УДК 546.05:548.5

DOI: https://doi.org/10.34680/2076-8052.2020.5(121).117-121

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КОМПОЗИЦИОННЫХ МАТЕРИАЛОВ НА ОСНОВЕ СМЕСИ ФОСФАТОВ КАЛЬЦИЯ И ПОЛИСАХАРИДОВ

А.А.Цыганова, О.А.Голованова, А.Н.Еловский

COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF COMPOSITE MATERIALS BASED ON A MIXTURE OF CALCIUM PHOSPHATES AND POLYSACCHARIDES

A.A.Tsyganova, O.A.Golovanova, A.N.Elovsky

Омский государственный университет им. Ф.М.Достоевского, anuta.tzyganova@mail.ru

Получены композиционные материалы на основе смеси фосфатов кальция и полимерной матрицы (альгинат натрия, хитозан). Изучен состав, морфология полученных образцов и их динамическое растворение. Проведен сравнительный анализ свойств композитов в зависимости от природы матрицы, соотношения наполнитель/матрица и температуры сушки. Установлено, что внедрение порошкового материала в матрицу биополимера не изменяет его состав вне зависимости от природы полимера. При этом удельная поверхность композиционного материала, матрицей в котором выступает альгинат натрия, возрастает по сравнению с порошковым материалом, а для материала на основе хитозана — уменьшается. Установлено, что резорбируемость композитов снижается при увеличении температуры сушки. При этом при увеличении соотношения наполнитель/матрица резорбируемость композита, матрицей в котором выступает альгинат натрия, снижается, а хитозан — увеличивается.

Ключевые слова: композиционный материал, смесь фосфатов кальция, альгинат натрия, хитозан, динамическое растворение

Для цитирования: Цыганова А.А., Голованова О.А., Еловский А.Н. Сравнительная характеристика композиционных материалов на основе смеси фосфатов кальция и полисахаридов // Вестник НовГУ. Сер.: Технические науки. 2020. №5(121). С.117-121. DOI: https://doi.org/10.34680/2076-8052.2020.5(121).117-121.

We have obtained composite materials based on a mixture of calcium phosphates and a polymer matrix (sodium alginate, chitosan). We investigated their composition, morphology, and dynamic dissolution behavior. A comparative analysis of the properties of composites was carried out depending on the nature of the matrix, the filler / matrix ratio and the drying temperature. It was found that the introduction of a powder material into the biopolymer matrix does not change its composition, regardless of the nature of the polymer. In this case, the specific surface area of the composite material, in which sodium alginate acts as a matrix, increases in comparison with the powder material, and decreases for the material based on chitosan. It has been established that the resorbability of composites decreases with an increase in the drying temperature. At the same time, with an increase in the filler / matrix ratio, the resorbability of the composite, in which sodium alginate acts as a matrix, decreases, while chitosan increases.

Keywords: composite material, mixture of calcium phosphates, sodium alginate, chitosan, dynamic dissolution

For citation: Tsyganova A.A., Golovanova O.A., Elovsky A.N. Comparative characteristics of composite materials based on a mixture of calcium phosphates and polysaccharides // Vestnik NovSU. Issue: Engineering Sciences. 2020. №5(121). C.117-121. DOI: https://doi.org/10.34680/2076-8052.2020.5(121).117-121.

Введение

В настоящее время природные полимеры животного и растительного происхождения, в частности полисахариды (пектин, альгинат, хитозан, гликоген), вызывают живой интерес в научных кругах. Это обусловлено их биологическими свойствами биосовместимостью, противовоспалительным действием, низкой токсичностью [1,2]. Наиболее перспективными из них являются альгинат натрия и хитозан. Эти биополимеры в сочетании с фосфатным наполнителем могут выступать перспективными материалами для остеопластики. Альгинат натрия — ионогенный полисахарид, получаемый в результате щелочной экстракции бурых водорослей. Данный полисахарид нашел широкое применение в медицине, пищевой, косметической, текстильной, бумажной и других отраслях промышленности благодаря таким свойствам, как водорастворимость,

способность к набуханию, нетоксичность [3]. Основным преимуществом альгината натрия является его способность к гелеобразованию в водных растворах. При обмене одновалентных ионов на двухвалентные (особенно кальция) реакция протекает практически мгновенно, переходя от раствора с низкой вязкостью к гелевой структуре. В последнее время альгинат широко изучается благодаря его тканевой совместимости, его используют в тканевой инженерии, включая регенерацию кожных тканей, хрящей, костей, поджелудочной железы, печени, а также в инкапсуляции клеток для контролируемого высвобождения лекарств [4]. Хитозан — естественный линейный катионный полисахарид, получаемый из ракообразных, моллюсков и насекомых. Хитозан дает возможность клеткам хорошо распластываться и пролиферировать на своей поверхности, а также может соединяться с другими биологически активными полимерами или пептидами [5]. Способность к

гелеобразованию хитозана зависит от значения pH, поэтому данный биополимер является перспективным материалом для создания композиционных материалов на основе фосфатов кальция.

Целью данной работы является сравнительная характеристика композиционных материалов на основе смеси фосфатов кальция (ФК) в качестве матрицы, в которых выступают альгинат натрия и хитозан.

Экспериментальная часть

На основе литературных данных [6,7] был выбран способ синтеза смеси фосфатов кальция [8], путем осаждения из водного раствора. Осаждение проводили при температуре 40°С, pH 6,5 с введением добавки ионов магния в концентрации 12,5 ммоль/л. Эта добавка позволяет получать многофазные порошки фосфатов кальция, которые в перспективе могут оказаться более приживаемыми и биологически активными [9], чем в настоящее время. В основе данного способа лежит следующая химическая реакция:

 $8CaCl_2 + 6Na_2HPO_4 + 4NaOH + H_2O =$

 $= Ca_8H_2(PO_4)_6 \cdot 5H_2O + 16NaCl$

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

Для получения композиционного материала в качестве биополимера использовали альгинат натрия и хитозан. В первом случае готовили 2%-ю водную суспензию альгината натрия, во втором — 2%-й раствор хитозана в 0,5%-й уксусной кислоте. В полимер вводили порошок (смесь фосфатов кальция) в количестве 10, 20, 30, 50 мас. % и интенсивно перемешивали. Вспенивание осуществляли с помощью магнитной мешалки. Пену помещали в тигель и высушивали при температуре 25 или 200°С.

Фазовый состав полученных образцов исследовали с помощью РФА (дифрактометр D8 Advance, фирмы Bruker). Съемку рентгеновской дифрактограммы выполняли на порошковом рентгеновском дифрактометре D8 Advance, фирмы Bruker в Си K_{α} излучении (длина волны 0,15406 нм) с использованием позиционно-чувствительного детектора Lynxeye. Область сканирования 5°–80°. Идентификация пиков на дифрактограммах проводилась с помощью картотеки JCPDS и программных пакетов DifWin 4.0 и Crystallographica Search-Match. Содержание присутствующих фаз в образцах определяли по методу корундовых чисел (метод Чанга, программа Crystallographica Search-Match).

ИК-спектры получали на спектрофотометре «ФСМ 2202», Инфраспек, Россия. В ходе исследования образец в виде порошка смешивали с КВг, насыпали в германиевую кювету и прессовали. Регистрацию спектров проводили с разрешением 4 см⁻¹, общее число сканирований — 50. Запись спектра исследуемых образцов выполняли в области от 400 до 4000 см⁻¹. Обработку данных осуществляли с использованием программы Origin Pro 8.0. Предел обнаружения составлял 5%.

Измерение удельной поверхности образцов по БЭТ ($S_{\text{БЭТ-N2}}$) проводили на адсорбционном приборе «Сорбтометр» по адсорбции стандартного газа азота при 77,4 К по одной точке изотермы адсорбции азота в токе гелия (относительное давление паров азота $p/p_0 = 0,075$) в е 3 ч. Диапазон измерения удельной поверхности — от 0,5 до 999 м²/г. Предел допускаемой относительной погрешности измерений удельной поверхности в режиме многократного измерения <5%.

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

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

Исследование резорбции полученных образцов проводили путем их динамического растворения при постоянном перемешивании в растворе 0,9%-го хлорида натрия (pH 7,0), ацетатном буфере (pH 4,75) и растворе соляной кислоты (pH 1,0) при температуре 22°С. Через определенные промежутки времени (0-90 мин) с помощью прямой потенциометрии фиксировали значение кислотности среды и показателя концентрации ионов кальция в растворе. Кинетические кривые были обработаны в соответствии с предложенными алгоритмами в работах [8,10]. Математическую обработку всех данных осуществляли с использованием статистических программ Statistica.10 из статистического пакета StatSoft и Static2.

Результаты и обсуждение

При синтезе смеси фосфатов кальция методом РФА установлено, что полученный осадок представлен фазами октакальций фосфата, брушита и гидроксилапатита (рис.1), основным интенсивным линиям которых соответствуют углы 20: ОКФ — 11.4, 22.8; ГА — 25.9, 29.6, 31.8; брушита — 20.4, 47.3, 35.2. ИК-спектр полученного образца содержит полосы, характерные для фосфатных групп (рис.2): валентные ассиметричные колебания 1024 и 1154 см⁻¹, характерные для связей О-Р-О, а также пики 530, 574 см⁻¹, соответствующие колебаниям в PO_4^{3-} . Из результатов оптической микроскопии (рис.3) следует, что образующиеся кристаллы имеют морфологию «розеток», состоящих из пластинчатых кристаллов, характерных для ОКФ, кристаллов моноклинной структуры, характерной для брушита, и кристаллов гексагональной сингонии, характерной для ГА, с размерами кристаллитов ОКФ — 2,96, брушита — 2,45, ГА — 2,15 нм.



Рис.1. Дифрактограмма смеси фосфатов кальция



Рис.2. ИК-спектр смеси фосфатов кальция

По результатам РФА получено, что внедрение порошкового материала в матрицу биополимера не изменяет его состав вне зависимости от природы матрицы и соотношения наполнитель/матрица.



Рис.3. Вид частиц смеси фосфатов кальция

Так, например, композит смесь ФК/альгинат натрия с соотношением 20/80 представлен смесью фаз ОКФ, брушита и ГА, основным интенсивным линиям которых соответствуют углы 20 (рис.4): ОКФ — 11,4; 22,8; ГА — 25,9; 29,6; 31,8; 49,2; брушита — 20,4; 35,2; 52,3.



Рис.4. Дифрактограмма композита смесь ФК/альгинат натрия с соотношением 20/80

Из литературных данных известно, что альгинат натрия подвергается значительному структурированию в присутствии ионов кальция, которые замещают ионы натрия и сшивают полимерные полисахаридные цепи между собой [11]. Такой механизм подтверждает почти двукратное увеличение вязкости суспензии при добавлении 1% наполнителя — смеси ФК (табл.1).

Таблица 1

Динамическая вязкость образцов

Матрица	Динамическая вязкость мат- рицы, мПа*с	Динамическая вязкость матрицы в присутствии наполнителя, мПа*с	
		0,5%	1,0%
Альгинат натрия	5992,5	7580,0	11805,5
Хитозан	3057,5	3508,0	3818,0

Методом ИК-спектроскопии выяснили, что все композиционные материалы на основе хитозана содержат полосы, характерные для ортофосфатов кальция и хитозана, на рис.5 представлены валентные колебания, характерные для группы $>C=O - 1200 \text{ см}^{-1}$, так же колебания СН-группы — 2390 см⁻¹, валентные ассиметричные колебания 1024 и 1154 см⁻¹, характерные для связей O-P-O, а также пики 530, 574 см⁻¹ соответствуют колебаниям в PO₄³⁻. К симметричным и плоским валентным колебаниям NH₂ и NH₃⁺ относятся максимумы при 3200 и 1700 см⁻¹ соответственно, что подтверждает литературные данные о том, что процесс фосфорилирования является наиболее вероятным механизмом взаимодействия фосфатов и хитозана [12].



Рис.5. ИК-спектр композита смесь ФК/альгинат натрия с соотношением 30/70

Установлено, что величина удельной поверхности композиционного материала смесь ФК/альгинат натрия возрастает от 23 до 37 м²/г по сравнению с порошковым материалом, а при увеличении температуры сушки образца удельная поверхность уменьшается до 33 м²/г. Для подобного композита ФК/хитозан наблюдается обратная зависимость, удельная поверхность по сравнению с наполнителем уменьшается до 6 м²/г.

Таблица 2

Значение начальной скорости растворения композита смесь ФК/альгинат натрия

	G		
Среда	Соотноше-	Начальная скорость,	
	ние наполни-	моль/(л мин)	
	тель/матрица	<i>t</i> _{сушки} =25°С	<i>t</i> _{сушки} =200°С
	в композите		
0,1 М раствор HCl	100/0	4,9	
	10/90	13,3	6,2
	20/80	12,2	5,6
	50/50	10,8	5,1
Ацетатный буферный раствор	100/0	12,1	
	10/90	18,1	15,4
	20/80	17,9	13,1
	50/50	16,6	12,6
0,9%-ный раствор NaCl	100/0	9,0	
	10/90	16,6	10,2
	20/80	14,9	9,6
	50/50	13,8	8,8

Значение начальной скорости растворения композита смесь ФК/хитозан

Таблица 3

Среда	Соотноше-	Начальная скорость,	
	ние наполни-	моль/(л мин)	
	тель/матрица	<i>t</i> _{сушки} =25°С	<i>t</i> _{сушки} =200°С
	в композите		
0,1 М раствор HCl	100/0	4,9	
	10/90	32,4	21,3
	30/80	43,6	42,7
	50/50	68,1	45,5
Ацетатный буферный раствор	100/0	12,1	
	10/90	23,6	10,2
	30/70	33,1	23,3
	50/50	33,2	28,6
0,9%-ный раствор NaCl	100/0	9,0	
	10/90	32,4	21,3
	30/70	43,6	35,5
	50/50	68,1	42,7

Для изучения биорезорбируемости композиционных материалов было проведено их растворение в 0,1 М растворе HCl, 0,9% растворе NaCl и ацетатном буфере (pH = 4,6). Из полученных данных следует, что резорбируемость композитов снижается при увеличении температуры сушки. При этом при увеличении соотношения наполнитель/матрица резорбируемость композита, матрицей в котором выступает альгинат натрия, снижается, а хитозан — увеличивается (табл.2,3).

Заключение

Предложен способ получения композиционных материалов на основе смеси ФК и биополимеров (альгинат натрия, хитозан), свойства которых возможно корректировать за счет варьирования соотношения наполнитель/матрица и температуры сушки. Установлено, что полимерные матрицы не изменяют фазового состава полимера, при этом растворимость и пористость материала увеличивается. Таким образом, в работе получены композиционные материалы, которые имеют перспективу применения в медицинских целях, например, для быстрой таргетной доставки лекарственных препаратов подходит преимущественно композит на основе альгината натрия, а для медленной — на основе хитозана.

- 1. Dutta P.K. Chitin and chitosan for regenerative medicine. Berlin: Springer, 2016. 389 p.
- Andersen T., Strand B.L., Formo K. et al. Alginates as biomaterials in tissue engineering // J Carbohydr Chem. 2012. №37. P.227-258.
- Сергеева Н.С., Комлев В.С., Свиридова И.К. и др. Некоторые физико-химические и биологические характеристики трехмерных конструкций на основе альгината натрия и фосфатов кальция, полученных методом 3D-печати и предназначенных для реконструкции костных дефектов // Гены и клетки. 2015. Т.10. №2. С.39-45.
- Loureiro dos Santos L.A. Natural polymeric biomaterials: processing and properties // Reference module in materials Science and Materials Engineering. 2017. P.4-5
- 20100145469 US. A61F 2/28, B05D 3/10. Bioceramic implants having bioactive substance / Barralet J.E., Gbureck U. N 12/526223; Заявл. 07.02.2008.

- 6. Tung M.S., Tomazic B., Brown W.E. The effects of magnesium and fluoride on the hydrolysis of octacalcium phosphate // Arch. OralBiol. 1992. Vol.37. P.585-591.
- Dorozhkin S.V. Bioceramics of calcium orthophosphates // Biomaterials. 2010. Vol.31. P.1465-1485.
- Golovanova O.A., Tsyganova A.A., Chikanova E.S. Targeted synthesis of octacalcium phosphate and a study of its properties // Glass Phys. Chem. 2016. V.42. №6. C.615-620.
- Tsyganova A.A., Golovanova O.A. Role of Mg²⁺, Sr²⁺, and F⁻ ions in octacalcium phosphate crystallization // Inorganic Materials. 2017. V.53. №12. P.1261-1269.
- Фомин А.С., Комлев В.С., Баринов С.М. и др. Синтез нанопорошков гидроксиапатита для медицинских применений // Перспективные материалы. 2006. №2. С.51-55.
- Юсова А.А., Гусев И.В., Липатова И.М. Свойства гидрогелей на основе смесей альгината натрия с другими полисахаридами природного происхождения // Химия растительного сырья. 2014. №4. С.59-66.
- Фадеева И.В., Баринов С.М., Федотов А.Ю., Комлев В.С. О взаимодействии фосфатов кальция с хитозаном // Доклады академии наук. 2011. Т.441. №5. С.639-642.

References

- 1. Dutta P.K. Chitin and chitosan for regenerative medicine. Berlin, Springer, 206. 389 p.
- Andersen T, Strand B.L., Formo K. et al. Alginates as biomaterials in tissue engineering. J Carbohydr Chem., 2012, vol. 37, pp. 227-258.
- Sergeeva N.S., Komlev V.S., Sviridova I.K. i dr. Nekotorye fiziko-khimicheskie i biologicheskie kharakteristiki trekhmernykh konstruktsiy na osnove al'ginata natriya i fosfatov kal'tsiya, poluchennykh metodom 3D-pechati i prednaznachennykh dlya rekonstruktsii kostnykh defektov [Some physicochemical and biological characteristics of 3d printed constructions based on sodium alginate and calcium phos-

phates for bone defects reconstruction]. Geny i Kletki, 2015, vol. 10, no. 2, pp. 39-45.

- Loureiro dos Santos, L.A. Natural Polymeric Biomaterials: Processing and Properties. Reference Module in Materials Science and Materials Engineering, 2017, pp. 4–5. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-803581-8.02253-0.
- Barralet J.E., Gbureck U. Bioceramic implants having bioactive substance. Patent US. No. 20100145469 US. A61F 2/28, B05D 3/10. N 12/526223.
- Tung M.S., Tomazic B., Brown W.E. The effects of magnesium and fluoride on the hydrolysis of octacalcium phosphate. Arch. Oral Biol., 1992, vol. 37, pp. 585–591.
- 7. Dorozhkin S. V. Bioceramics of calcium orthophosphates. Biomaterials, 2010, vol. 31, pp. 1465–1485.
- Golovanova O.A., Tsyganova A.A., Chikanova E.S. Targeted synthesis of octacalcium phosphate and a study of its properties. Glass Phys. Chem., 2016, vol. 42, no. 6, pp. 615-620.
- Tsyganova A.A., Golovanova O.A. Role of Mg²⁺, Sr²⁺, and F⁻ ions in octacalcium phosphate crystallization. Inorganic Materials, 2017, vol. 53, no. 12, pp. 1261-1269
- Fomin A.S., Komlev B.C., Barinov S.M. i dr. Sintez nanoporoshkov gidroksiapatita dlya meditsinskikh primeneniy [Synthesis of nanopowders of hydroxyapatite for medical applications]. Perspektivnye materialy, 2006, no. 2, pp. 51-55.
- Yusova A.A., Gusev I.V., Lipatova I.M. Svoystva gidrogeley na osnove smesey al'ginata natriya s drugimi polisakharidami prirodnogo proiskhozhdeniya [Properties of the hydrogels based on a mixture of sodium alginate with other polysaccharides of natural origin]. Khimiya rastitel'nogo syr'ya, 2014, no. 4, pp. 59-66.
- Fadeeva I.V., Barinov S.M., Fedotov A.Yu., Komlev V.S. O vzaimodeystvii fosfatov kal'tsiya s khitozanom [On the interaction of calcium phosphates with chitosan]. Doklady akademii nauk, 2011, vol. 441, no. 5, pp. 639-642.