

БИОРЕЗОРБИРУЕМЫЕ МАКРОПОРИСТЫЕ МАТЕРИАЛЫ НА ОСНОВЕ СИСТЕМЫ $\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$ - $\text{CaNa}_2\text{P}_2\text{O}_7$ - $\text{Ca}(\text{PO}_3)_2$, ПОЛУЧЕННЫЕ МЕТОДОМ КОЛЛОИДНОГО ФОРМОВАНИЯ

Я.Ю. Филиппов

Аннотация. Наиболее перспективными для остеопластики на сегодняшний день являются биорезорбируемые макропористые материалы с высокой проницаемостью, которые обеспечивают прорастание костной ткани, и с течением времени постепенно замещаются природной костью. Данная работа посвящена проблеме создания керамики на основе пирофосфата кальция, обладающего высокой скоростью биорезорбции в среде организма, а также вопросам выбора структуры и создания материалов с заданной системой пор путем совместного использования метода 3-D печати и коллоидного формования.

Введение. Резорбируемые биоматериалы имеют перспективу как имплантаты для реконструкции костной ткани; выполняя направляющую и, частично, опорную функции на самых ранних этапах своего применения, со временем они растворяются в среде организма, замещаясь природной костной тканью [1].

Пирофосфат кальция, в котором соотношение $\text{Ca/P}=1$, не проявляет токсического действия на ткани организма, является биосовместимым, биоактивным, а также обладает хорошей резорбируемостью [2]. Фосфаты с большим содержанием кальция значительно медленнее резорбируются в среде организма, а с меньшим – наоборот, слишком быстро, вследствие чего материал импланта не успевает заместиться природной костной тканью. Фундаментальная проблема получения пирофосфатной керамики заключается в малой подвижности пирофосфат-анионов, обладающих большим размером, вследствие чего возникает необходимость в высоких температурах и длительной термообработке, однако,

даже в этом случае качество получаемых материалов оставляет желать лучшего вследствие большого количества полостей, невысокой плотности и крупного размера зерна. Данная проблема может быть решена посредством получения керамики с использованием жидкофазного спекания, так как диффузия крупных пирофосфат-анионов протекает значительно легче через жидкую фазу. Крайне интересными с этой точки зрения является использование в качестве спекающих добавок полифосфата кальция и смешанного пирофосфата кальция/натрия, которые образуют относительно низкотемпературные эвтектики с пирофосфатом кальция [3].

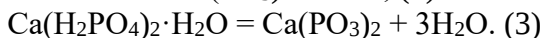
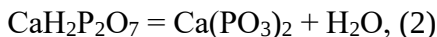
Наиболее эффективно процессы регенерации костной ткани протекают при наличии в имплантате связанной системы пор макроскопических размеров, когда наблюдается прорастание костной ткани вглубь материала имплантата [4]. В настоящее время практически единственным методом формирования имплантатов сложной архитектуры является метод быстрого прототипирования (3-D печать) [5]. Коллоидное формование, которое заключается в заполнении определенной формы суспензией под давлением с последующим ее отверждением за счет протекания химической реакции, является одним из перспективных методов получения материалов заданной формы, который может быть достаточно легко встроен в технологическую схему быстрого прототипирования.

Ранее нами было предложено использование метафосфата кальция в качестве спекающей добавки для создания керамики на основе пирофосфата кальция [6], однако по-прежнему остается ряд вопросов касательно несоответствия теоретического и реального химического состава получаемого материала.

Экспериментальная часть. Высококонцентрированную кальцийфосфатную суспензию готовили путем смешивания порошкового прекурсора необходимого состава с неосушенным глицерином в соотношении 2:1

по массе, после чего ее продавливали в предварительно напечатанную на 3D принтере полимерную форму со структурой Кельвина [7] (рис. 1 а,б) под давлением 0,5 МПа. Использование раствора глицерина в качестве жидкости затворения обусловлено тем, что он улучшает пластичность пасты, увеличивает ее вязкость, что позволяет избежать явления пресс-фильтрации (быстрого расслоения суспензии на агрегатные составляющие) при формовании, а также препятствует слишком быстрому твердению [8]. Полимерные формы для задания связанной системы макропор получали с использованием термоэкструзионной 3D-печати из пластика ABS. Геометрические параметры формы обеспечивали изготовление отливки диаметром 8 мм, с долей макропор 70%, размер пор 4мм, толщина балок каркаса отливки – 2 мм.

Обсуждение результатов. По данным рентгенофазового анализа в результате термообработки предварительно сформованной высококонцентрированной суспензии порошков пирофосфата кальция и моногидрата монокальциевого фосфата при температуре 1000°C в течение 1 часа, наблюдается формирование композитов, в состав которых входит пирофосфат кальция и метафосфат кальция, за счет термолиза брушита, дигидропирофосфата кальция и монокальциевого фосфата:



Следует отметить, что в случае обжига в течение 3 часов фаза $\text{Ca}(\text{PO}_3)_2$ отсутствует (рис. 1); это может быть объяснено разложением монокальциевого фосфата (МСП) при высокой температуре до пирофосфата кальция (СРР) и удалением оксида фосфора в виде газообразного продукта.

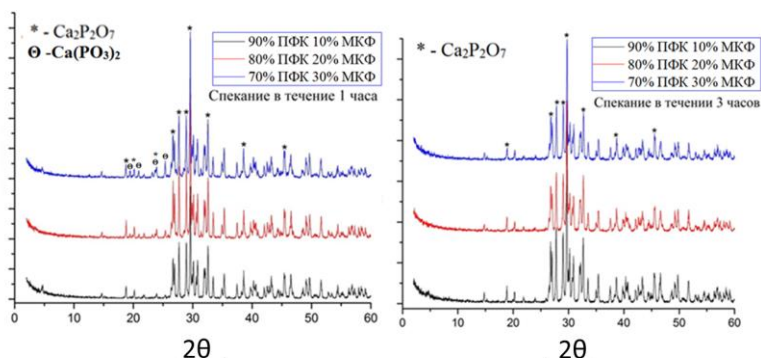
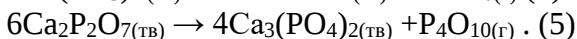
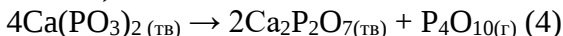


Рис. 1. Рентгенофазовый анализ керамики, полученной посредством спекания при 1000°C в течение 1-3 часов.

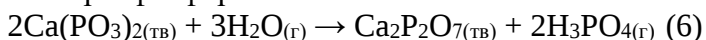
В процессе спекания исследуемой композиционной керамики возможно частичное протекание следующих реакций разложения СРР и СМР за счет испарения летучего оксида фосфора P_4O_{10} (P_2O_5) ($T_{\text{возг}}=360^{\circ}\text{C}$, $T_{\text{кип}}=865^{\circ}\text{C}$ для водного азеотропа с 92.4% P_2O_5 [9]):



Для термодинамической оценки возможности протекания реакций (4, 5) были использованы следующие температурные зависимости энергий Гиббса образования участвующих в реакциях веществ: $\Delta_f G^{\circ}_T(\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7) = -3475.9 + 1.5441T - 0.1051T \ln T$ (± 11) кДж/моль [10], $\Delta_f G^{\circ}_T(\text{Ca}(\text{PO}_3)_2) = -3334.8 + 6.1561T - 0.695T \ln T$ (± 12) кДж/моль [11], $\Delta_f G^{\circ}_T(\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2) = -4200.1 + 0.912T$ [11]; для газообразного оксида фосфора получено значение $\Delta_f G^{\circ}_{1273}(\text{P}_4\text{O}_{10} (\text{Г})) = -2048.16$ кДж/моль, используя табличные данные [12-13]. Для реакции (7) разложения СМР до СРР $\Delta_r G^{\circ}_{1273} (4) \approx 156$ кДж/моль СМР, а для реакции (5) разложения СРР до ТСР и газообразного оксида фосфора $\Delta_r G^{\circ}_{1273} (5) \approx 298$ кДж/моль СРР. Если провести оценку равновесного парциального давления паров P_4O_{10} согласно формуле $\Delta_r G^{\circ}_T (7, 8) = -RT \cdot \ln p(\text{P}_4\text{O}_{10} (\text{Г}))$, то получаем, что

в первом случае $p(\text{P}_4\text{O}_{10(\text{г})}) \approx 4 \cdot 10^{-2}$ Па, а во втором – $p(\text{P}_4\text{O}_{10(\text{г})}) \approx 6 \cdot 10^{-8}$ Па, что говорит о большей вероятности протекания реакции (4).

Следует отметить, что во влажной атмосфере картина инкогруэнтного испарения может быть несколько иной: в качестве летучего соединения фосфора могут выступать фосфорные кислоты, т.е. фактически происходит пирогидролит фосфата кальция. Ниже представлен вариант реакции пирогидролита СМР до СРР и ортофосфорной кислоты:



Для грубой оценки $\Delta_f G^\circ_{\text{T}}(\text{H}_3\text{PO}_{4(\text{г})})$ было использовано правило Трутона, согласно которому $\Delta S^\circ_{\text{кип}} = \Delta H^\circ_{\text{кип}}/T_{\text{кип}} \approx 88 \text{ Дж}/(\text{моль} \cdot \text{К})$. Это правило в полной мере применимо для слабоассоциированных жидкостей, к которым протонные растворители с сеткой водородных связей не относятся. Тем не менее, для понимания самой возможности протекания реакции типа (6) применение такого приближения вполне допустимо. Тогда, с учетом того, что $\Delta_f H^\circ_{298.15}(\text{H}_3\text{PO}_{4(\text{г})}) = \Delta_f H^\circ_{298.15}(\text{H}_3\text{PO}_{4(\text{ж})}) + \Delta H^\circ_{\text{кип}}$ и $\Delta_f S^\circ_{298.15}(\text{H}_3\text{PO}_{4(\text{г})}) = S^\circ_{298.15}(\text{H}_3\text{PO}_{4(\text{ж})}) + \Delta S^\circ_{\text{кип}} - 3/2 S^\circ_{298.15}(\text{H}_2(\text{г})) - S^\circ_{298.15}(\text{Рбелый}_{(\text{тв})}) - 2 S^\circ_{298.15}(\text{O}_{2(\text{г})})$; пренебрегая теплоемкостью, получаем, что $\Delta_f G^\circ_{1273}(\text{H}_3\text{PO}_{4(\text{г})}) \approx -1534 \text{ кДж/моль}$.

Оценку энергии Гиббса реакции (6) в нестандартных условиях (парциальное давление паров воды меньше 1 атм) проводили по формуле [13] $\Delta_r G_{\text{T}} = \Delta_r G^\circ_{\text{T}} + RT \ln p/p_0$, где p – парциальное давление водяного пара, а p_0 – атмосферное давление. Тогда, с учетом того, что при влажности 60% в лабораторных условиях $p \approx 2 \text{ кПа}$, получаем, что $\Delta_r G^\circ_{1273} (6) \approx -201 \text{ кДж}$. Отрицательный знак энергии Гиббса говорит о том, что равновесие (6) сдвинуто вправо, т.е. реакция протекает практически полностью. Реальная ситуация, когда влажность газовой среды отжига находится

между 0 и 60%, лежит между крайними случаями, описываемыми уравнениями (4) и (6). Свободная энергия реакции инконгруэнтного испарения лежит в диапазоне $-201 \text{ кДж} < \Delta_r G_T < 156 \text{ кДж}$, давление диссоциации $4 \cdot 10^{-2} \text{ Па} < p < 1 \cdot 10^5 \text{ Па}$, в газовой фазе присутствуют оксид фосфора (V) и продукты его разложения (PO_2 , O_2), фосфорные кислоты - ортофосфорная и полифосфорные. Наличие газового потока, уносящего летучие продукты разложения – дополнительный фактор, способствующий более полному протеканию реакции.

Заключение. Были проведены термодинамические расчеты различных реакций, протекание которых может объяснить отсутствие метафосфата кальция в конечном получаемом материале, и выбран наиболее вероятный механизм его разложения в процессе высокотемпературной обработки.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 18-33-00789 мол_а.

Список использованных источников

1. Bohner M., Resorbable biomaterials as bone graft substitutes. // *Materialstoday*, 2010. 13(1-2): 24–30.
2. Lee J.H., Chang B.S., Jeung U.O., Park K.W., Kim M.S., Lee C.K., The first clinical trial of beta-calcium pyrophosphate as a novel bone graft extender in instrumented posterolateral lumbar fusion // *Clinics in orthopedic surgery*. 2011. V.3. №3, P. 238–244.
3. Berak J., Znamierowska T. System $\text{Na}_2\text{O}-\text{CaO}-\text{P}_2\text{O}_5$, *Rocz. Chem.* 46. 11. 1921–1929. 1972
4. Баринов С.М., Комлев В.С., Подходы к созданию пористых материалов на основе фосфатов кальция, предназначенных для регенерации костной ткани, т. 52, №4, 2016, 383–391.
5. Crump S.S. Apparatus and Method for Creating Three-Dimensional Objects // *Book Apparatus and*

Method for Creating Three-Dimensional Objects / EditorGoogle Patents, 1992.

6. Филиппов Я. Ю., Керамические 3-D структуры на основе системы $\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7\text{-Ca}(\text{PO}_3)_2$, полученные методом коллоидного формования// Сборник трудов конференции-конкурса молодых ученых НИИ механики МГУ, 2019.
7. Lord Kelvin (Sir William Thomson) LXIII. On the division of space with minimum partitional area // Philosophical Magazine Series 5, 1887 Vol. 24, № 151, 503-514.
8. Я.Ю. Филиппов, А.А. Власихина, Е.С. Климашина, П.В. Евдокимов, В.И. Путляев. Создание трехмерных керамических структур заданной архитектуры на основе системы $\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7\text{-CaNa}_2\text{P}_2\text{O}_7$. Стекло и керамика, (11):35–39, 2018.
9. J.R. Van Wazer, Phosphorus and Its Compounds, Chemistry 1 (1958).
10. Malin Hannah Sandström, Dan Bostrom, Erik Rose'n, Determination of standard Gibbs free energy of formation for $\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$ and $\text{Ca}(\text{PO}_3)_2$ from solid-state EMF measurements using yttria stabilised zirconia as solid electrolyte, J. Chem. Thermodynamics 38 (2006) 1371–1376.
11. Eiji YAMASUE, Kenji SHIMIZU, Kazuhiro NAGATA, Direct Determination of Standard Gibbs Energies of the Formation of $4\text{CaO}\cdot\text{P}_2\text{O}_5$ and $3\text{CaO}\cdot\text{P}_2\text{O}_5$ by Transpiration Method, ISIJ International, Vol. 53 (2013), No. 10, pp. 1828–1835.
12. Термические константы веществ. Под ред. В. П. Глушко. Вып. I—3. М., “Наука”, 1965—1968.
13. Г.Б. Наумов, Б.Н. Рыженко, И.Л. Ходаковский, Справочник термодинамических величин, Под редакцией чл.-корр. АН СССР А. И. Тугаринова, МОСКВА, АТОМИЗДАТ, 1971.