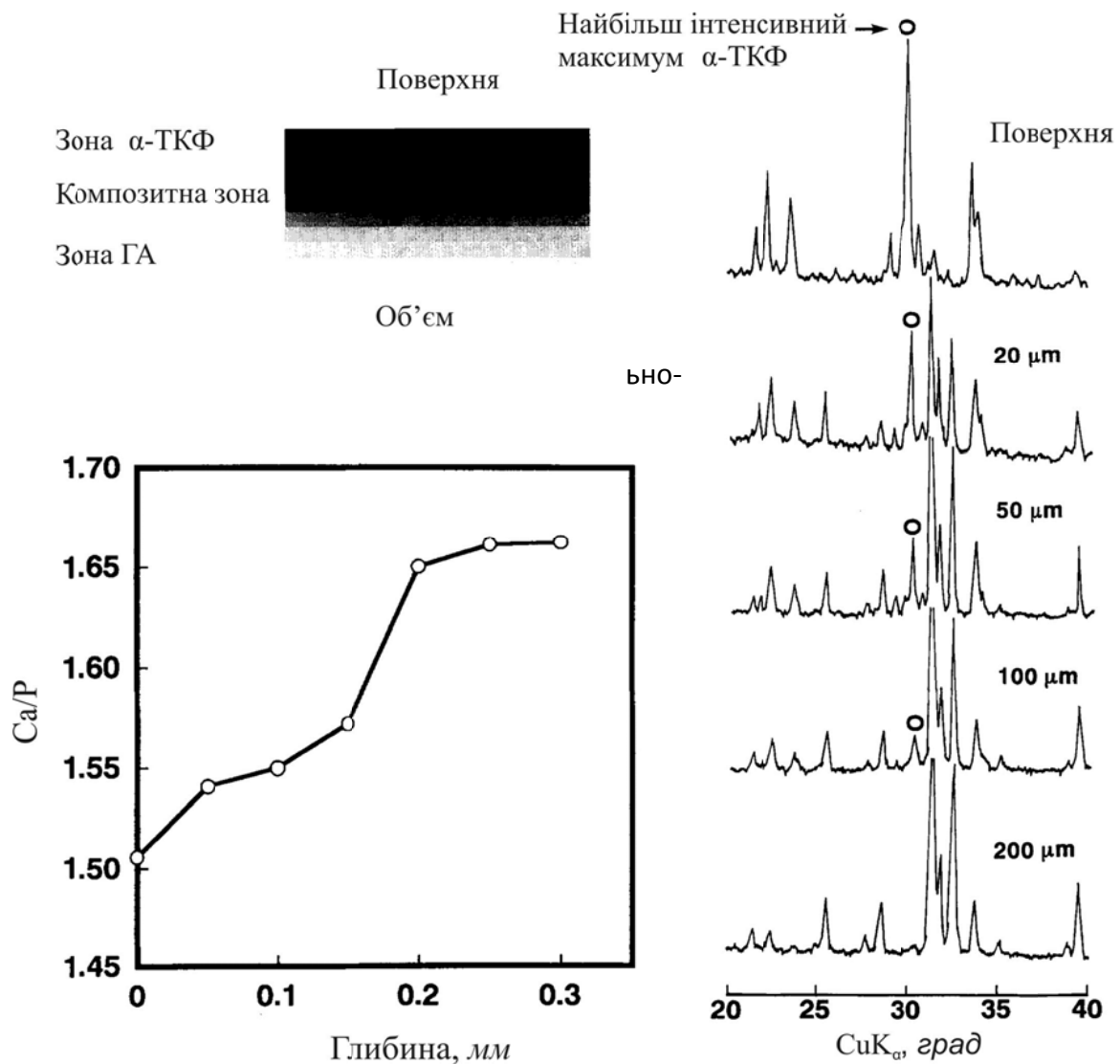


Рис. 8.3.2. Зміна відношення Ca/P углиб спеченої кераміки

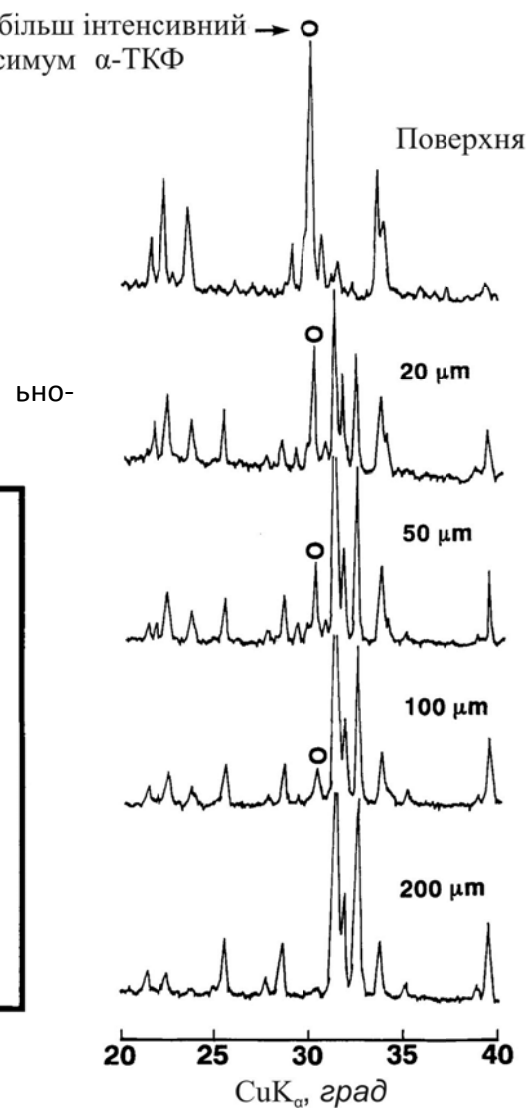


Рис. 8.3.3. Зміна фазового складу углиб спеченої кераміки

Ще один оригінальний метод формування приповерхневого функціонально-градієнтного шару α -ТКФ-ГА реалізовано в [7]. Робота ґрунтується на повідомленнях про термічний розклад ГА під час його високотемпе-

ратурного відпалу за контактів із вуглецевим порошком [6] або оксидною титановою підкладкою [8]. У роботі [7] досліджували формування градієнтного шару за відпалу ГА з оксидом срібла Ag_2O . Робота викликає додатковий інтерес, оскільки як підкладку застосовано кораловий ГА. Це продукт гідротермального перетворення морського корала (що переважно складається з карбонату кальцію CaCO_3), структура якого вельми близька до будови губчастої кістки [9, 10]. Порошок Ag_2O наносили на поверхню компакту з коралового порошку ГА та відпалювали при 700°C у повітрі (рис. 8.3.4). Ці умови впливали з попередніх дослідів із термічної обробки компонентів (рис. 8.3.5). Під час нагрівання порошок Ag_2O виявив два ендотермічні максимуми. Перший, при приблизно 500°C , пов'язаний із розкладанням Ag_2O до металу, а інший – при 960°C , появляється внаслідок плавлення відновленого срібла. Нагрівання ГА до термічних ефектів не призводить. Проте при нагріванні суміші Ag_2O і ГА фіксується сильний ендомінімум при приблизно 520°C , зумовлений відновленням оксиду та розкладанням ГА.

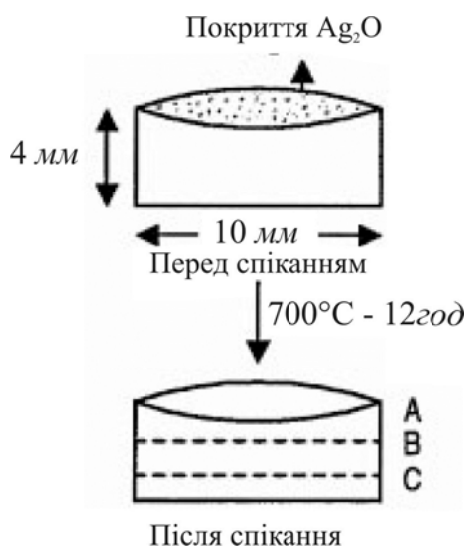


Рис. 8.3.4. Схема формування функціонально-градієнтного матеріалу з компакту ГА, покритого шаром Ag_2O . А, Б, С – шари для аналізу з поверхні, середини та нижніх областей спеченої кераміки

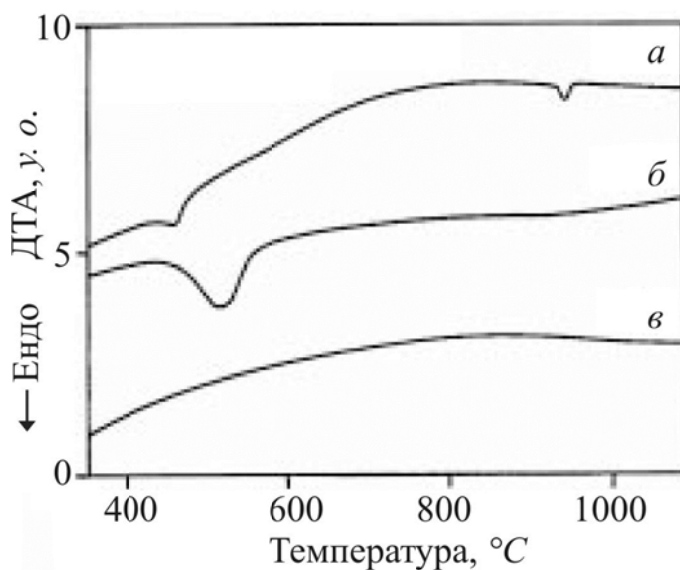


Рис. 8.3.5. Криві ДТА від Ag_2O – а, суміші порошоків Ag_2O і ГА – б і порошку ГА – в

У відпалених зразках дифрактограми показали, окрім ГА, α -ТКФ – продукт часткового розпаду ГА. Вміст α -ТКФ зменшувався у шарах від А до С, тобто вглиб кераміки (рис. 8.3.4).

Зауважимо, що механізм проникнення відновленого срібла вглиб зразка не ясний. За даними авторів, зсуву дифракційних ліній щодо таких

для чистого ГА, який би свідчив про розчинення срібла та його об'ємну дифузію вглиб ГА (як це ймовірно відбувалося у випадку проникнення вуглецю [6]), не виявлено. Можливо, що проникнення срібла вглиб пористого компакту, що спікався, відбувалося через газову фазу або механізмом поверхневої дифузії.

Іншим прикладом формування на поверхні кераміки ГА градієнтного шару, пов'язаного з α -ТКФ, є робота [11]. У ній поверхню щільної кераміки спочатку обробляли (травили) розчином H_3PO_4 , а надалі її відпалювали за високої температури (1250 °С, 1 год). Оскільки після травлення відношення Ca/P у приповерхневому шарі суттєво зменшувалося порівняно з властивим ГА, у ньому формувалася фазово-градієнтна структура, що містила α -ТКФ. Метод вартий уваги у зв'язку з простотою, і в разі дороблення може розглядатися придатним для широкого виробництва поверхнево-модифікованих градієнтних керамічних матеріалів.

Окрім матеріалів, які розробляли як фазово-градієнтні структури (наприклад, в [6, 7]), їх утворювали за рахунок градієнта концентрації домішкових іонів. Зазначалося, що мінерал природної кістки є апатитом із численними іонними заміщеннями. Із аніонних заміщень найбільший вміст припадає на карбонатні іони CO_3^{2-} , у зв'язку з чим біоapatит значною мірою є карбонат-apatитом, КГА (розділ 1.2). Із карбонатними заміщеннями пов'язують підвищену розчинність КГА порівняно з ГА. Іони натрію дають найбільший вміст катіонних заміщень (розділ 6.2, 6.3).

Синтетичний КГА зазвичай одержують «мокрим» осадженням, додаючи до основних компонентів реакційної суміші карбонат-містку розчинну сіль [3] (розділ 3.1). Цей підхід лежить в основі одержання ФГМ із КГА. Для цього концентрацію карбонатної солі у вихідній суміші задавали не постійною, як зазвичай, а поступово змінювали упродовж синтезу від найменшої до властивої біоapatиту [12].

Дифрактограми показали, що максимумами (300) і (002) у синтезованих зразках зсунуті відповідно до більших і менших дифракційних кутів щодо значень для ГА (рис. 8.3.6), тобто відбулося зменшення сталої a та збільшення сталої c , що свідчить про заміщення CO_3^{2-} фосфатних іонів PO_4^{3-} (розділ 6.2.2). А відносне збільшення напівширини зазначених максимумів відображає відповідно зменшення довжини та розширення кристаліків КГА. Визначення концентрації вуглецю із застосуванням іонного (аргонного) травлення таблетки КГА виявило як присутність цього домішку, так і поступове зменшення його концентрації від поверхні вглиб зразка (рис. 8.3.7). Виходячи зі швидкості травлення 3 нм/хв, оцінили, що на КГА утворився карбонатний градієнтний шар завтовшки приблизно 600 нм (0.6 мкм).

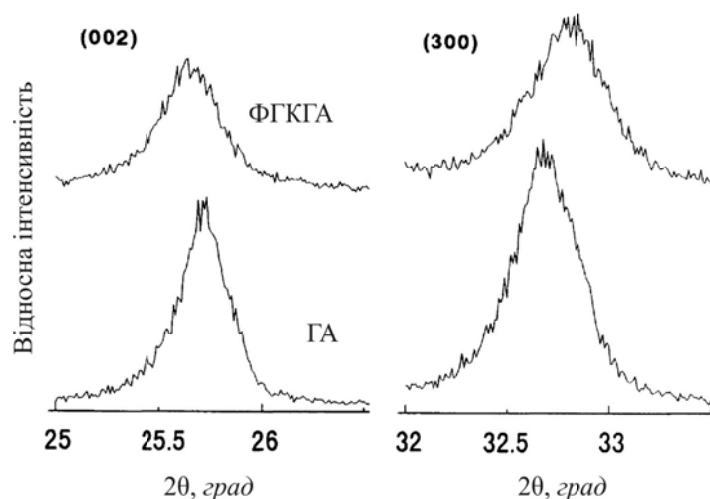


Рис. 8.3.6. Зсув і розширення максимумів (002) і (300) від карбонатованого шару ГА

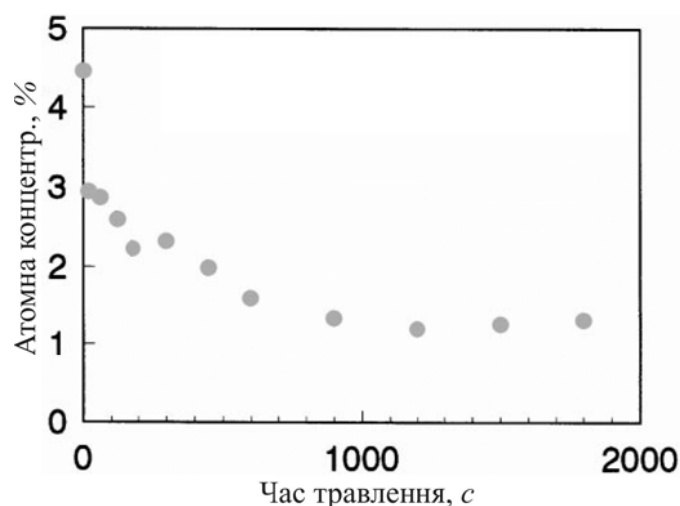


Рис. 8.3.7. Глибинний профіль вуглецю (карбонатний пік C1s, 284–291 еВ, метод ESCA) у приповерхневому шарі КГА

Заміщення натрієм виконано оригінальним способом [13]. Одним із компонентів для водного осадження ГА вибрано натрій-містку розчинну сіль Na_3PO_4 , щоб, окрім ГА, побічним продуктом реакції виявилася сіль NaNO_3 . Її з осаду не вимивали, осад сушили, і в одержаному порошку виявлялися два компоненти – ГА та NaNO_3 . Оскільки в'язкість NaNO_3 була набагато меншою від значення для ГА (температури плавлення $308\text{ }^\circ\text{C}$ і $1550\text{ }^\circ\text{C}$ відповідно), то вважається, що під час пресування порошку більша частина NaNO_3 видавлювалася в периферійні ділянки компакту. Внаслідок після спікання одержано кераміку з градієнтним розподілом концентрації Na^+ . Найбільшою вона була в приповерхневому шарі з утворенням фази $\text{Na}_3\text{Ca}_6(\text{PO}_4)_5$ (вміст натрію 14.5 мас.%), яка в напрямі вглиб кераміки поступово переходила в β -ренаніт (CaNaPO_4 , 9 мас.% Na^+), а надалі – у твердий розчин натрію в ГА із залишками ренаніту. Шар із

натрій-фосфатними фазами фіксувався аж до глибини 140 *мкм*. Оскільки ці фази мають значно більшу розчинність, ніж ГА, то очікується, що одержана градієнтна кераміка матиме підвищену ресорбцію під час контакту з твердою тканиною.

Керамічні ФГМ із фазовою та хімічною градієнтністю, як розглянуті вище, були переважно щільними. Водночас вrostання нової кістки (остео-кондуктивність) вимагає пористості імпланту. Ця обставина зумовила розробку та успіх пористих ФК, зокрема макропористої біфазної НА/β-ТСР кераміки (розділ 5.4). Оптимальними виявилися кераміка з пористістю 40–60 %, розміром пор понад 150 *мкм* і високим ступенем їхнього взаємозв'язку [14]. Однак макропористість і механічні властивості є обернено-залежними, особливо – компресійна міцність [1]. У зв'язку з цим із початком 2000-х років з'являються роботи зі створення градієнтних пористих керамік ФК. Зовнішня сторона кераміки створюється високопористою для ефективної остеокондуктивності, а вглиб пористість поступово зменшується для надання матеріалу задовільної міцності.

Робота [16] була однією з перших у цьому напрямі. Вологу целюлозну губку просочували водною суспензією з порошку ГА кристалічністю 80 %, одержаного за способом Кларка (розділ 3.1), і дисперсанту. Надалі один бік насиченої губки додатково просочували в подібній суспензії, але більш розбавленій і з порошком ГА кристалічністю 20 %. Зразки просочених губок висушували і спікали при 1250 °С, 1 год, в повітрі. У кераміці утворився градієнтний розподіл пористості, ступінь якої була високою в приповерхневих шарах і поступово зменшувалася вглиб кераміки (рис. 8.3.8).

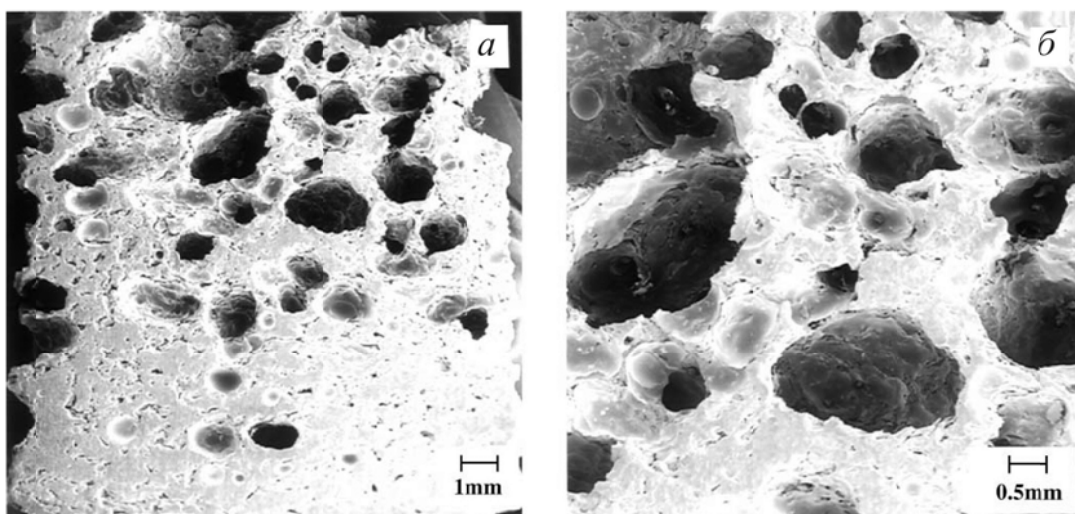


Рис. 8.3.8. Структура кераміки з градієнтною пористістю: *а* – загальний вигляд, *б* – макрозображення

Невелика різниця (до 25 %) між вимірними значеннями реальної та гаданої густин свідчила про високу поєднаність пор у об'ємі. Також незначною була відмінність компресійної міцності 36 ± 5 МПа градієнтної кераміки від 45 ± 3 МПа для кераміки з однорідним розподілом пор, одержаної без додаткового одностороннього просочування. Проте основною перевагою були результати тестування на тваринах. Якщо в кераміці з однорідною структурою пористості в глибинних порах утворилася фіброзна тканина, то в градієнтній практично всі пори були заповнені новоутвореною кістковою тканиною через 8 місяців після імплантації керамік.

Одним із небезпечних наслідків імплантації є інфекція. Вона пов'язана з колонізацією (інокуляцією) бактеріями імпланту або випадковим забрудненням стерильного інструменту під час операції. Імпланти, покриті ФК, здатні попередити або знешкодити інокуляцію шляхом виділення антибактеріальних агентів безпосередньо в зону операції. Позитивний результат одержано для покриттів ФК із іонами та частинками Ag [17–19], іонами $\text{Cu}^{2+}/\text{Zn}^{2+}$ [20, 21], ампіциліном [22] і доксицикліном [23]. Серед них велику надію покладають на срібло через його широкий бактерицидний спектр [18, 19]. Ймовірний механізм бактерицидної дії іонів Ag^+ розглянуто в розділі 6.2.1.

Найбільш поширений метод упровадження срібла в покриття ГА є іонний обмін у розчині [17, 18]. Недоліком таких покриттів є акумулювання срібла в надто тонкому поверхневому шарі, а значить, його надшвидке виділення без тривалої антибактеріальної дії. Розроблено низку інших методів упровадження срібла у покриття ФК [19, 24, 25]. Їхнім недоліком є утруднення контролю за кількістю введеного срібла. Концентрація срібла має бути оптимальною, оскільки за її перевищення срібло проявляє токсичну дію [24].

У роботі [26] розроблено спосіб уведення срібла необхідної концентрації у градієнтні покриття ГА на титанових підкладках методом осадження з іонного пучка. Кристалічність покриття зменшувалася з глибини підкладки до поверхні, як і розміри утворених наночастинок срібла від 50 нм до 10 нм. Водночас адгезія покриття була в межах 83–88 МПа, що порівнюється з величиною адгезії 85 МПа для покриття без срібла.

У англійській літературі функціональний градієнтний матеріал має аббревіатуру FGM (functional gradient material). Таку ж застосовують для позначення functional graded material, що не те ж саме. Останнє визначає функціональний східчастий матеріал, або краще – шаруватий. Фактично мова йде про структури, які складаються з шарів із різними властивостями, накладені один на одного та сполучені між собою. Приклади найбільш поширених схем таких матеріалів показано на рис. 8.3.9 [4].

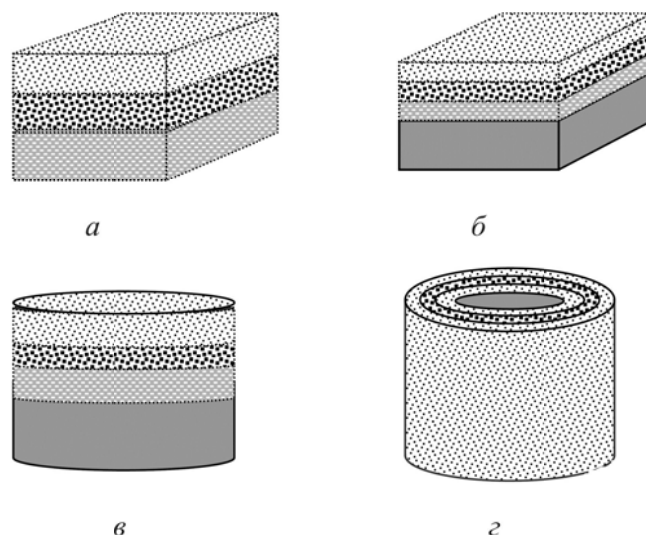


Рис. 8.3.9. Схеми найбільш поширених східчастих матеріалів: блоки *а* – пористий, *б* – пористий із щільною частиною; *в* – диск із щільною частиною; *г* – пористі шари на щільному стрижні

Численні методи та способи виготовлення градієнтних і східчастих матеріалів на основі ФК, а також їхні функціональні характеристики, розглянуто в оглядах [3–5, 14, 28].

Література до підрозділу 8.3

- [1] Nino M. Origin and evolution of FGM. Bull. Ceram. Soc. Jpn. 1994; 29:179–81.
- [2] Narayan R.J., Hobbs L.W., Jin C., Rabiei A. The use of functionally gradient materials in medicine. J.Oncol. Manag. 2006; 58:52–6.
- [3] Dorozhkin S.V. Calcium orthophosphate-based biocomposites and hybrid biomaterials. J.Mater. Sci. 2009; 44:2343–87.
- [4] Miao X., Sun D. Graded/gradient porous biomaterials. Materials 2010; 3:26–47.
- [5] Eliaz N., Metoki N. Calcium phosphate bioceramics: A review of their history, structure, properties, coating technologies and biomedical applications. Materials 2017; 10:334–438.
- [6] Kon M., Ishikawa K., Miyamoto Y., Asaoka K. Development of calcium phosphate based functional gradient bioceramics. Biomaterials 1995; 16:709–14.
- [7] Manjubala I., Sivakumar M., Sampath Kumar T.S., Panduranga Rao K. Synthesis and characterization of functional gradient materials using Indian corals. J. Mater.Sci. Mater. Med.2000; 11:705–9.
- [8] Weng J., Liu X., Zhang X., Ji X. Thermal decomposition of hydroxyapatite structure induced by titanium and its dioxide. J.Mater.Sci. Letters 1994; 13:159–61.
- [9] Roy D.M., Linnehan S.K. Hydroxyapatite formed from coral skeleton carbonate by hydrothermal exchange. Nature 1974; 247:220–2.
- [10] Sivakumar M., Sampath Kumar T.S., Shantha K.L. Panduranga Rao K. Development of hydroxyapatite derived from Indian coral. Biomaterials 1996; 1709–14.
- [11] Kon M., Hirakata L.M., Miyamoto Y., Kawano F., Kenzo Asaoka. Surface-layer modification of hydroxyapatite ceramic with acid and heat treatments. Dent. Mater. Res. 2002; 21:170–80.

[12] Okazaki M., Takahashi J. Synthesis of functionally graded CO₃ apatite as surface biodegradable crystals. *Biomaterials* 1999; 20:1073–8.

[13] Dorozhkin S.V. Calcium orthophosphate-based bioceramics. *Materials* 2013; 6:3840–942.

[14] Le Huec J.C., Shaefferbeke T., Clement D., Faber J., LeRebeller A. Influence of porosity on the mechanical resistance of hydroxyapatite ceramics under compressive stress. *Biomaterials* 1995; 16:113–8.

[15] Tampieri A., Cellotti G., Sprio S., Delcogliano A., Franzese S. Porosity-graded hydroxyapatite ceramics to replace natural bone. *Biomaterials* 2001; 22:1365–70.

[16] Shirkhazadeh M., Azadegan M., Liu G.Q. Bioactive delivery systems for the slow-release of antibiotics-incorporation of Ag⁺ ions into micro-porous hydroxyapatite coatings. *Mater. Lett.* 1995; 24:7–12.

[17] Feng Q.I., Kim T.N., Wu J., Park E.S., Kim J.Q., Lim D.Y., et al. Antibacterial effects of Ag-Hap thin films on alumina substrates. *Thin Solid Films* 1998; 335:214–219.

[18] Feng Q.I., Wu J., Chen G.Q., Cui F.Z., Kim T.N., Kim J.Q. A mechanistic study of the antibacterial effect of silver ions on *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus*. *J. Biomed. Mater. Res.* 2000; 52:662–8.

[19] Kim T.N., Feng Q.I., Kim J.Q., Wu J., Wang H., Chen G.C. et al. Antimicrobial effects of metal ions (Ag⁺, Cu²⁺, Zn²⁺) in hydroxyapatite. *J. Mater. Sci. Mater. Med.* 1998; 9:129–134.

[20] Chung R.J., Hsieh M.F., Hueng K.C., Perng L.Y., Chou F.I., Chin T.S. Anti-microbial hydroxyapatite particles synthesized by a sol-gel route. *J. Sol-Gel Sci. Techn.* 2005; 33:229–239.

[21] Paul W., Sharma C.P. Antibiotic loaded hydroxyapatite osteoconductive implant material – in vitro release studies. *J. Mater. Sci. Lett.* 1995; 14:1792–94.

[22] Ramesh N., Kumar K.R., Kumar T.S.S., Sunder M., Victor S.P. Biphasic calcium phosphates for antibiotic release. *Trends Biomater. Artif. Organs* 2005; 18:6.

[23] Chen W., Liu Y., Countney H.S., Bettenga M., Agrawal C.M., Bumgardner J.D. et al. In vitro anti-bacterial and biological properties of magnetron co-sputtered silver-containing hydroxyapatite coating. *Biomaterials* 2006; 27:5512–7.

[24] Noda I., Miyaji F., Ando Y., Miyamoto H., Shimazaki T., Yonekura Y. et al. Development of novel thermal sprayed antibacterial coating and evaluation of release properties of silver ions. *J. Biomed. Mater. Res. B: Appl. Biomater.* 2008; 89B:456–465.

[25] Bai X., More K., Rouleau Ch.M., Rabiei A. Functionally graded hydroxyapatite coatings doped with antibacterials components. *Acta Biomaterialia* 2010; 6(6):2264–73.

[26] Zyman Z., Epple M., Goncharenko A., Rokhmistrov D. Calcium phosphate ceramics with sodium-rich calcium phosphate phase at the surface. *Mat.-wiss. u. Werkstofftech.* 2013; 44: 259–63.

[27] Dorozhkin S.V. Multiphasic calcium orthophosphate (CaPO₄) bioceramics and their biomedical applications. *Ceramics Intern.* 2016; 42:6529–54.

8.4. Кісткові цементи

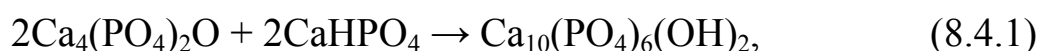
8.4.1. Апатитові та брушитові цементи

Для заміщення та реконструкції кісткових дефектів переважно застосовують керамічні ФК. Вони за більшістю виготовляються як прямокутні

блоки різних розмірів. У кращому випадку такі матеріали є округлими гранулами, що, однак, призводить до їхнього подорожчання у зв'язку з ускладненням виробництва. Для обох типів матеріалів – особливо для першого з них – між укладеними подрібненими блоками або (меншою мірою) гранулами утворюються порожнини, які зменшують щільне прилягання кераміки до оточуючої тканини, а значить, уповільнюють процес заліковування кісткового дефекту.

Для інтенсифікації процесу на початку 1980-х років було розроблено *кісткові цементи* на основі ФК (КЦФК). Вважають, що розробниками є W.Brown і L.Chow [1], хоча відзначають також [2] більш ранні публікації з КЦФК, зокрема роботу Le Geros й інш. [3]. Можливо, підґрунтям для формування усталеної думки був патент США попередніх авторів [4]. Механізм дії КЦФК у тім, що після змішування вихідних компонентів (порошку та рідини) утворюється паста, якою заповнюють залишкові порожнини; вона швидко схоплюється (тужавіє) та твердіє, цементуючи дефект й упродовжені частинки. Ключова перевага КЦФК над раніше відомими кістковими цементами (як-от, поширеним цементом на основі РММА) полягає в тому, що результатом тверднення є розчинні та біоактивні ФК, які з часом перетворюються в нову тверду тканину, та дефект заліковується.

За 30 із лишнім років після відкриття запропоновано чимало КЦФК, які ґрунтуються на одно- та кількокомпонентних ФК. Проте унаслідок реакції утворюються тільки дві сполуки – КДГА або брушит (БР). У зв'язку з цим КЦФК поділяють на *анатитові* та *брушитові*. Типовими реакціями для них є взаємодія тетракальційфосфату ТТКФ (основна сіль) із монетином ДКФА (слабокислотна сіль) з утворенням ГА (слабоосновна сіль) [4]



гідратація (шляхом водного розчинення та осадження) слабоосновного ФК (α -ТКФ) у слабоосновний КДГА [5]



або β -ТКФ (майже нейтральна сіль) із монокальційфосфатом моногідратом МКФМ (слабокисла сіль) з утворенням БР (слабокислотна сіль) [6]



Типовий набір для приготування та введення цементу містить флакони з вихідними порошком(-ами) і розчинником, пристосування для замішування компонентів (нерідко – шпатель із бюреткою) і шприц для введення утвореної пасти (рис. 8.4.1) [7].

Численні дослідження показали, що реологічні властивості пасти, час схоплювання та твердіння цементу, властивості твердого цементу та його перетворення у нову кістку, окрім природи розчинника та співвідношення порошок/рідина (П/Р), передусім залежать від характеристик вихідного порошку. У зв'язку з цим лівова частина досліджень КЦФК пов'язана з вивченням впливу на процес цементації та подальшого перетворення цементу у тверду тканину характеристик вихідного порошку ФК [8, 9].



Рис. 8.4.1. Набір для приготування та введення КЦФК

Реакція схоплювання цементу має бути жорстко контрольованою. З одного боку, вона повинна бути повільною, щоби хірург мав час для імплантації, з іншого – швидкою, щоби операція не затягувалася. Виходячи з результатів практичних застосувань, вважають, що в'язкість цементу на стадії схоплювання може бути в межах 100–1000 *Пуаз* упродовж перших 10 хв після змішування, а надалі – якнайшвидше збільшуватися на стадії твердіння. Водночас мають стрімко посилюватися механічні властивості твердіючого цементу.

Зазначені вимоги спричинили низку досліджень кінетики схоплювання КЦФК [10]. Як уже йшлося, незважаючи на значну кількість запропонованих пар реагентів, кінцевими продуктами в цементах є КДГА або БР. Основна відмінність між ними в тім, що за фізіологічних умов ($\text{pH} < 7$) розчинність БР на 1–2 порядки більша за властиву КДГА, тобто бруштові цементи ресорбуються набагато краще, аніж апатитові.

У дослідженнях реакційної кінетики багато зусиль докладено для визначення часу та швидкості схоплювання. Запропоновано низку підходів, які ґрунтуються на визначенні залежності від часу механічних властивостей, складу, термічних характеристик тощо. Зазвичай такі залежності для деякого періоду близькі до лінійних. Так, лінійну залеж-

ність від часу отримано для механічної міцності та зміни фазового складу цементів у формі циліндра та певного навколишнього середовища [11–13]. Ці вимірювання були досить складними. Більш простими були роботи з неперервного визначення зміни фазового складу бруштитового цементу методами ІЧ-спектрометрії [14] або рентгенівської дифрактометрії [15]. Термічний підхід зазвичай пов'язаний із ізотермічною калориметрією процесу схоплювання [16–18].

8.4.2. Управління процесом схоплювання

Процес схоплювання складається із трьох стадій: 1 – розчинення реагенту(-ів) і насичення розчину кальцієвими та фосфатними іонами; 2 – зародження кристалів; 3 – ріст кристалів. У зв'язку з цим створення високоефективних кісткових цементів пов'язане з оптимізацією впливу на процес схоплювання чинників кожної зі стадій. Низку ефективних чинників, які виявлено в попередніх дослідженнях, а також перспективних для апробацій розглянуто надалі [10].

1. *Розчинення реагентів.* Швидкість розчинення реагентів є одним із ключових факторів на початковій стадії утворення цементу. На неї можна впливати шляхом зміни 1) площі поверхні реагенту, 2) його розчинності, 3) ступеня насиченості розчину щодо реагенту, 4) застосування інгібіторів розчинності та 5) модифікації поверхні. Зупинимось на можливостях змін цих чинників.

1.1. Площа поверхні. Більшість порошкових реагентів – це високо-температурні ФК. Їх отримують твердофазним синтезом і надалі розмелюють. Такий ФК не можна розмолоти до частинок, менших за декілька мікронів, оскільки подальше розмелювання призводить до аморфізації частинок [19, 20]. Апробовано нанокристалічні порошки з водних осадів і синтезу в полум'ї. Для них спостерігали скорочення загального часу утворення цементу на 1–2 порядки порівняно до властивого попереднім порошкам. Однак нанопорошки значно агломерують. Це призводило до застосування відносно більшої кількості рідини для цементу. Якщо для розмолотих макропорошків відношення П/Р було типово 0.2–0.4 мл/г, то для нанокристалічних – 1.0–2.5 мг/г. Унаслідок утворювалися вельми пористі, а значить – слабкі цементи [21]. Для зменшення співвідношення П/Р нанопорошок змішували з мікрокристалічним [21, 22] або вводили компоненти для зменшення агломерації частинок [10].

1.2. Розчинність у змішувальній рідині. Розглядаються два підходи: застосування більш розчинного реагенту та зміна характеристик або складу рідини. Так, заміна β -ТКФ на більш розчинний α -ТКФ [23] або ГА на більш розчинний β -ТКФ [24] призводила до менших тривалостей реакцій. Зменшення рН рідини збільшувало швидкість розчинення β -ТКФ [25].

Заміна розчину Na_2HPO_4 на розчин NaH_2PO_4 сприяла збільшенню швидкості схоплювання в апатитовому цементі на основі ТТКФ [26]. Водночас зміни значення рН були обмежені, оскільки кристалізація необхідного ФК відбувається тільки в певному інтервалі рН.

1.3. Насичування змішувальної рідини. Зміною концентрації іонів натрію та фосфату у змішувальній рідині можна впливати на швидкість розчинення реагентів у ній. Так, попереднє насичення цими іонами рідини зменшує швидкість розчинення β -ТКФ [25].

1.4. Інгібітори розчинення. Іони цинку та магнію уповільнюють розчинення β -ТКФ [27], а розчинення ГА гальмується такими сполуками, як біофосфонати та пірофосфатна кислота [28, 29].

1.5. Модифікація поверхні. Розглядають дві основні можливості. Утворення ямок розчинення у місцях виходу дислокацій зараховують до початкової стадії процесу [30]. У зв'язку з цим будь-які впливи, які зумовлюють зародження поверхневих дислокацій, зміну їхньої густини або анігіляцію, відносять до ефективних чинників контролю розчинення. Наприклад, таким впливом вважають збільшення реакційної здатності (швидкості розчинення) зі збільшенням тривалості розмелювання порошку або її зменшення після його відпалу [19, 20]. Останню залежність пов'язують із кальцинуванням відпаленого порошку. Цим пояснюють також низьку реакційну здатність нанорозмірного α -ТКФ, отриманого термообробкою (700°C , 30 хв) аморфного порошку [31]. Інша можливість модифікації поверхні з'являється внаслідок формування бар'єра для розчинення шляхом хімічного оброблення частини порошку, як це було показано для α -ТКФ [32].

2. Швидкість зародкоутворення. Наступною стадією процесу схоплювання є зародкоутворення. Розглядають три можливості впливу на цей процес: 1 – додавання зародків у цементну пасту; 2 – модифікація насичення змішувальної рідини та 3 – застосування інгібіторів зародкоутворення.

Додавання зародків є найбільш поширеним прийомом; наприклад, ефективним було введення зародків ГА в апатитовий цемент [33, 34].

Іншим шляхом інтенсифікації зародкоутворення є збільшення насичення змішувальної рідини. Досягають, зокрема, застосуванням більш розчинного реагента, що призводить до збільшення іонної концентрації, або внаслідок додавання попередньо розчинених іонів (див. вище). На процес можна також вплинути додаванням іонів, які призводять до формування менш розчинних кінцевих продуктів. Так, оскільки фторапатит менш розчинний за ГА, додавання в розчин іонів фтору прискорює всю реакцію схоплювання [35].

Полярно, іони магнію різко знижують швидкість зародкоутворення апатитових цементів [16, 17, 36], а пірофосфатні та цитратні іони – брушитових [37, 38].

3. *Ріст кристалів.* До чинників, які можуть помітно впливати на ріст кристалів, передусім зараховують іони магнію та карбонату (що присутні в біоapatиті як сторонні). Вони пригнічують ріст ГА [39] та збільшують тривалість схоплювання апатитового цементу на основі α -ТКФ [40]. Збільшення вихідної концентрації іонів у змішувальній рідині сприяє зародкоутворенню та швидкості росту, проте негативно впливає на швидкість розчинення реагентів (підрозділ 1, вище). Так, висока концентрація фосфатних іонів у змішувальній рідині цементу на основі α -ТКФ скорочує час схоплювання, однак збільшує загальну тривалість реакції [11, 41].

Загальну картину виявлених і перспективних шляхів оптимізації реакційної здатності КЦФК показано в таблиці 8.4.1 [10].

Взаємозв'язки, які розглянуто вище, стосуються переважно початкових стадій схоплювання. Із практичних спостережень відомо, що процеси в цементах можуть тривати від години до десятків тижнів. Тому важливим є визначення прийняттого часу від початку схоплювання (до 10 хв) до його кінця (наприклад, до 1 год). Про деякі можливості в цьому напрямі йдеться далі [10].

Брушитові цемента. Вихідні пасти для них є загалом рідкими та твердіють у межах 10 сек. Незважаючи на це, завершення реакції схоплювання триває до одного дня. Для управління реакцією запропоновано два шляхи: застосування інгібіторів зародкоутворення і росту та/або застосування менш розчинних реагентів. Для контролю за повним процесом схоплювання бажано застосування високодисперсного порошку з малими розмірами частинок (< 1 мкм).

Апатитові цемента на основі ТТКФ. На противагу брушитовим КЦФК, реакція схоплювання в цементі надто тривала. Для скорочення процесу запропоновано замінити монетит (реакція 8.4.1) на більш розчинний монокальцієвий фосфат $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$ або монокальцієвий фосфат моногідрат $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$. До того ж, застосувати їх як монодисперсні субмікронні порошки.

Апатитові цемента на основі α -ТКФ. Для зменшення тривалості схоплювання передусім пропонується застосування високодисперсного порошку α -ТКФ. За даними попередніх досліджень, швидкість розчинення α -ТКФ змінюється (залежно від умов отримання) у дуже широких межах 0.09–2.5 мкм/год. Виходячи з зазначеної тривалості схоплювання 1 год, діаметри частинок повинні знаходитися в межах 0.19–5 мкм. Відповідно до середньої швидкості розчинення, вибрано значення розміру частинок 0.2 мкм. Другу можливість пов'язують із малими значеннями рН у ЗР. Для забезпечення цього експериментують із складом рідини. Накінець, третя можливість зменшення часу схоплювання полягає в контрольованому зародкоутворенні. Для цього в цементну пасту вводять певні ФК, наприклад, невелику кількість порошку (частинок) ГА.

Таблиця 8.4.1

Шляхи оптимізації реакційної здатності КЦФК

№	Характеристика	Підхід	Дія
1	Швидкість розчинення	1.1. Зміна контактної площі між реагентом і ЗР 1.2. Зміна розчинності в ЗР 1.3. Зміна насичення в ЗР 1.4. Застосування інгібіторів розчинності в ЗР 1.5. Модифікація поверхні реагенту	1.1.1. Зміна тривалості розмелювання 1.1.2. Застосування нано/мікропорошку 1.2.1. Застосування більш/менш розчинного ФК 1.2.2. Зміна рН реакції 1.5.1. Хімічні зміни (попередня реакція) 1.5.2. Фізичні зміни (ямки розчинення)
2	Швидкість зародкоутворення	2.1. Застосування зародків кристалізації 2.2. Зміна насичення реакційним продуктом ЗР 2.3. Застосування інгібіторів зародкоутворення	2.2.1. Зміна насичення 2.2.2. Зміна розчинності кінцевого продукту
3	Швидкість росту	3.1. Зміна насичення реакційним продуктом ЗР 3.2. Застосування інгібіторів зародкоутворення	3.1.1. Зміна насичення (як і 2.2.1) 3.1.2. Зміна розчинності кінцевого продукту (як і 2.2.2)

Примітка: ЗР – змішувальна рідина

Високодисперсний порошок із зазначеним розміром частинок ~ 0.2 мкм не можна отримати традиційним методом розмелювання високотемпературного продукту. Водночас α -ТКФ, β -ТКФ і ТТКФ, які застосовують у цементах, є високотемпературними фазами. У зв'язку з цим для виготовлення необхідного високодисперсного порошку застосовують інші способи, як-от пов'язані з водним осадженням або новими високотемпературними методами. У першому випадку ці ФК є результатом кристалізації аморфного водного осаду [22–24], у другому – осадження із полум'яного синтезу [42] або високочастотно-індукованої плазми [43].

8.4.3. Механічні властивості

КЦФК після заповнення ними кісткових дефектів зазнають комбінованих навантажень згинання, закручування, розтягування та здавлювання. На жаль, робіт із вивчення сумісного впливу зазначених навантажень на біологічну поведінку КЦФК немає. Досліджували переважно зміни окремих механічних характеристик упродовж часу імплантації. Апатитові цементи мають малу ударну в'язкість і малі значення міцності на розтягування (1–10 МПа), проте компресійна міцність може доходити до 100 МПа. Для такого цементу, як приклад, після 12-ти місячної імплантації компресійна міцність зменшувалася, однак все ще була значно більшою (60–70 МПа), аніж у навколишньої губчастої кістки (10 МПа). Брушитові цементи слабші за апатитові. Для них міцність на розтягування може досягати 10 МПа, та компресійна – не більша за 60 МПа. Із тривалістю імплантації міцність брушитового цементу зменшується набагато швидше, аніж апатитового, внаслідок більшої розчинності утвореного БР порівняно з КДГА. Однак після тривалого часу імплантації міцність брушитового цементу починає збільшуватися завдяки вrostанню в цемент новоутвореної кістки [2].

Окрім розчинності кінцевого продукту значний вплив на механічні властивості цементу має пористість. Після схоплювання 40–50 % об'єму більшості цементів займають пори. Їхній діаметр 8–12 мкм занадто малий для інтенсивного вrostання твердої тканини, окрім того, вони не сполучені. Унаслідок остеобласти не можуть проникати углиб цементу, його розчинення відбувається тільки пошарово, що вважають найбільшим недоліком порівняно до кераміки ФК із взаємносполученими парами.

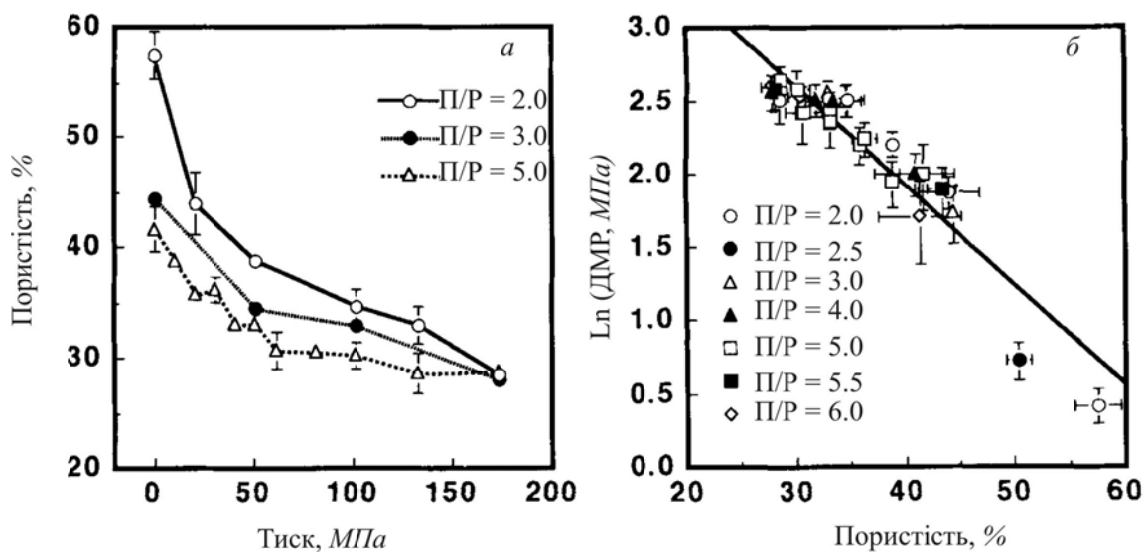


Рис. 8.4.2. Взаємозв'язок між пористістю та тиском пресування – а, а також логарифмом діаметральної міцності на розтягування і пористістю – б таблеток із цементної пасти

Оптимальне співвідношення між пористістю та міцністю встановлювали за різних підходів [2, 9]. Один із перших полягав у аналізі спресованих паст після змішування компонентів і витримки отриманих таблеток за квазіфізіологічних умов [44]. Виявилось, що за навантаження при пресуванні до 173 МПа та різних відношеннях П/Р (2–8) діаметральна міцність на розтягування (ДМР, як характеристика механічних властивостей) не залежала від прикладеного навантаження за значень понад 50 МПа та знаходилася в межах 10–15 МПа. Це добре узгоджувалося з пористістю таблеток (цементу), яка була в межах 30–60 % (рис. 8.4.2 а). Значення ДМР зменшувалося зі збільшенням пористості, а між логарифмом ДМР і пористістю була лінійна обернена залежність (рис. 8.4.2 б).

Ці результати було підтверджено у ґрунтовній роботі [45], в якій лінійну регресію знайдено між логарифмом компресійної міцності та пористістю цементних таблеток за таких же умов (рис. 8.4.3).

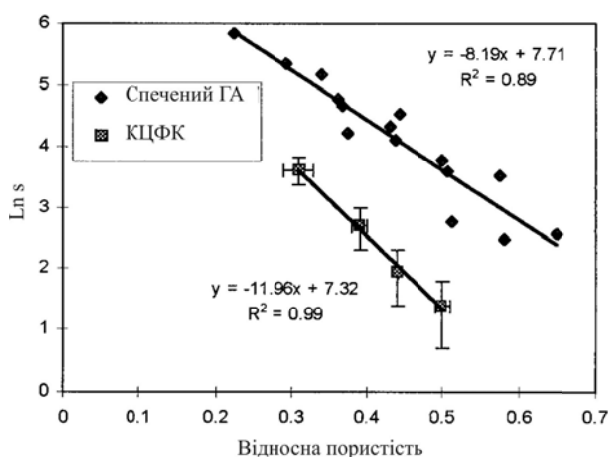


Рис. 8.4.3. Залежність логарифму компресійної міцності від пористості

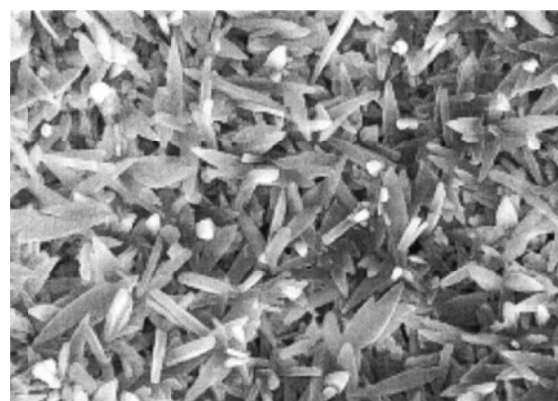


Рис. 8.4.4. Типова мікроструктура затверділого КЦФК. Сплутування кристалів зумовлює механічну жорсткість. Мікропори знаходяться між ними

Для високотемпературної кераміки залежність компресійної міцності S від пористості P відома як [46]

$$S = S_0 \exp(-bP), \quad (8.4.4)$$

в якій b – стала, а S_0 – теоретична міцність. Значення S_0 визначають із перетину ординати ($P = 0$) прямою $\ln S = f(P)$. Використовуючи необхідні дані із [47], для високотемпературної кераміки в [45] знайдено $S_0 \approx 2$ ГПа. Близьке значення $S_0 = 1.8$ ГПа обраховано також для цементних таблеткових паст. Як відзначають автори [45], результат неочікуваний, оскільки в безпористих ($P = 0$) кераміках і цементах взаємодія між кристаликами вельми

різна. У полікристалічній кераміці частинки поєднано завдяки взаємодії з дефектним межовим шаром, а в твердому цементі – внаслідок сплутування частинок (рис. 8.4.4). Вірогідного пояснення немає до цих пір.

Зважаючи на залежність механічних властивостей від багатьох факторів, важко однозначно визначити «якісний ряд» цементів. Так, порівняння найбільш поширених комерційних цементів дає такі функціональні характеристики (компресійну міцність і час схоплювання) [8] – Norian SRS: 33 ± 5 МПа та 8.5 ± 0.5 хв (≈ 50 % пористість), Cementek: 8 ± 2 МПа та 17 ± 1 хв, Biocement D: 83 ± 4 МПа та 6.5 ± 0.5 хв (≈ 40 % пористість), α -BSM: 4 ± 1 МПа та 19 ± 1 хв (≈ 80 % пористість). Звідси випливає, що Biocement D має перевагу, оскільки в нього найбільша компресійна міцність. Однак йому властива найменша пористість. До того ж, окрім компресійних, зсувні та розтягувальні характеристики вельми значні *in vivo*. Накінець, зазначалося, що механічні властивості можуть суттєво змінюватися упродовж часу імплантації цементу.

Пористість зменшується за зменшення відносної кількості рідини, застосованої для реакції (рис. 8.4.2 а, значення для непресованих паст). Однак при цьому погіршуються реологічні властивості, оскільки збільшується в'язкість, що в решті-решт призводить до неплинних паст [48]. У зв'язку з цим мікропористість до якоїсь міри регулюють дисперсністю порошку та відношенням П/Р. Окрім оптимізації мікропористості, в цемент вводять макропори. Для цього застосовують частинки (порогени) із, наприклад, розчинних полімерів, фаз, піноутворюючих агентів тощо. Пористість є однією з важливих якостей цементу, оскільки у випадку її відсутності нова кістка в об'ємі цементу може рости тільки за умови його одночасного розчинення. Водночас у зв'язку з погіршенням механічних властивостей, спричинених пористістю, виникає потреба зміцнення цементу.

8.4.4. АФК-цементи

Останнім часом особливу увагу надають цementsам, в яких застосовано АФК [49]. Високі реакційна здатність у водних середовищах і швидкість перетворення у КДГА презентує АФК вельми придатним порошковим компонентом для цементів. Активно досліджуються різновиди АФК-цементів із ДКФД ($\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$), безводним ДКФА (CaHPO_4) та іншими ФК.

Цементи на основі АФК–ДКФД. Досліджені досить ґрунтовно, що призвело до розроблення комерційного цементу під торгівельною маркою Biobon[®] (α -BSM[®]). В ньому порошок складається з суміші аморфного ТКФ (АТКФ, АФК) і ДКФД, який змішують із водним розчином певного складу за співвідношення П/Р = 0.8 мл/г. Утворена паста схоплюється менше, ніж за 20 хв при 37 °С із формуванням нанокристалічного КДГА.

Схоплювання є результатом гідролізу АФК, що підтверджено даними ІЧ-спектрометричного та рентгендифрактометричного аналізів (рис. 8.4.5 і 8.4.6) [49]. ДКФД гідролізується значно повільніше (декілька днів, рис. 8.4.5 і 8.4.7). Вважають, що цей компонент відіграє роль зародків і/чи формуючої (епітаксiальної) підкладки для кристалізації КДГА [50].

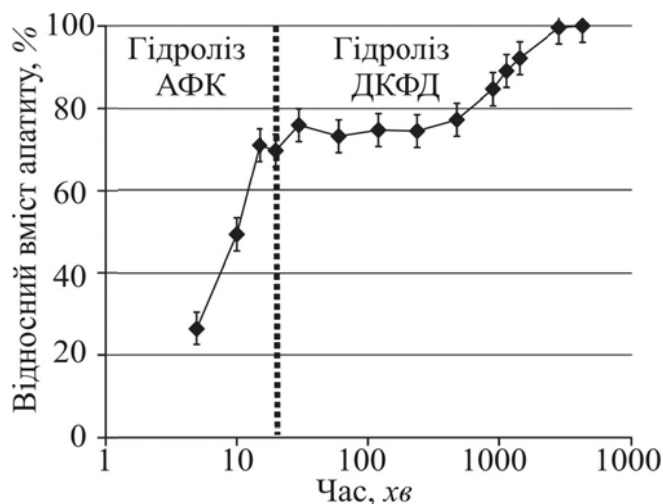


Рис. 8.4.5. Кінетика конверсії суміші АФК і ДКФД в апатит

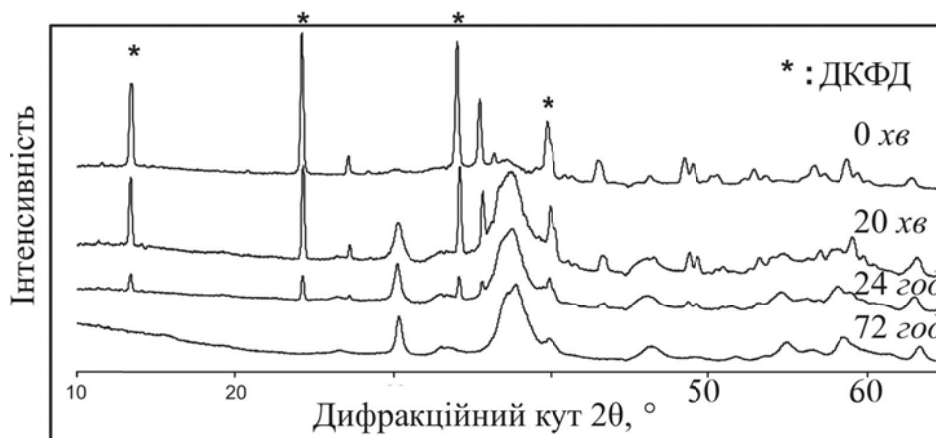


Рис. 8.4.6. Структурні перетворення у процесі гідролізу порошкових компонентів

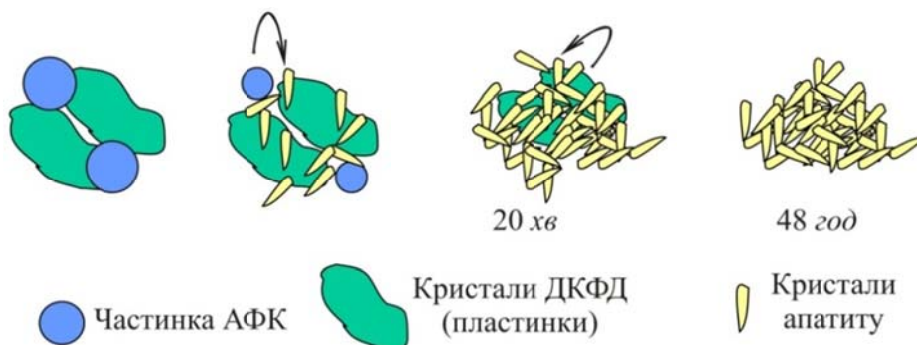


Рис. 8.4.7. Схема перетворень під час схоплювання цементу

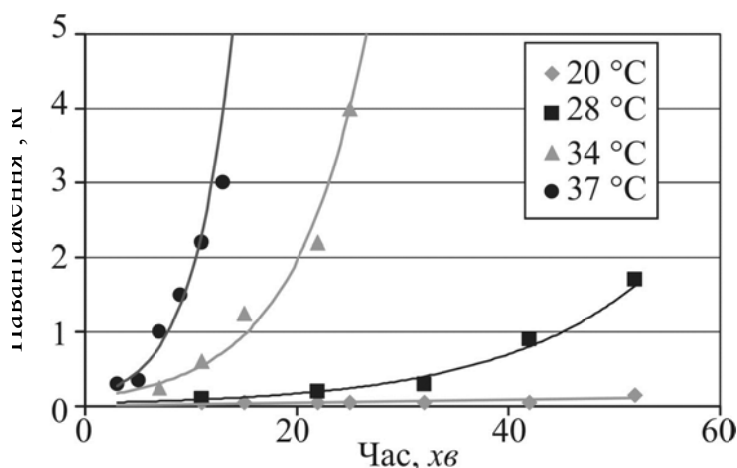


Рис. 8.4.8. Температурна залежність процесу цементування

Вельми важливою є висока чутливість процесу схоплювання та твердіння до температури. Цементна паста не твердне за кімнатної температури, для початку та оптимального розвитку процесу схоплювання необхідна температура тіла. Це відображає рис. 8.4.8 через зміну навантаження на голку (діаметром 1 мм) для проникнення на певну глибину (2 мм) в цементну пасту після замішування залежно від її температури [51].

За задовільних характеристик схоплювання міцнісні характеристики цементу АФК–ДКФД виявилися вельми слабкими (наприклад, компресійна міцність σ_K менша за 3 МПа). Роботи зі зміцнення переважно полягали у легуванні паст розчинними полімерами та диспергуванні вихідних порошків. У першому випадку досягнуто збільшення міцності у 8 разів [49]. Інший шлях був більш ефективним. Розмелювання суміші вихідних порошків упродовж 10 год призводило, окрім кількарразового зменшення часу схоплювання, до помітного збільшення $\sigma_K = 50$ МПа [52]. Однак, незважаючи на зазначені окремі покращення, механічні властивості цементів не зараховують до оптимальних.

Цементи АФК–ДКФА та інші комбінації АФК і ФК. В одному з кращих цементів порошковий компонент складався з АФК і ДКФА (50%), а також ЧКФК – частково кристалізованого АТКФ (решта). Виявилось, що відношення ЧКФК/АФК визначає кристалічність і розчинність затверділого продукту. Вважають, що частинки ЧКФК (як і ДКФД у цементах АФК–ДКФД) відіграють роль центрів зародкоутворення та подальшого росту кристалів КДГА. Унаслідок збільшення зазначеного співвідношення призводило до скорочення часу схоплювання [53].

З інших комбінацій АФК і ФК відзначають такі [49]. Порошковий реагент із суміші АФК і β -ТКФ готували шляхом тривалого розмелювання (десятки годин) β -ТКФ у спирті, що призводило до переходу його частини в аморфний ТКФ (АТКФ). Пояснюють це тим, що після деякого часу розмелювання розміри частинок кристалічного порошку β -ТКФ перестають

зменшуватися, у них накопичуються дефекти, і вони перетворюються в АТКФ. Для цементу з порошкових сумішей β -ТКФ/ АТФК і натрій-гідрофосфатного розчину час схоплювання зменшувався до 5 хв.

Досліджували також цементи з порошкових сумішей α - та β -ТКФ і АТФК різної дисперсності. За зменшення частинок АТФК до нанокристалічних розмірів 25–60 нм час схоплювання зменшувався втричі (до 12 хв) порівняно до властивого мікрочастинкам.

Виявилось також, що значно впливають на характеристики цементу іони заміщення. Так, аніонне заміщення іонами фтору призводило до скорочення часу схоплювання та деякого покращення механічних властивостей. (Детальніше про вплив сторонніх іонів – у розділі 6.3.1.)

Як про це свідчать приклади вищерозглянутих досліджень, зміни комбінацій і характеристик (переважно порошкових) компонентів значно впливали на кінетику процесу цементації, проте слабо – на механічні властивості, що залишалися неоптимальними.

8.4.5. Зміцнені цементи

Основне покращення механічних властивостей цементів відбувалося шляхом введення в них різноманітних наповнювачів, зміцнюючих добавок, волокон, вусів тощо. Результати не завжди були однозначними. Так, введення наповнювачів водночас призводило до зменшення пористості, негативні наслідки якого розглянуто вище. Легуючі речовини нерідко призводили до зменшення пружного модуля, збільшення пластичності, непередбачуваних змін у кінетиці гідролізу, а значить – біоактивності. Відносно кращими були результати введення волокон. Довгі вуглецеві волокна збільшували міцність і роботу руйнування, поліпропіленові та нейлонові – ударну в'язкість і міцність на розтягування. Добавки читозану не тільки зміцнювали цемент, але й активізували схоплювання та зменшували його вимивання. Частилки TiO_2 , силікатів кальцію та колагену також значно зміцнювали цементи.

Загалом виконано чимало робіт із дослідження впливу на функціональні (включно з механічними) властивості цементів типу, довжини (форми), об'ємної фракції та інших характеристик волокнистих зміцнювачів [2, 8–10].

Серед властивостей зміцнених цементів однією з ключових є характер впливу зміцнювачів на процеси кісткоутворення у процесі їхнього звільнення від навколишньої матриці. Як зазначалося щодо такого процесу в кераміках ФК (розділ 4.2), визначальною тут є біоресорбція зміцнювача. Показники міцності цементу визначаються на початковій стадії його застосування. Із плином часу імплантації, зміцнювачі розчиняються, а утворені переважно сполучені пори та канали сприяють проростанню нової тканини.

Із цементів з розчинними зміцнювачами особливу увагу надано таким, які після твердіння склалися виключно з ФК. Одним із перших тут було дослідження брушитового цементу з гранулами β -ТКФ як наповнювачами [54]. За фізіологічних рН, розчинність ДКФД *in vivo* приблизно в 8 разів більша від такої для β -ТКФ. Унаслідок замість ДКФД формувалася нова кістка, а гранули β -ТКФ грали роль направляючої структури (свого роду обернений каркасний ефект). Як зазначалося, останнім часом увагу дослідників привернули суміші порошків α -ТКФ або АФК із іншими ФК. Вважається, що вони здатні утворювати пористі цементи після схоплювання завдяки домінуючому розчиненню АФК або α -ТКФ. Одна з сумішей такого типу складалася з 45 мас.% α -ТКФ, 5 мас.% МКФМ і АФК із частинками поблизу 15 $\mu\text{м}$ і 30 мас.% і гранул БФК розмірами в межах 80–200 $\mu\text{м}$ як наповнювачів [55].

Низка цементів ґрунтувалися на сумішах, в яких як зміцнювачі застосували волокна та вуса [56–59].

Зупинимося дещо докладніше на роботі, в якій зміцнювачем були вуси ГА [59], оскільки ця сполука є основною біоapatиту. Порошок КЦФК складався з двох компонентів – ТТКФ та ДКФА. В нього вводили вуси ГА (довжина 60 $\mu\text{м}$, форм-фактор 10) із об'ємним вмістом від 10 до 40 %. Для порівняння, в один із порошків вводили як зміцнювач порошок ГА (середній розмір зерна біля 9 $\mu\text{м}$, питома поверхня 8.5 $\text{м}^2/\text{г}$). Розчинник – слабкий водний розчин (1 мас.%) суміші $\text{Na}_2\text{HPO}_4/\text{NaH}_2\text{PO}_4$; час схоплювання 5 хв. Після формування цементу вимірювали його згинальну міцність B_v (як більш чутливу до зміни складу, аніж компресійна) та роботу руйнування W_p . Значення B_v , як і W_p , збільшувалися щодо значень для суміші без зміцнювачів і досягали найбільших для вмісту вусів 30 % (табл. 8.4.2). Ці значення 7.4 МПа та 102 Дж/м² відповідно на 60 і 122 % перевищували властиві порошкам без вусів.

Таблиця 8.4.2

Механічні властивості зміцнених КЦФК

Зразок	Склад	Згинальна міцність (МПа)	Робота руйнування W_p (Дж/м ²)
КЦФК	Вихідна цементна матриця	4.7 ±1.5	46.0 ±24.6
КЦФК – В10	+ 10% вусів ГА	5.4 ±1.2	56.8 ±23.5
КЦФК – В20	+ 20% вусів ГА	5.8 ±1.3	66.5 ±30.9
КЦФК – В30	+ 30% вусів ГА	7.4 ±1.5	101.6 ±37.9
КЦФК – В40	+ 40% вусів ГА	6.6 ±1.2	75.6 ±24.0
КЦФК – В30	+ порошок ГА (із питомою поверхнею, рівною для вусів у КЦФК – В30)	5.4 ±1.9	57.5 ±21.1

Дослідження механізму зміцнення показало, що він пов'язаний переважно з розсіюванням енергії у процесі витягування вусів (розділ 4.2.1).

8.4.6. Перспективи розвитку КЦФК

У 2000-му році провідні фахівці в галузі кісткових цементів писали, що, хоча всього декілька КЦФК доступні комерційно, очікується вихід на ринок нових брушитових і апатитових цементів. Необхідно, щоб, окрім відомих переваг над керамічними ФК, вони ґрунтувалися на однокомпонентних порошках (цементи на однофазних порошках) і були придатними до інжектування та доставляння ліків, а після твердіння – макропористими та достатньої міцності [8]. У зв'язку з зазначеними вимогами, торкнемося питань, пов'язаних із тенденціями розвитку цементів упродовж останніх років [49, 60, 61].

1. Новим підходом у розробці цементів є заміна розчинника компонентом, який перетворює порошок у пасту, яка зберігається, а при потребі – інjektується в кістковий дефект. Схоплювання та твердіння введеної пасти відбувається внаслідок реакції з тілесною рідиною з перетворенням пасти в КДГА. Такі матеріали часом називають «попередньо-замішаними КЦФК».

2. Цементи на однофазних порошках почали інтенсивно досліджувати після успішної апробації АФК і α -ТКФ (високотемпературного та метастабільного поліморфів) як порошкових компонентів. Із ними й надалі пов'язують розвиток КЦФК із швидким схоплюванням.

3. Проблему макропористості зазвичай вирішували шляхом уведення розчинних частинок, волокон і вусів у цементи. Для формування сполучених макропор у цементи як порогени запропоновано вводити гідрофобні речовини (масла, олії тощо) або високоактивні частинки, реакція яких призводить до інтенсивного бульбашкоутворення, а внаслідок – до затверділих цементів із сполученими порами.

4. Окрім макропористості, якість цементу визначає міцність. Матеріали різних природи та форм застосовували як зміцнювачі, однак із помірним успіхом. До перспективних розробок зараховують шаруватий цемент, який після твердіння складався з комбінації високопористих шарів для вrostання новоутвореної кістки зі зміцненим волокном для надання цементу початкової міцності.

Загалом просування у вирішенні проблеми «макропористість–міцність» КЦФК пов'язують із подальшим дослідженням різноманітних комбінацій пороген–зміцнювач.

5. Керамічні ФК (блоки, стрижні, гранули тощо) виготовляють спіканням. У зв'язку з розвитком цементів виникла можливість синтезувати тверді (консолідовані) матеріали з низькотемпературними фазами, присутність яких у кераміці є неможливою у зв'язку з їхнім термічним розкладом. Це значно розширює функціональні властивості біоматеріалів на основі ФК.

6. Вельми перспективним напрямом модифікації цементів вважають їхню цільову функціоналізацію шляхом уведення різноманітних гормонів, факторів росту, ліків, біоорганічних компонентів, а також живих клітин і біологічних частинок. Тут критичним є збереження їхніх функціональних властивостей у зв'язку із несприятливим для цього оточенням (значення рН, висока іонна сила, ущільненість середовища тощо). Однак це вже питання інших наук.

Література до підрозділу 8.4

- [1] Brown W.E., Chow L.C. A new calcium phosphate setting cement. *J.Dent. Res.* 1983; 62:672.
- [2] Dorozhkin S.V. Calcium orthophosphate cements for biomedical application. *J.Mater. Sci.* 2008; 43:3028–57.
- [3] Le Geros R.Z., Chohayeb A., Shulman A. Apatitic calcium phosphates: possible dental restorative materials. *J.Dent. Res.* 1982; 61:343–7.
- [4] Brown W.E., Chow L.C. Dental restorative cement pastes. US. Patent № 4518430, May 21, 1985.
- [5] Monma H., Kanazawa T. The hydration of α -tricalcium phosphate. *Yogyo Kyokai Shi.* 1976;84:209–13.
- [6] Lamaitre J., Mirtchi A.A., Mortier A. Calcium phosphate cements for medical use: state of the art and perspectives of development. *Silic. Ind.* 1987; 9–10:141–6.
- [7] Dorozhkin S.V. Calcium Orthophosphate cements and concretes. *Materials* 2009; 2:221–91.
- [8] Bohner M. Calcium orthophosphates in medicine: from ceramics to calcium phosphate cements. *Injure* 2000; 31(4): SD37–SD47.
- [9] Dorozhkin S.V. Self-setting calcium orthophosphate formulations: Cements, concretes, pastes and putties. *Int. J.Mater. Chem.* 2011; 1:1–48.
- [10] Bohner M. Reactivity of calcium phosphate cements. *J.Mater. Chem.* 2007; 17:3980–6.
- [11] Ishikawa K., Takagi S., Chow L.C., Ishikawa Y. Properties and mechanism of fast-setting calcium phosphate cements. *J.Mater.Sci.Mater.Med.* 1995; 6:528–33.
- [12] Ginebra M.P., Fernandes E., Driessens F.C.M. and Planell J.A. Modeling of the hydrolysis of α -tricalcium phosphate. *J. Am.Ceram.Soc.* 1999; 82:2808–12.
- [13] Fernandez E., Vlad M.D., Gel M.M., Lopez J., Torres R., Cauich J.V. and Bohner M. Modulation of porosity in apatitic cements by the use of alpha-tricalcium phosphate–calcium sulphatedihydrate mixtures. *Biomaterials* 2005; 26:3395–404.
- [14] Hofmann M.P., Young A.M., Gbureck U., Nazhat S.N. and Barralet J.E. FTIR-monitoring of a fast setting brushite bone cement: Effect of intermediate phases. *J.Mater.Chem.* 2006; 16:3199–206.
- [15] Grover L., Gbureck U., Young A.M., Wright A.J., Barralet J. Temperature dependent setting kinetics and mechanical properties of β -TCP–pyrophosphoric acid bone cement *J.Mater.Chem.* 2005; 15:4955–62.
- [16] Brown P.W., Hocker N., Hoyles S. Variations in solution chemistry during low-temperature formation of hydroxyapatite. *J.Am. Ceram Soc.* 1991; 74:1848–54.

- [17] TenHuisen K.S., Brown P.W. Effects of magnesium on the formation of calcium-deficient hydroxyapatite from $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ and $\text{Ca}_4(\text{PO}_4)_2\text{O}$. *J. Biomed. Mater. Res.* 1997;36:306–14.
- [18] Bohner M., Malsy A.K., Camire C.L., Gbureck U. Combining Particle Size Distribution and Isothermal Calorimetry Data to Determine the Reaction Kinetics of α -Tricalcium Phosphate-Water Mixtures. *Acta Biomater.* 2006; 2:343–8.
- [19] Gbureck U., Grolms O., Barralet J.E., Grover L.M., Thull R. Mechanical activation and cement formation of β -tricalcium phosphate. *Biomaterials* 2003; 24:4123–31.
- [20] Camire C.L., Gbureck U., Hirsiger W., Bohner M. Correlating crystallinity and reactivity in an α -tricalcium phosphate. *Biomaterials* 2005; 26:2787–94.
- [21] Brunner T., Bohner M., Dora C., Gerber C., Stark W.J. Comparison of amorphous TCP nanoparticles to micro-sized α -TCP as starting materials for calcium phosphate cements. *J. Biomed. Mater. Res. B.: Applied Biomaterials*, 2007; 83(2): 400–7.
- [22] Tofighi A., Mounic S., Chakravarthy P., Rey C., Lee D. Setting reactions involved in injectable cements based on amorphous calcium phosphate. *Key Eng. Mater.* 2001; 192–195:769–72.
- [23] Lilley K.J., Gbureck U., Wright A.J., Farrar D.F., Barralet J.E. Cement from nanocrystalline hydroxyapatite: Effect of calcium phosphate ratio. *J. Mater. Sci.: Mater. Med.* 2005; 16:1185–90.
- [24] Barralet J.E., Lilley K.J., Grover L.M., Farrar D.F., Ansell C., Gbureck U. Cements from nanocrystalline hydroxyapatite. *J. Mater. Sci.: Mater. Med.* 2004; 15:407–11.
- [25] Bohner M., Lemaitre J., Ring T.A. Kinetics of dissolution of β -tricalcium phosphate. *J. Colloid Interface Sci.* 1997; 190:37–48.
- [26] Fulmer M.T., Brown P.W. Effects of Na_2HPO_4 and NaH_2PO_4 on hydroxyapatite formation. *J. Biomed. Mater. Res.* 1993; 27:1095–1102.
- [27] Tang R.K., Wu W.J., Haas M., Nancollas G.H. Kinetics of dissolution of beta-tricalcium phosphate. *Langmuir* 2001; 17:3480–5.
- [28] Fleish H., Russell R.G., Francis M.D. Diphosphonates Inhibit Hydroxyapatite Dissolution in Vitro and Bone Resorption in Tissue Culture and in Vivo. *Science* 1969; 165:1262–4.
- [29] Christoffersen J., Christoffersen M.R. Kinetics of dissolution of calcium hydroxyapatite: IV. The effect of some biologically important inhibitors. *J. Cryst. Growth* 1981; 53:42–5.
- [30] Tang R., Nancollas G.H., Orme C.A. *J. Am. Chem. Soc.* 2001; 123:5437–43.
- [31] Bohner M., Brunner T.J., Doebelin N., Tang R., Stark W.J. Effect of thermal treatments on the reactivity of nanosized tricalcium phosphate powders. *J. Mater. Chem.* 2008; 18:4460–67.
- [32] Fulmer M., Ross J., Constantz B. PCT Appl. № WO 95/03369, 1995.
- [33] Durucan C., Brown P.W. Reactivity of alpha-tricalcium phosphate. *J. Mater. Sci.* 1999; 37:963–9.
- [34] Bohner M., Lemaitre J., Van Landuyt P., Zambelli P.Y., Merkle H.P., Gander B. Gentamicin-loaded hydraulic calcium phosphate bone cement as antibiotic delivery system. *J. Pharm. Sci.* 1997;86:565–72.
- [35] Tang R., Darragh M., Orme C.A., Guan X., Hoyer J.R., Nancollas G.H. Control of biomineralization dynamics by interfacial energies. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2005; 44:3698–702.
- [36] Martin R.T., Brown P.W. The effects of magnesium on hydroxyapatite formation in vitro from CaHPO_4 and $\text{Ca}_4(\text{PO}_4)_2\text{O}$ at 37.4 °C. *Calcif. Tissue Int.* 1997;60:538–46.

- [37] Bohner M., Lemaitre J., Ring T.A. Effects of Sulfate, Pyrophosphate, and Citrate Ions on the Physicochemical Properties of Cements Made of β -Tricalcium Phosphate-Phosphoric Acid-Water Mixtures. *J. Am. Ceram. Soc.* 1996;79:1427–34.
- [38] Bohner M., Merkle H.P., Van Landuyt P., Trophardy G., Lemaitre J. Effect of several additives and their admixtures on the physicochemical properties of a calcium phosphate cement. *J. Mater. Sci.: Mater. Med.* 2000;11:111–6.
- [39] Campbell A.A., LoRe M., Nancollas G.H. The influence of carbonate and magnesium ions on the growth of hydroxyapatite, carbonated apatite and human powdered enamel. *Colloids Surf.* 1991; 54:25–31.
- [40] Fernandez E., Gil F.G., Best S.M., Ginebra M.P., Driessens F.C., Planell J.A. Calcium phosphate bone cements for clinical applications. Part I: Solution Chemistry. *J. Biomed. Mater. Res.* 1998;41:560–7.
- [41] Miyamoto Y., Ishikawa K., Fukao H., Sawada M., Nagayama M., Kon M., Asaoka K. In vivo setting behaviour of fast-setting calcium phosphate cement. *Biomaterials* 1995; 16:855–60.
- [42] Loher S., Stark W.J., Maciejewski M. et al. Fluoro-apatite and calcium phosphate nanoparticles by flame synthesis. *Chem. Mater.* 2005;17:36–42.
- [43] Xu J.L., Khor K.A., Gu Y.W., Kumar R., Cheang P. Radio frequency (rf) plasma spheroidized HA powders: powder characterization and spark plasma sintering behavior. *Biomaterials* 2005; 26:2197–207.
- [44] Ishikawa K., Asaoka K. Estimation of ideal strength and critical porosity of calcium phosphate cement. *J. Biomed. Mater. Res.* 1995; 29:1537–43.
- [45] Barralet J.E., Gaunt T., Wright A.J., Gibson I.R., Knowles J.C. Effect of porosity reduction by compaction on compressive strength and microstructure of calcium phosphate cement. *J. Biomed. Mater. Res. Part B: Appl. Biomater.* 2002; 63:1–9.
- [46] Ryshkewitch E. Compression strength of porous sintered alumina and zirconia. *J. Am. Ceram. Soc.* 1953; 36:35–8.
- [47] Le Huec J.C., Schaeffer T., Clement D., Faber J., LeRubbier A. Influence of porosity on the mechanical resistance of hydroxyapatite ceramics under compressive stress. *Biomaterials* 1995; 16:113–8.
- [48] Wang X., Ye J., Wang H. Effects of additives on the rheological properties and injectability of a calcium phosphate bone substitute material. *J. Biomed. Mater. Res. Part B: Appl. Biomater.* 2006; 78B:259–64.
- [49] Combes C., Rey C. Amorphous calcium phosphates: Synthesis, properties and uses in biomaterials. *Acta Biomater.* 2010; 6(9):3362–78.
- [50] Francis M.D., Webb N.C. Hydroxyapatite formation from a hydrated calcium monohydrogen phosphate precursor. *Calcif. Tissue Int.* 1971; 6:335–42.
- [51] Banu M., Ranz X., Somrani S., Tofighi A., Combes C., Rey C. Amorphous calcium phosphate and biomimetic materials. In: Ravaglioli A., Krajewski A. editors. *Proceedings 7th cells ceramics and tissues*. ISTE-CNR Faenza, Tipo-Litografia Fabbri (Modigliana), 13–15 June 2001. P.161–8.
- [52] Tofighi A., Palazzolo R. Calcium phosphate bone cement preparation using mechano-chemical process. *Key Eng. Mater.* 2005; 284–286:101–4.
- [53] Wang X., Ye J., Wang Y., Wu X., Bai B. Control of crystallinity of hydrated products in a calcium phosphate bone cement. *J. Biomed. Mater. Res. A.* 2007; 81:781–90.
- [54] Lemaitre J., Munting E., Mirtchi A.A. Setting, hardening and resorption of calcium phosphate hydraulic cements. *Rev. Stomatol. Chir. Maxillofac.* 1992;93:163–5.

[55] Julien M., Khairoun I., Le Geros R. etc. Physico-chemical–mechanical and in vitro biological properties of calcium phosphate cements with doped amorphous calcium phosphates. *Biomaterials* 2007;28:956–65.

[56] Xu H.H.K., Eichmuller F.C., Giuseppetti A.A. Reinforcement of a self-setting calcium phosphate cement with different fibers. *J. Biomed. Mater. Res.* 2000; 52:107–14.

[57] Xu H.H.K., Eichmuller F.C., Berndt P.R. Effects of fiber length and volume fraction on the reinforcement of calcium phosphate cement. *J. Mater.Sci.:Mater. Med.* 2001; 12:57–65.

[58] Xu H.H.K., Quinn J.B., Takagi Sh., Chow L.C., Eichmuller F.C. Strong and macroporous calcium phosphate cement: Effects of porosity and fiber reinforcement on mechanical properties. *J. Biomed. Mater. Res.* 2001; 57:457–66.

[59] Müller F.A., Gbureck U., Kasuga T., Mizutani Y., Barralet J.E., Lohbaner U. Whisker-reinforced calcium phosphate cements. *J.Am.Ceram. Soc.* 2007;90(11) 3694–7.

[60] Dorozhkin S.V. Self-setting calcium orthophosphate formulations. *J. Funct. Biomater.* 2013; 4:209–311.

[61] Habraken W., Habibovic P., Epple M., Bohner M. Calcium phosphate in biomedical applications: materials for the future? *Mater. Today*, 2016; 19(2): 69–87.

8.5. Наночастинки на основі ГА

8.5.1. Структура наночастинок

Хоча досліджували характеристики частинок низки ФК, проте вважають, що ґрунтовні дані є тільки про наночастинки ГА [1] (нагадаємо: $1 \text{ нм} = 10^{-7} \text{ см} = 10 \text{ \AA}$). Частинок ГА вивчали ще з початку 50-х років передусім як адсорбенти для хроматографії [2, 3]. На ті часи основною була проблема поверхневого стану частинок і його зміна з метою отримання оптимальних адсорбційних характеристик. Для цього частинки піддавали дегазації та переважно відпалювали. Із розвитком досліджень біомінералізації актуальними стали питання початкових стадій осадження, складу, структури та формування наночастинок ФК, передусім ГА, як синтетичної моделі утворення біоapatиту. Природно, що об'єктом уваги були частинки, які не піддавали термічній обробці (окрім сушіння), а перевагу надавали неруйнівним методам досліджень, як-от рентгенівській дифрактометрії, твердофазному ядерному магнітному резонансу (ЯМР), ІЧ-спектрометрії та рентгенівській абсорбційній спектрометрії (РАС), електронній мікроскопії надвисокої роздільної здатності (ЕМНРЗ).

Із середини 1960-х років, коли розпочалися всебічні дослідження кінетики та механізмів утворення апатитових ФК, вважали, що першим осадом водного синтезу є аморфний фосфат кальцію, АФК, який із плином реакції перетворюється в апатит. Пропонували різні механізми цього процесу, однак вихідним продуктом (попередником) завжди був АФК. Під час цього переважно ґрунтувалися на результатах рентгендіфрактометричних досліджень ФК на початковій стадії синтезу (розділ 2).

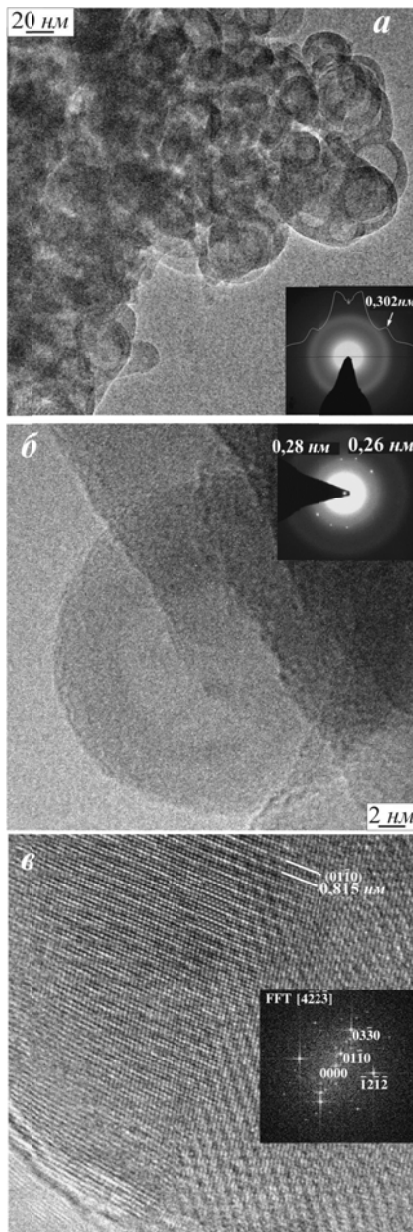


Рис. 8.5.1. Мікроскопічні та дифракційні картини при діаметрі електронного пучка 0.8 мкм – а та 5 нм – б,в. Фур'є трансформант ФТ (FFT) і теоретичне моделювання структури M2 для товщини кристала 0.8 нм – в

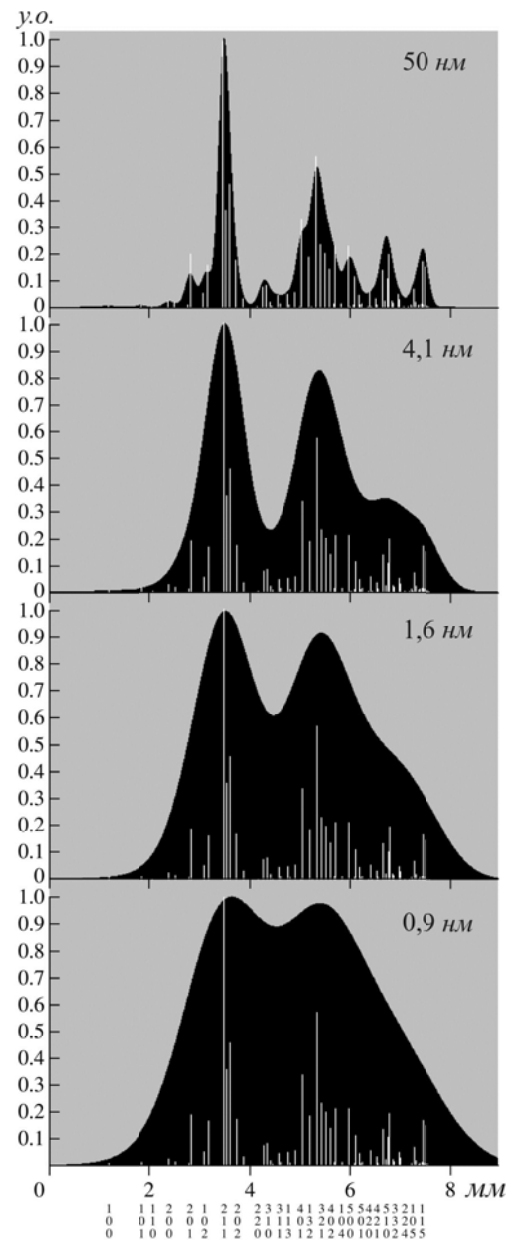


Рис. 8.5.2. Моделювання розширення та перекривання дифракційних максимумів за зменшення середнього розміру кристалів від 50 нм до 0.9 нм

Питання ускладнилося приблизно у 2000-х роках, коли початкові стадії синтезу стали досліджувати методами ЕМНРЗ і комп'ютерного оброблення зображень. Як і в попередніх роботах із застосуванням ЕМ, частинки на початковій стадії осадження виявилися округлими без характерних морфологічних ознак кристалічності та давали мікродифракційну картину з гало, що відповідало міжплощинній віддалі $d = 0.302$ нм (рис. 8.5.1 а). Однак характер дифракційної картини залежав від режиму зйомки. Мікроснімок із гало одержували тоді, коли діаметр електронного

пучка на зразку був, як зазвичай, поблизу 1 $\mu\text{м}$. Якщо ж його екстремально зменшували до 5 нм , то ділянки зразка в межах попередньої давали «наноелектронограми» з чіткими дифракційними плямами від монокристала (рис. 8.5.1 б). А картина ЕМНРЗ переконливо виявляла атомні площини та разом з її обробленням (наприклад, Фур'є трансформант ФТ (FFT) і моделювання M2 для товщини кристала 0.8 нм) свідчили про кристалічну будову мовби аморфної наночастинки (рис. 8.5.1 в) [4–6].

Автори [6] пояснили причину появи гало на раніше відомих дифракційних картинах від нанокристалів ГА. Сильні дифракційні максимуми від площин (0002), (21 $\bar{3}$ 1) і (02 $\bar{2}$ 2) розташовані під близькими дифракційними кутами 2θ . Зі зменшенням розмірів кристалів до наноінтервалу максимуми розширюються, перекриваються та дають дифузне гало з уявною міжплощинною віддаллю $d = 0.3 \text{ нм}$, яка приблизно дорівнює середньому значенню міжплощинних віддалей зазначених площин. Інша група дещо слабших відбивань 2 $\bar{4}$ 22, 3 $\bar{2}$ $\bar{1}$ 3 і 0004 за уширення максимумів перетворюється у друге менш інтенсивне гало за більших кутів 2θ (воно також помітне на мікроелектронограмі рис. 8.5.1 а). Моделювання розширення максимумів ГА з утворенням першого сильного гало за зменшення розмірів кристалів показано на рис. 8.5.2, а реальні картини електронної та рентгенівської дифракції – на рис. 8.5.1 а та 8.5.3 відповідно.

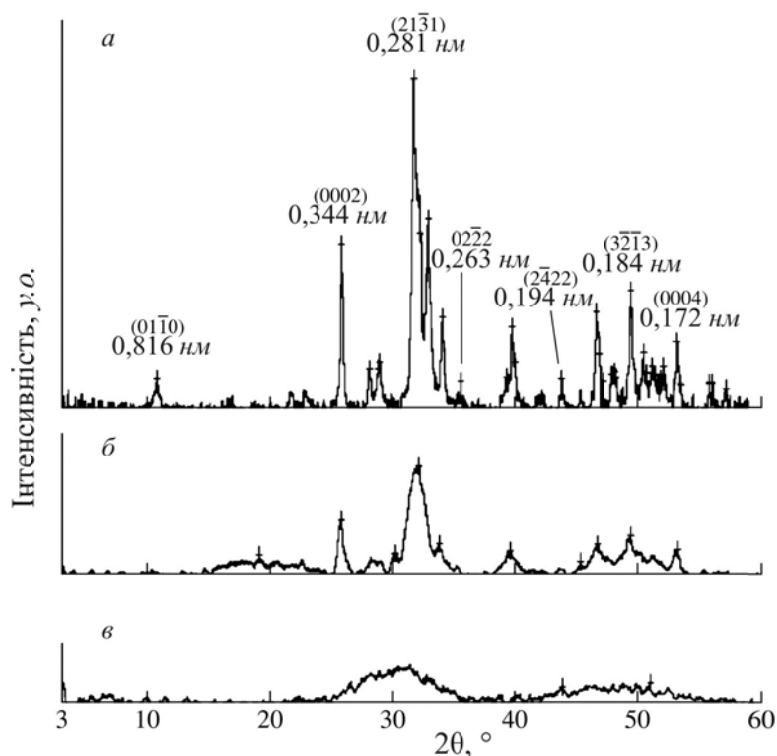


Рис. 8.5.3. Зміна рентгенівських дифрактограм за зменшення розмірів кристалів: мікрочастинки завдовжки до 0.5 $\mu\text{м}$ – а, 0.1–0.2 $\mu\text{м}$ – б та округлі наночастинки діаметром менше за 50 нм – в

Процес електронномікроскопічного просвічування може впливати на результат. Так, якщо рентгенівська дифрактометрія показує у зразку спеченого висококристалічного ФК переважно ГА, то мікродифракція в ЕМ виявляє значний вміст α -ТКФ. Це пов'язують із перетворенням ГА в α -ТКФ під дією електронного пучка [7]. У випадку ізольованих нанокристалів, які виділено з розчину на початковій стадії синтезу, дифракційно-аморфний шар, яким частинка оточена, збільшується з тривалістю спостереження (рис. 8.5.4) [8]. Незважаючи на ці дані, малоімовірно, що кристалічний стан наночастинок у роботах [4–6] був наслідком дії електронного пучка. В них підкреслюється, що результати не залежали від тривалості зйомки, а інтенсивність нанопучка (5 нм) була найменш можливою. До цього додамо, що радіаційно(електронно)-стимульовані твердофазні реакції призводили б до розкладу ФК [7, 8], а не до його кристалізації в апатит, як у [4–6].

Переглядали також результати про будову та склад частинок на дещо пізніших стадіях водного синтезу. Хоча дифракційна картина від них (осаду) складалася з розширених і часто перекритих відбивань, більшість сильних максимумів знаходилася при характерних для ГА (як-от на рис. 7.6 а).

Грунтуючись на такій дифрактограмі, вважали, що осад складається з нанокристалів апатиту. ЯМР дослідження ввели уточнення у склад і структуру осаду [9, 10]. Зокрема, було показано [10], що типова частинка є пластинкою нестехіометричного ГА ($\text{Ca/P} = 1.51$) з кристалічним ядром (завширшки 10 нм, завдовжки 30–50 нм), яке покрите тонким аморфним шаром (≈ 1 нм), утвореним переважно з молекул ФК, води та домішкових іонів HPO_4^{2-} і CO_3^{2-} .

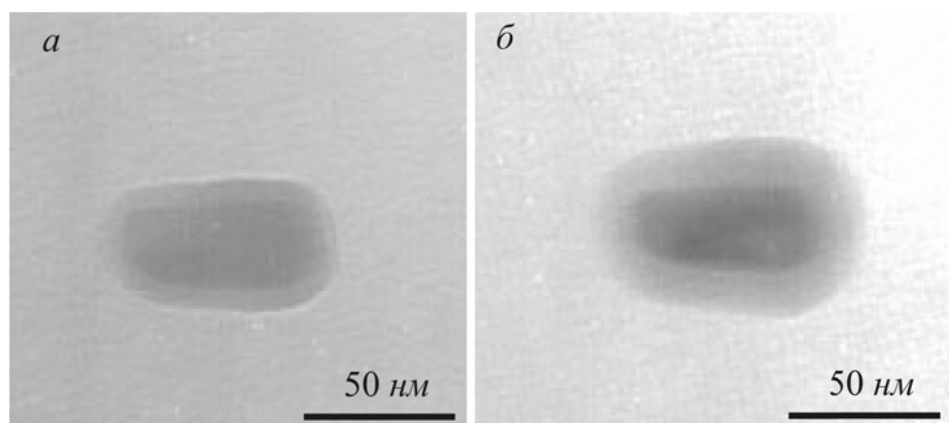


Рис. 8.5.4. Електронно-мікроскопічні зображення наночастинки ФК після дії електронного пучка тривалістю: 0 хв – а, 3 хв – б

Дані ЯМР [9, 10] добре узгоджуються з отриманими методом ЕМНРЗ [11] для частинок, яким відповідає дифрактограма як на рис. 7.6 а. Ці ре-

зультати детально розглянуто в розділі 7.1.1 про особливості кристалічності осадів за різних умов дозрівання. Тому нагадаємо тільки основний висновок роботи [11]. Зразки за дифрактограми типу на рис. 7.6 *a* є нанокристалічними з двомодальним розподілом за розмірами внутрішньо-впорядкованих ділянок, які хаотично розташовані одна до іншої. Більші за розмірами дають дифракційні максимуми, а менші – картини розсіювання як ССЧ (рис. 7.6 *a–в* і 7.8 *a*).

У роботі [11] доходять також оригінального загального висновку, що за «кристалічності», яка прямує до нуля, між моделями нанокристалічного та склоподібного (аморфного) стану зникає відмінність. Якщо розмір когерентно-розсіючої ділянки стає меншим за 1 нм, то нанокристалічний стан можна вважати склоподібним, у якому зберігається тільки ближній порядок (на віддалях до 0.5–0.6 нм).

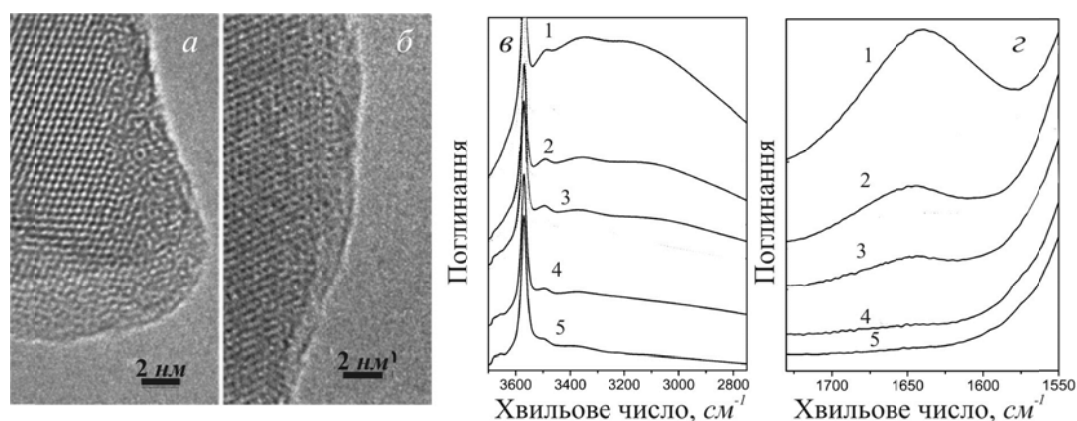


Рис. 8.5.5. Приповерхневі ділянки наночастинок ГА після висушування – *a, б* та відпалювання (120 хв) – *в, з* при 50 (електронним пучком) – 1, 100 – 2, 130 – 3, 200 – 4 та 300 °С – 5

Окрім особливостей наноструктурної будови об'ємних ділянок (ядра), досліджено склад поверхневого шару наночастинок [12, 13]. Показано, що він загалом є гідратним і містить іони HPO_4^{2-} і CO_3^{2-} . Еволюцію поверхневого шару у процесах росту наночастинок у розчині, їхньої взаємодії та об'єднання, а також висушування розглянуто в розділі 3.4. Ці дані одержано методами ІЧ- та рентгенівської абсорбційної спектроскопії. Тому першим прямим доказом існування такого шару вважають результати дослідження ЕМНРЗ [14]. Чітке зображення міжплощинних віддалей із наближенням до краю частинки розмивається, й атомне впорядкування у приповерхневому шарі не виявляється, тобто він є аморфним (рис. 8.5.5 *a, б*). У процесі нагрівання відбувається його дегідратація із десорбцією газових компонентів, однак поверхневий шар зберігає морфологію та аморфний стан до 300 °С. Процес дегідратації переконливо відображають ІЧ-спектри. На рис. 8.5.5 *в, з* показано ділянки з поглинаннями адсорбованої води поблизу 3450 і 1640 cm^{-1} . Зі збільшенням темпе-

ратури відпалу ці поглинання слабшають і практично зникають після відпалювання частинок при 300 °С.

8.5.2. Наноструктурна кераміка

Традиційне спікання

Пластична деформація полікристалів відбувається через рух ґраткових дислокацій і/або дифузійну повзучість [15, 16]. Матеріали за нерухомих дислокацій є крихкими за низьких температур. Пластична деформація завдяки дифузійній повзучості є значною тільки за передплавильних температур, коли швидкість дифузії висока.

Швидкість деформації за дифузійної повзучості [15–17]

$$\dot{\varepsilon} = \frac{\sigma\Omega}{d^2kT} \left(B_1 \cdot D_v + \frac{B_2\delta D_b}{d} \right),$$

де B – межа міцності на розтягування, Ω – атомний об'єм, d – середній розмір зерна, B_1 і B_2 – числові сталі, D_v і D_b – коефіцієнти об'ємної та межової дифузії, kT – загальновідомі величини, δ – ширина межі. За низьких температур, коли переважає зерномежова дифузія ($D_b > D_v$), рівняння (8.5.6) спрощується до

$$\dot{\varepsilon} = B_2\sigma\Omega \cdot \delta D_b / d^3 kT. \quad (8.5.7)$$

Звідси виходить, що швидкість (деформації) дифузійної повзучості збільшується зі зменшенням розміру зерна d і збільшенням значення D_b . Тобто нанокристалічні матеріали мають підвищену пластичність.

Покращення пластичних властивостей полікристалічних матеріалів (метали, іонні сполуки тощо) зі зменшенням розміру зерна виявлено давно. Так, для нанокристалічних металів спостерігали збільшення D_b приблизно в 10^3 разів порівняно до значення для типових полікристалів. Унаслідок швидкість дифузійної повзучості може зростати за рахунок зменшення розміру зерна (наприклад, від 10 мкм до 10 нм) в 10^9 разів ($\dot{\varepsilon} \sim d^{-3}$, рівняння 8.5.7) і збільшення величини D_b ще у 10^3 разів, тобто загалом в 10^{12} разів [18].

Є чимало повідомлень про покращення механічних властивостей у нанокераміках ФК [1, 19–22], однак за більшістю ці дослідження фрагментарні. Зупинимось на роботі [21], в якій розмірний ефект у пластичності вивчено докладніше. Вихідний порошок отримали за поширеним методом водного синтезу (за Хаєком, розділ 3.1) та подальшого

промивання і сушіння осаду ФК. Порошок перед пресуванням у таблетки кальцинували при 300 °С 2 год. Вся процедура виготовлення пресувань (компактів) не відрізнялася від застосованої в попередній роботі цих авторів [23]. Пресування спікали в інтервалі температур 850–1200 °С (850 °С – 12 год, інші температури – по 2 год). Внаслідок середній розмір зерна в кераміках був від 67 до 732 нм, а відносна густина – від 99.1 до 99.0 % відповідно, тобто кераміки були практично безпористими; при цьому їхні структурні характеристики відповідали ГА.

Твердість за Кнупом (Knoop hardness) H_K лінійно залежала від \sqrt{d} (рис. 8.5.6 а) і задовольняла рівнянню Холла–Петча у вигляді

$$H_K = 4.21 + 7.35d^{-1/2}.$$

Цей результат якісно узгоджувався з отриманими для багатьох керамічних оксидів, а також ГА для більших значень d в суб- та мікронному інтервалі. Залежність Холла–Петча виявилася також справедливою для наноінтервалу до розміру 67 нм (найменшого в даній роботі).

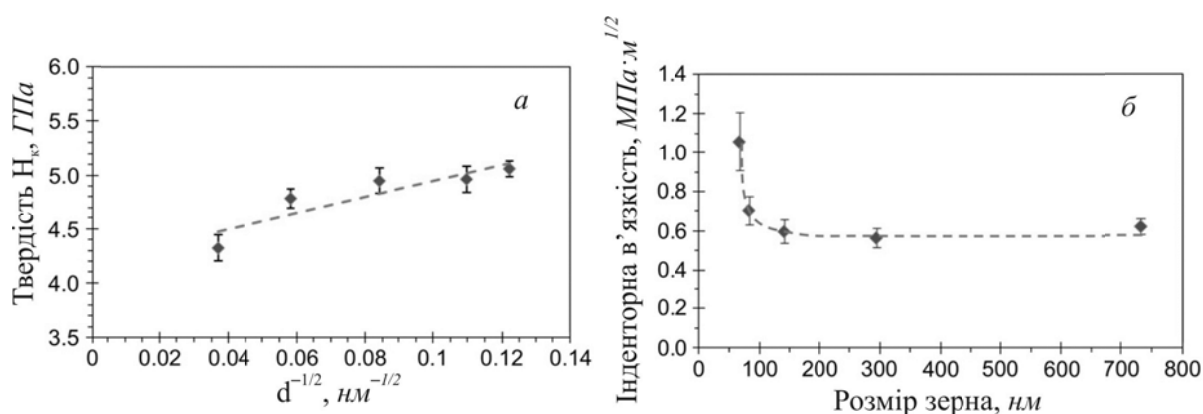


Рис. 8.5.6. Залежності від середнього розміру зерна твердості за Кнупом – а та ударної в'язкості – б

Результати для ударної в'язкості K_{IC} гірше узгоджувалися з відомими для значень d . В суб- та мікронному інтервалах значення $K_{IC} \approx 0.61 \text{ MPa}\cdot\text{m}^{-1/2}$ було сталим (рис. 8.5.6 б), що відповідало близьким значенням для керамік багатьох споріднених сполук. Однак для наноінтервалу від 141 до 67 нм значення K_{IC} збільшувалися від 0.61 до $1.06 \text{ MPa}\cdot\text{m}^{-1/2}$, тобто майже на 75 %, що значно перевищувало похибку вимірювання (менша за $\pm 15\%$). Таке збільшення спостерігали також для кераміки ГА, консолідованої нетрадиційним методом інтенсифікованого плазмо-іскрового спікання (розділ 4.1.3). У роботі [21] показано, що збільшення ударної в'язкості зумовлено зміною механізму руйнування кераміки від транскристалітного до інтеркристалітного під час зменшення розміру зерна d .

Низькотемпературна консолідація

Зміною чинників синтезу можна визначально впливати на фізико-хімічні та біомедичні властивості порошку ФК, а значить, і матеріалів на його основі [24]. Так, біоресорбція переважно залежить від розміру та хімічного і структурного стану складових нанокристалів, а біоактивність (зокрема через іонний обмін і адсорбційні процеси) – від присутності та стану аморфного (гідратного) шару на них. У зв'язку з цим, окрім виготовлення біоматеріалів шляхом традиційного високотемпературного спікання, упродовж якого руйнуються гідратні шари, запропонована низькотемпературна консолідація порошку зі збереженням поверхневих шарів нанокристалів, по суті – завдяки їм [25]. Нанокристали з'єднуються у процесі сушіння із трансформацією – але зі збереженням – сполучного гідратного шару (можливі схеми взаємодії нанокристалів у материнській рідині та під час сушіння описано в кінці розділу 3.4, а також показано на рис. 3.9 і 3.10). Для цього осад отримують шляхом швидкого синтезу за низької температури, коли формуються нестехіометричні нанокристали зі значним поверхневим шаром. Гелі, утворені одразу після осадження та фільтрування, сушать на повітрі за низької температури (до 4 °С). Це призводить до усадки гелю та його незворотного перетворення у кераміко-подібний матеріал [26]. Компресійна міцність матеріалу приблизно 54 МПа, а пористість до 50 %, яку утворюють нанопори розміром 5–25 нм. Незважаючи на помірні механічні властивості, консолідований матеріал вважають перспективним, оскільки завдяки утвореній пористості в нього можна ввести органічні (зокрема термонестабільні) молекули, як-от фактори росту для активованого кісткового заліковування.

Віднесення методу до низькотемпературного є, звичайно, відносним і пов'язано з температурою, за якої кристали ще зберігають нанорозмір і гідратний шар. Зазвичай ці температури не вищі за 300 °С. Тому для методу більш відповідним є термін «консолідація», аніж «спікання», який часом вживають [25].

8.5.3. Біомедичні застосування

Відновлення кістки

Як показали результати багаторічних досліджень, наноматеріали із консолідованих частинок ФК показують інші біомедичні властивості, аніж із вмістом роз'єднаних наночастинок ФК. У зв'язку з цим розвиваються два основні напрями застосування останніх: 1 – як наповнювачів для надання біоактивності композитним і гібридним біоматеріалам і 2 – для

створення пористих і щільних біокаркасів із задовільними механічними властивостями [26]. Останній напрям переважно пов'язаний із відпалом, а наночастинки ФК інтенсивно агломеруються під час нагрівання. Для уникнення (ослаблення) агломерації запропоновано способи та процедури попереднього оброблення наночастинок, зниження температури спікання та методи експресної консолідації. Наприклад, попереднє кальцинування та хімічне оброблення наночастинок зменшує їхню агломерацію [27, 28], а синтез наночастинок певної морфології понижує температуру їхнього спікання [23, 29]. Плазмо-іскровий і мікрохвильовий методи призводять до прискореної консолідації (розглянуто в розділі 4.1.3). Деякі нові перспективні знахідки щодо наночастинок ФК розглянуто далі.

Наномедицина

Область медицини, в якій застосовують наносистеми, – *наномедицина* – розвивається вельми бурхливо та успішно. До апробованих тут наносистем зараховують утворені з полімерів, металічних наночастинок (наприклад, золота), оксидів заліза (магнетиту) або квантових точок (наприклад, сульфату кадмію). Останнім часом усе більшу увагу звертають на наночастинки ФК у зв'язку з властивими їм високими біосумісністю та біоактивністю. Серед напрямів їхнього застосування чільне місце посідають транспортування генів (англ. *gene transfection*), доставляння ліків (англ. *drug delivery*), зображення частинок і утворень (англ. *imaging*) і фотодинамічна терапія (*photodynamic therapy*) [30].

Процес введення генетичного фрагменту нуклеїнової кислоти (як-от частини ДНК) через плазмову мембрану в ядро клітини називають *трансфекцією*. ДНК має негативний заряд і тому не може проникати в клітину, для цього потрібен носій. Уперше трансфекцію за допомогою наночастинок ФК здійснено в роботі [31], де композитні наночастинки ФК – ДНК отримано водним синтезом. Виявилось, що на ефективність трансфекції суттєво впливають основні фактори водного синтезу, тому надалі чимало робіт було присвячено встановленню цього взаємозв'язку [32, 33]. Для захисту пошкодження ДНК усередині клітини ввели захисний шар ФК. Окрім збереження ДНК, ефективність трансфекції частинок діаметром приблизно 100 нм із потрібним шаром навколо ядра ФК (тобто за будовою ФК–ДНК–ФК–ДНК) виявилася набагато вищою за одношаровий варіант композитної наночастинок (ФК–ДНК) [34, 35].

Наночастинки можуть застосовувати для одночасного досягнення декількох цілей: доставляння ліків, зображення та терапевтичної дії власне носія. Для цього їх утворюють відповідно до призначення. Частинка може складатися з п'яти компонентів (рис. 8.5.7) [30]: 1– матриці (ядра,

середини), що може мати терапевтичні властивості (наприклад, магнітні для гіпертермії пухлини); 2 – ліків; 3 – направляючого компонента для доставляння наночастинки до необхідної ділянки; 4 – поверхнево-активної речовини, яка забезпечує колоїдну стабільність і проникнення через тканинний бар'єр; 5 – індикатора для виявлення траєкторії частинки та/або враженої ділянки.

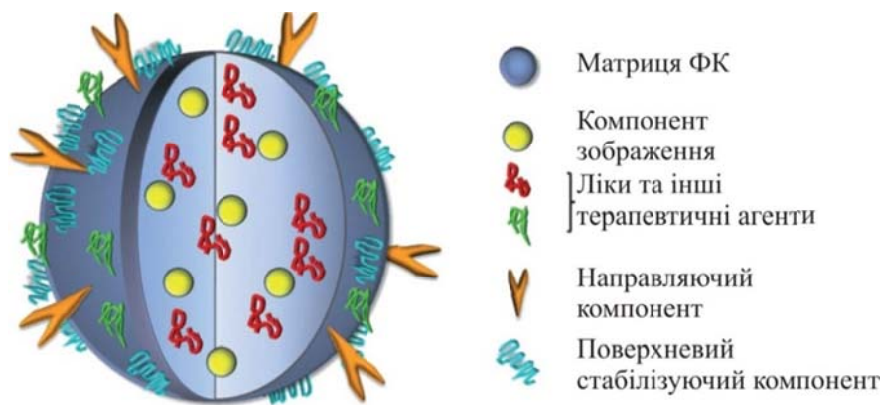


Рис. 8.5.7. Схематичне зображення наночастинки ФК для доставляння ліків і зображення

Із функціональних чинників найбільш важливим є розмір частинки. За розмірів, менших за 100 нм, імунна система майже не «помічає» наночастинки, і вони легко сприймаються клітинами. Іншим важливим чинником є період піврозпаду у циркуляції, стабільність у крові та поверхневий заряд, який значною мірою визначає ефективність трансфекції. До того ж, важливе значення мають ступінь біосумісності та біодеградації усіх компонентів.

Як *носії ліків*, наночастинки ФК мають переваги над іншими. Вони розчиняються за малих рН (поблизу 4) після проникнення у клітину або в оточенні твердих пухлин і виділяють уведений ліки та/або біомолекули. Їхній розмір легко контролюється додаванням стабілізуючих агентів під час синтезу.

Зображення (візуалізація) тканини або внутрішньої структури клітини досягається через флюоресценцію введених наночастинок ФК, які доповані лантанідами [36] або поверхнево-функціоналізованими органічними барвниками [37]. Зокрема, малі концентрації лантанідних іонів визначають характеристики флюоресценції в межах вузької емісійної смуги. Від природи лантанідів залежать кольори флюоресценції: частинки, доповані європієм, емітують червоне світло, а тербієм – зелене. Водночас ефективність флюоресценції залежить від структурного стану наночастинки: за малої кристалічності вона слабка, так що відшукують оптимум між розміром частинки та її кристалічністю. (Додатково див. розділ 6.3.3 про іонні заміщення у ФК.)

Фотодинамічна терапія належить до методів лікування онкологічних чи інфекційних захворювань. Вона ґрунтується на взаємодії фоточутливих агентів і світла, переважно в оптичному інтервалі за певної довжини хвилі. За методом, наприклад, світлочутливі агенти вводять у пухлину та опромінюють лазером [38]. За дії енергії, емітованої внаслідок електронного збудження введеного агента, розчинений кисень із триплетної форми переходить у синглетну всередині клітини-приймача. Синглетний кисень знищує злоякісні тканини чи бактерії [39, 40]. Для адресного постачання фотоактивних речовин до клітин пухлин чи бактерій стали застосовувати наночастинки, зокрема ФК [41, 42].

Література до підрозділу 8.5

- [1] Dorozhkin S.V. Nanodimensional and nanocrystalline apatites and other calcium orthophosphates in biomedical engineering, biology and medicine. *Materials* 2009;2:1975–2045.
- [2] Neuman W.F., Toribara T.Y., Mulryan B.J. The Surface Chemistry of Bone. VII The Hydration Shell. *J. Am. Chem. Soc.* 1953;75: 4239–42.
- [3] Dry M.E, Beebe R.A. Adsorption studies on bone mineral and synthetic hydroxyapatite. *J. Phys. Chem.* 1960; 64:1300–04.
- [4] Suvorova E.I., Buffat P.A. Electron diffraction from micro- and nanoparticles of hydroxyapatite. *J. Microsc.* 1999;196(1):46–58.
- [5] Suvorova E.I., Buffat P.A. Electron diffraction and high resolution transmission electron microscopy in the characterization of calcium phosphate precipitation from aqueous solutions under biomineralization conditions. *Eur Cells Mater.* 2001;20;1:27–42.
- [6] Suvorova E.I., Buffat P.A. Size effect in X-ray and electron diffraction patterns from hydroxyapatite particles. *Crystallogr. Rep.*, 2001; 46 (5), 722–9.
- [7] Huaxia Ji, P.M. Marquis. Modification of hydroxyapatite during transmission electron microscopy. *J. Mater. Sci.*, 1991;10:132–4.
- [8] Bouyer E., Gitzhofer F, Boulos M.I. Morphological study of hydroxyapatite nanocrystal suspension. *J. Mater. Sci. Mater. Med.* 2000;11(8):523–31.
- [9] Isobe T., Nakamura S., Nemoto R., Senna M. Solid-state double nuclear magnetic resonance study of the local structure of calcium phosphate nanoparticles synthesized by a wet-mechanochemical reaction. *J. Phys. Chem. B*, 2002;106(20): 5169–76.
- [10] Jäger Ch., Welzel Th., Meyer-Zaika W., Epple M. A solid-state NMR investigation of the structure of nanocrystalline hydroxyapatite. *Magn. Reson. Chem.* 2006;44(6):573–80.
- [11] Celotti G., Tampieri A., Sprio S., Landi E., Bertinetti L., Martra G., Ducati C. Crystallinity in apatites: how can a truly disordered fraction be distinguished from nanosize crystalline domains. *J. Mater. Sci. Mater. Med.* 2006;17(11):1079–87.
- [12] Cazalbou S., Combes Ch., Eichert D., Rey Ch. Adaptive physico-chemistry of bio-related calcium phosphates. *J. Mater. Chem.*, 2004; 14:2148–53.
- [13] Eichert D., Salome M., Banu M., Susini J., Rey C. Preliminary characterization of calcium chemical environment in apatitic and non-apatitic calcium phosphates of biological interest by X-ray absorption spectroscopy. *Spectr. Acta B*. 2005; 60:850–8.

[14] Bertinetti L, Tampieri A, Landi E, et al. Surface structure, hydration, and cationic sites of nanohydroxyapatite: UHR-TEM, IR, and microgravimetric studies. *J. Phys. Chem. C* 2007;111:4027–35.

[15] Nabarro F.R.N. Deformation of Crystals by the Motion of Single Lonsin Report of a Conference on the Strength of Solids (Bristol, U.K.). Physical Society, London, 1948:75–90.

[16] Herring C.J. Diffusional viscosity of a polycrystalline solid. *J. Appl. Phys*, 1950; 21:437–45.

[17] Coble R.L. A model for boundary diffusion controlled creep in polycrystalline materials. *J. Appl. Phys*, 1963; 34:1679–82.

[18] Karch J., Birringer R., Gleiter H. Ceramics ductile at low temperature. *Nature* 1987;330:556–8.

[19] Ahn E.S., Gleason N.J., Nakahira A., Ying J.Y. Nanostructure processing of hydroxyapatite-based bioceramics. *Nano Lett.* 2001;1(3):149–53.

[20] Kumta P.N., Sfeir Ch., Lee D.-H., Olton D., Choi D. Nanostructured calcium phosphates for biomedical applications: novel synthesis and characterization. *Acta Biomaterialia* 2005; 1:65–83.

[21] Wang J., Shaw L.L. Nanocrystalline hydroxyapatite with simultaneous enhancements in hardness and toughness. *Biomaterials* 2009;30(34):6565–72.

[22] Cardoso D.A., Jansen J.A., Leeuwenburgh S.C.G. Synthesis and application of nanostructured calcium phosphate ceramics for bone regeneration. *J. Biomed. Mat. Res. Part B: Appl. Biomater.* 2012; 100B:2316–26.

[23] Wang J., Shaw L.L. Morphology-enhanced low-temperature sintering of nanocrystalline hydroxyapatite. *Adv. Mater.* 2007;19:2364–9.

[24] Rey Ch., Combes C., Drouet C., Sfihi H., Barroug A. Physico-chemical properties of nanocrystalline apatites: Implications for biomaterials and biominerals. *Mater. Sci. Eng. C.* 2007; 27:198–205

[25] Drouet Ch., Bosc F., Banu M. et al. Nanocrystalline apatites : from powders to biomaterials. *Powder Technol.* 2009;190:118–22.

[26] Sarda S., Tofighi A., Hobatho M.C., Lee D., Rey C. Associations of low temperature apatite ceramics and proteins. *Phosphorus Res. Bull.* 1999;10:208–13.

[27] Okada M., Furuzono T. Fabrication of high-dispersibility nanocrystals of calcined hydroxyapatite. *J. Mater. Sci.* 2006;41:6134–7.

[28] Okada M., Furuzono T. Nanosized ceramic particles of hydroxyapatite calcined with an anti-sintering agent. *J. Nanosci. Nanotechnol.* 2007;7:848–51.

[29] Okada M., Furuzono T. Calcination of rod-like hydroxyapatite nanocrystals with an anti-sintering agent surrounding the crystals. *J. Nanopart Res.*, 2007;9:807–15.

[30] Epple M., Ganesan K., Heumann R., et al. Application of calcium phosphate nanoparticles in biomedicine. *J. Mater. Chem.*, 2010; 20:18–23

[31] Graham F.L, van der Eb A.J. A new technique for the assay of infectivity of human adenovirus 5 DNA. *Virologi* 1973;52:456–467.

[32] Sokolova V.V., Epple M. Inorganic nanoparticles as carriers of nucleic acids into cells. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2008; 47:1382–95.

[33] Cai Y., Tang R. Calcium phosphate nanoparticles in biomineralization and biomaterials. *J. Mater. Chem.*, 2008; 18:3775–87.

[34] Sokolova V., Prymak O., Meyer-Zaika W., Cölfen H., Rehage H., Shukla A., Epple M. Synthesis and characterization of DNA-functionalized calcium phosphate nanoparticles with multiple shells. *Materialwiss. Werkstofftech.*, 2006, 37, 441–5.

[35] Sokolova V.V., Radtke I., Heumann R., Epple M. Effective transfection of cells with multi-shell calcium phosphate-DNA nanoparticles. *Biomaterials*. 2006;27(16):3147–53.

[36] Padilla Mondejar S., Kovtun A., Epple M. If doped with small amounts of lanthanides, calcium phosphate nanoparticles give fluorescence in different colours. This can be used to follow the pathway of such biocompatible particles within living cells. *J. Mater. Chem.* 2007;17: 4153–9.

[37] Morgan T.T., Muddana H.S., Altinoglu E.I., et al. Encapsulation of organic molecules in calcium phosphate nanocomposite particles for intracellular imaging and drug delivery. *Nano Lett.* 2008;8(12):4108–15.

[38] Bonnet R., Charlesworth P., Djelal B.D, Folly S., McGarvey D.J., Truscott T.G. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* 1999; 2:325–28.

[39] Ackroud R., Kelty C., Brown N. et al. The history of photodetection and photodynamic therapy. *J. Photochem. Photobiol.*, 2001; 74: 656–9.

[40] MacDonald I. J., Dougherty T. J. *J. Porphyrins Phthalocyanines* 2001; 5: 105–29.

[41] Schwiertz J., Wiehe A., Gräfe S., Gitter B., Epple M. Calcium phosphate nanoparticles as efficient carriers for photodynamic therapy against cells and bacteria. *Biomaterials*. 2009; 30(19):3324–31.

[42] Klesing J., Wiehe A., Gitter B., Gräfe S., Epple, M. Positively charged calcium phosphate/polymer nanoparticles for photodynamic therapy. *J. Mater. Sci. Mater. Med.* 2010;21: 887–92.

ПЕРСПЕКТИВИ БІОМАТЕРІАЛІВ НА ОСНОВІ ФК

Грунтуючись на великому обсязі досліджень, розглядають такі основні напрями розвитку біоматеріалів на основі ФК.

1. Ще в 70–80-х роках було опубліковано чимало робіт із розроблення та дослідження кальцій-фосфатних матеріалів із бажаною міцністю кортикальної кістки для заміщення кісткової тканини. На жаль, через властиву ФК хрупкість це завдання не було реалізовано. Унаслідок створення імплантів ФК із задовільними механічними властивостями та біосумісністю перетворилося в «нову» стару проблему в біоматеріалознавстві. Вирішення проблеми пов'язують зі створенням наноструктурних ФК завдяки успіхам у нанотехнології та застосуванні її набутків.

2. Останні дані (із 2000-х років) переконливо свідчать, що у процесах біомінералізації попередниками є (незважаючи на тривалу дискусію) аморфні фази ФК. Унаслідок АФК розглядається як один із вихідних матеріалів для створення та вдосконалення кісткових імплантів, особливо для конструкцій тканинної інженерії. Вважають, що під час цього доцільно застосовувати заряджені органічні молекули та протеїни для стабілізації проміжних фаз і управління кристалізаційними процесами.

3. Кальцій-фосфатні цементи потребують покращення службових характеристик. Просування у цьому напрямі очікують внаслідок змін хімічного та фазового складів вихідних компонентів, розміру та розподілу частинок за дисперсністю (для оптимізації пористості/остеокондуктивності), іонних заміщень у компонентах і функціоналізації за рахунок введення різних ліків і біоорганічних сполук.

4. Завдяки полярній поверхні частинки ФК активно реагують із біомолекулами практично будь-якого типу. Ця властивість сумісно з нетоксичністю та біодеградацією всередині клітини та тканини сприятиме подальшому розвитку їхнього застосування як для цілей трансфекції з метою боротьби з хворобами та інфекціями, так і для заповнення кісткових дефектів.

5. Поєднання міцної основи з біосумісною (-активною) поверхнею було головною метою створення композитного імпланту з металічної (часом – керамічної) підкладки (біоінертної або, у кращому випадку, біото-

лерантної) та кальцій-фосфатного покриття. Досліджено численні варіанти за схемою «характеристика підкладки – процедура осадження – властивості покриття» та на ґрунті кращих результатів розроблено імпланти, які успішно застосовують клінічно (особливо – ортопедичні). Подальше вдосконалення імплантів із покриттями пов'язують із покращенням хімічної та механічної стабільності покриттів і їхньою здатністю прогнозовано доставляти та виділяти введені ліки та інші терапевтичні агенти.

Перспективу надають також градієнтним покриттям. Зокрема за кристалічності, яка поступово зменшується у напрямі від підкладки до поверхні, можна адаптувати швидкість ресорбції до потрібної для ефективної біомінералізації на межі покриття–новоутворена кістка.

6. Дані за останні 15 років свідчать, що доставляння певних ліків може активізувати біологічну відповідь. У зв'язку з цим пропонується розглядати сторонні іони у ґратці ФК не тільки як домішкові, але першочергово як лікувальні. Унаслідок передбачається розвиток досліджень кінетики та механізмів виділення іонів заміщення – із матеріалознавчих – і реакції тканини на цей процес – із біологічних засад.

Література (огляди)

[1] Eliaz N., Metoki N. Calcium phosphate bioceramics: A review of their history, structure, properties, coating technologies and biomedical applications. *Materials* 2017; 10:334–438.

[2] Habraken W., Habibovic P., Epple M., Bohner M. Calcium phosphates in biomedical applications: materials for the future? *Mater. Today* 2016; 19(2): 69–87.

[3] Campana V., Milano G., Pagano E. et al. Bone substitutes in orthopaedic surgery: From basic science to clinical practice. *J. Mater. Sci. Mater. Med.*, 2014; 25:2445–61.

[4] Dorozhkin S.V. Calcium orthophosphate-based bioceramics. *Materials* 2013; 6:3840–942.

[5] Ginebra M.-P., Canal Ch., Espanol M., Pastorino D., Montufar E.B. Calcium phosphate cements as drug delivery materials. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2012; 64:1090–110.

[6] Dorozhkin S.V. Calcium orthophosphate coatings, films and layers. *Progr. Biomater.* 2012; 1:1–40.

[7] Cardoso D.A., Jansen J.A., Leeuwenburgh S.C.G. Synthesis and application of nanostructured calcium phosphate ceramics for bone regeneration. *J. Biomed. Mater. Res. Part B: Appl. Biomater.* 2012; 100B: 2316–26.

[8] Uskokovic V., Uskokovic D.P. Nanosized hydroxyapatite and other calcium phosphates: Chemistry of formation and application as drug and gene delivery agents. *J. Biomed. Mater. Res. Part B: Appl. Biomater.* 2011; 96B:152–91.

[9] Bohner M. Resorbable biomaterials as bone graft substitutes. *Mater. Today* 2010; 13(1–2): 24–30.

[10] Verron E., Khairoun I., Guicheux J., Bouler J.-M. Calcium phosphate biomaterials as bone drug delivery systems: A review. *Drug. Discov. Today* 2010; 15(13/14):547–52.

[11] Dorozhkin S.V. Nanodimensional and nanocrystalline apatites and other calcium orthophosphates in Biomedical Engineering, Biology and Medicine. *Materials* 2009; 2:1975–2045.

[12] Dorozhkin S.V. Calcium orthophosphate cements and concretes. *Materials* 2009; 2:221–91.

[13] Riehemann K., Schneider S.W., Luger T.A., Godin B., Ferrari M., Fuchs H. Nanomedicine-challenge and perspectives. *Angew. Chem. Int.Ed.* 2009; 48:872–97.

[14] Dorozhkin S.V. Calcium orthophosphate cements for biomedical application. *J.Mater.Sci.* 2008; 43:3028–57.

[15] Naayanan R., Seshadri S.K., Kwon T.Y., Kim K.H. Calcium phosphate-based coatings on Titanium and its alloys. *J. Biomed. Mater. Res Part B: Appl. Biomater.*, 2008; 85B:279–99.

[16] Ginebra M.P., Traykova T., Planell J.A. Calcium phosphate cements as drug delivery systems: A review. *J. Control. Release* 2006; 113: 102–10.

[17] Ferraz M.P., Monteiro F.J., Manuel C.M. Hydroxyapatite nanoparticles: A review of preparation methodologies. *J. Appl. Biomat. Biomechan.*, 2004;2:74–80.

ДЛЯ НОТАТОК