

4. Zhang H., Zhang J. The preparation of novel polyvinyl alcohol (PVA)-based nanoparticle/carbon nanotubes (PNP/CNTs) aerogel for solvents adsorption application // *Journal of Colloid and Interface Science*. 2020. Vol. 569. P. 254–266.
5. Varga M., Stehlik S., Kaman O., Izak T., Domonkos M., Lee D.S., Kromka A. Templated diamond growth on porous carbon foam decorated with polyvinyl alcohol-nanodiamond composite // *Carbon*. 2017. Vol. 119. P. 124–132.
6. Стрижак Е. А., Раздьяконова Г. И., Филиппева А. А., Неделькин В. И. Исследование однородности дисперсного технического углерода как наполнителя резин методами световой, сканирующей атомно-силовой и электронной микроскопией // *Каучук и резина*. 2009. № 6. С. 18–19.
7. Томас Г., Горинж М. Дж. Просвечивающая электронная микроскопия материалов: пер. с англ. / Под ред. Б. К. Вайнштейна. М: Наука, 1983. 320 с.
8. ASTM D 3849-07 Standard test method for carbon black – morphological characterization of carbon black using electron microscopy. 2020.
9. Borah D., Satokawa S., Kato S., Kojima T. Characterization of chemically modified carbon black for sorption application // *Applied Surface Science*. 2008. № 254. P. 3049–3056.
10. Кохановская О. А. Метод оценки содержания хинонных групп на поверхности дисперсного углерода // *методы исследования состава и структуры функциональных материалов: матер. 1-я Всерос. науч. конф. Новосибирск, 11-16 октября 2009 г.* С. 200.
11. Kipling J. J. Adsorption from solutions of Non-Electrolytes. Academic Press, London, 1965. 340 p.
12. Кохановская О. А. Изучение влияния морфологии и физико-химических свойств дисперсного углерода на процесс образования наполненных гелевых матриц на основе водорастворимых полимеров: дис. ... канд. хим. Наук. Омск, 2012. 159 с.
13. Patat F., Schliebener C. Die adsorption von makromolekullen I // *Makromol. Chem*. 1957. № 44/46. P. 643–669.
14. Гельфман М. И., Ковалевич О. В., Юстратов В. П. Коллоидная химия. СПб.: Лань, 2003. 332 с.
15. Patat F., Killinann E., Schliebener C. Die adsorption von makromolekullen III // *Angewandte macromolekulare chemie*. 1961. № 49. P. 200–214.
16. Tuijnman C. A. F., Hermans J. J. Precision viscometry of polyvinyl acetate in toluene // *Journal of polymer science*. 1927. № 25. P. 385–401.

УДК 546.05

### ОСТЕОИНДУКТИВНЫЕ ГРАНУЛЫ НА ОСНОВЕ ГИДРОКСИАПАТИТА, ВОЛЛАСТОНИТА И ЖЕЛАТИНА

#### OSTEOINDUCTIVE GRANULES BASED ON HYDROXYAPATITE, WOLLASTONITE AND GELATIN

А. Е. Шевченко<sup>1,2</sup>, А. П. Солоненко<sup>2</sup>, Е. С. Чиканова<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>*Омский государственный технический университет, г. Омск, Россия*

<sup>2</sup>*Омский государственный медицинский университет, г. Омск, Россия*

<sup>3</sup>*Омский государственный университет им. Ф.М. Достоевского, г. Омск, Россия*

A. E. Shevchenko<sup>1,2</sup>, A. P. Solonenko<sup>2</sup>, E. S. Chikanova<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>*Omsk State Technical University, Omsk, Russia*

<sup>2</sup>*Omsk State Medical University, Omsk, Russia*

<sup>3</sup>*Omsk State University named after F.M. Dostoevsky, Omsk, Russia*

**Аннотация.** Актуальной задачей современного медицинского материаловедения является разработка и создание остеоиндуктивных биоматериалов, предназначенных для восстановления и замещения костных дефектов. В данной работе по суспензионной технологии, основанной на принципе несмешивающихся жидкостей, из керамических порошков, содержащих гидроксиапатит и волластонит в различных пропорциях, и желатина, выполняющего роль связующего полимера, получена серия гранулированных композитов, которые имеют сферическую форму и полидисперсный состав. Полученные материалы могут быть использованы в травматологии и ортопедии для заполнения костных дефектов.

**Ключевые слова:** биоматериалы, композиты, гранулы, гидроксиапатит, волластонит, желатин

DOI: 10.25206/2310-4597-2021-1-58-63

## I. ВВЕДЕНИЕ

Одним из направлений современного медицинского материаловедения является разработка и получение остеоиндуктивных материалов для заполнения и восстановления костных дефектов, возникающих в результате травм и болезней. В настоящее время определяющим в медицине стал регенеративный подход, согласно которому организм способен сам восстановить повреждение, если пометить в место дефекта биodeградируемый материал определенной архитектуры, состоящий из биологически совместимых с организмом компонентов [1, 2]. Для этой цели перспективно использование композитных сферических гранул на основе биосовместимых веществ. Сферическая форма материалов позволяет плотно заполнять костные полости за счёт использования частиц различных размеров, предотвращая при этом слипание и унос частиц материала [3]. Также возможно введение в меж- и внутригранульное пространство лекарственных веществ для их пролонгированного выделения в месте имплантации.

Гранулы могут быть изготовлены различными способами. В их числе распылительная сушка, закалка в жидкости, гидротермальный синтез [4]. В работе [5] описан способ получения гранул-микросфер методом электроспиннинга. Также гранулы получают размолотом брикета (спрессованный или обожжённый материал) с последующим рассевом или окатыванием в тефлоновом грануляторе тарельчатого типа [6]. Известен метод изостатического прессования порошка при давлении 100 – 200 МПа с последующим дроблением блоков [7]. Наиболее интересен способ получения пористых сферических гранул по суспензионной технологии, основанной на эффекте несмешивающихся жидкостей [8]. При этом, как правило, получают суспензию биосовместимого порошка и связующего полимера (желатин, коллаген, хитозан и т.д.), которую затем вводят в диспергирующую среду, в качестве которой чаще всего выступает растительное масло, и перемешивают, в результате чего, под действием сил поверхностного натяжения, образуются гранулы.

Анализ литературных данных показал, что основными компонентами минеральной составляющей гранул являются фосфаты кальция, чаще всего гидроксипатит (ГА,  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ ). Однако, предполагается, что более эффективно использование в качестве основы материалов из смесей фосфатов кальция с другими биосовместимыми веществами, в числе которых силикаты кальция, которые провоцируют процесс образования новой костной ткани за счет постепенного растворения в среде организма [9]. Поэтому актуально получение биокомпозитов, в частности гранул, на основе смесей фосфатов и силикатов кальция.

## II. ПОСТАНОВКА ЗАДАЧИ

Задача данной работы – получение и исследование гранул на основе ГА, волластонита (ВТ,  $\beta\text{-CaSiO}_3$ ) и желатина с различными пропорциями компонентов минеральной составляющей.

## III. ТЕОРИЯ

Для получения гранул использовали керамические порошки с варьируемым содержанием ГА и ВТ, синтезированные согласно методике, представленной в работе [10]. Некоторые характеристики используемых порошков представлены в табл. 1.

ТАБЛИЦА 1  
ХАРАКТЕРИСТИКИ КЕРАМИЧЕСКИХ ПОРОШКОВ, ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ДЛЯ СИНТЕЗА ГРАНУЛ

Соотношение ГА/ВТ, масс. %	Ca/(P+Si)	$D_{\text{median}}$ , МКМ <sup>1</sup>	D (ГА), нм <sup>2</sup>	D (ВТ), нм <sup>3</sup>
80/20	1.57 ± 0.02	87.7	12.4	-
60/40	1.39 ± 0.02	99.0	11.9	9.5
50/50	1.30 ± 0.05	103.6	11.4	12.2
40/60	1.24 ± 0.04	110.7	11.0	11.0
20/80	1.10 ± 0.01	133.8	12.2	10.8
0/100	0.99 ± 0.01	133.3	-	13.1

<sup>1</sup>  $D_{\text{median}}$  – медианный размер частиц образца,

<sup>2</sup> D (ГА) – размер кристаллитов ГА,

<sup>3</sup> D (ВТ) – размер кристаллитов ВТ.

Гранулы синтезировали по схеме, показанной на рис. 1. Керамические порошки с заданным массовым соотношением ГА и ВТ массой 1 г смешивали с 1.25 - 2.0 мл 15 % водного раствора желатина, разогретого до температуры 40 °С, и быстро перемешивали до образования однородной суспензии. Полученную сметанообразную массу вводили по каплям в растительное масло, перемешиваемое при помощи магнитной мешалки со скоростью 850 об/мин. Сформировавшиеся гранулы охлаждали, отмывали от масла этиловым спиртом и сушили при температуре 25 °С в течение 24 часов. Затем образцы высушивали при 100 °С в течение 2 часов и исследовали с применением группы физико-химических методов.

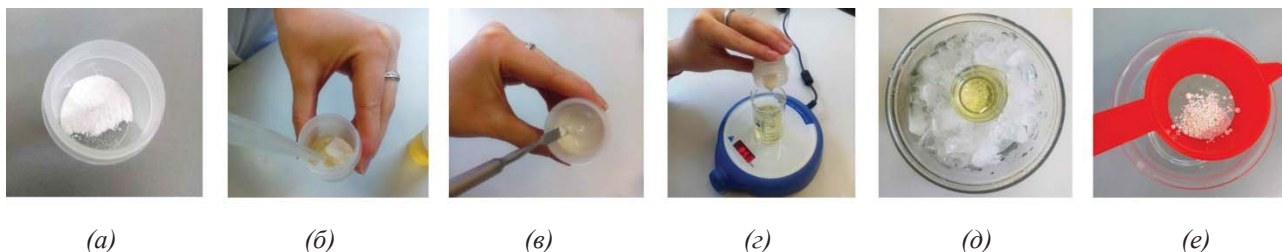


Рис. 1. Схема получения гранул:

а – подготовка порошка, б – прибавление желатина, в – смешение порошка и желатина, г – прикапывание суспензии к маслу при перемешивании, д – выдерживание гранул на холоде, е – отмывка гранул от масла и высушивание на воздухе

Фазовый состав полученных гранул исследовали с помощью рентгенофазового анализа (РФА), который выполняли на дифрактометре «XRD-7000» (Shimadzu). ИК-спектры поглощения образцов (в виде таблеток с KBr) регистрировали на ИК-Фурье-спектрометре «ФТ-801» (Simex). Запись спектров проводили в области от 4000 до 500  $\text{см}^{-1}$ . Для получения, обработки и расшифровки инфракрасных спектров использовали программу «ZaIR 3.5». Дисперсный состав гранул, формирующихся в результате синтеза из порошков различного состава, определяли при помощи ситового анализа. Для этого образцы рассеивали на серии лабораторных сит с размерами ячеек от 0.5 до 4 мм.

#### IV. РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКСПЕРИМЕНТОВ

По описанной методике из синтетических порошков с различным массовым содержанием ГА и ВТ получены гранулы сферической формы, внешний вид которых представлен на рис. 2. Размеры гранул варьируют в диапазоне от 0.2 до 5 мм. Основная фракция имеет размеры от 0.5 до 2 мм (рис. 3).

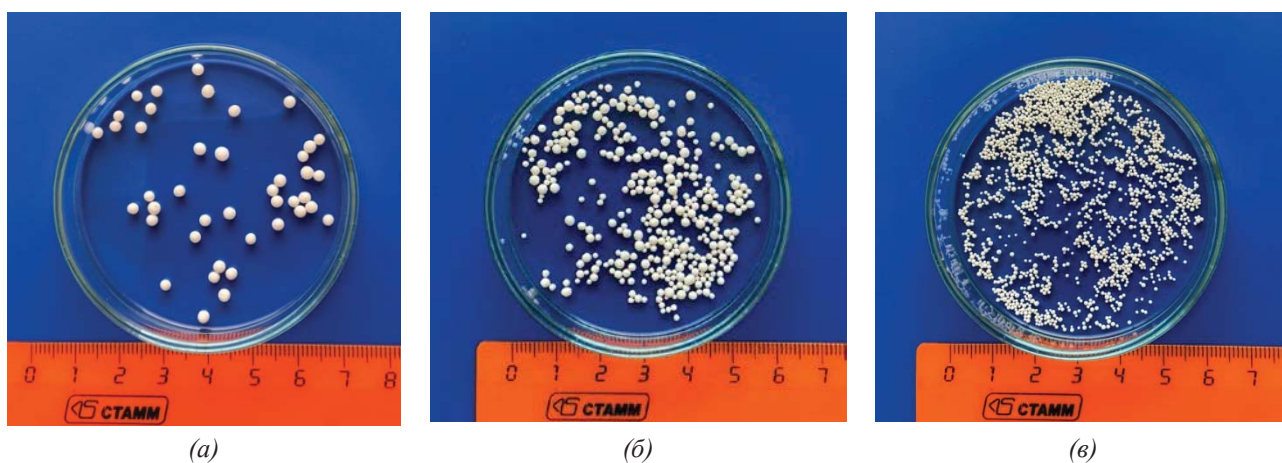


Рис. 2. Внешний вид гранул, просеянных через сита с диаметром ячеек 2 мм (а), 1 мм (б), 0.5 мм (в)

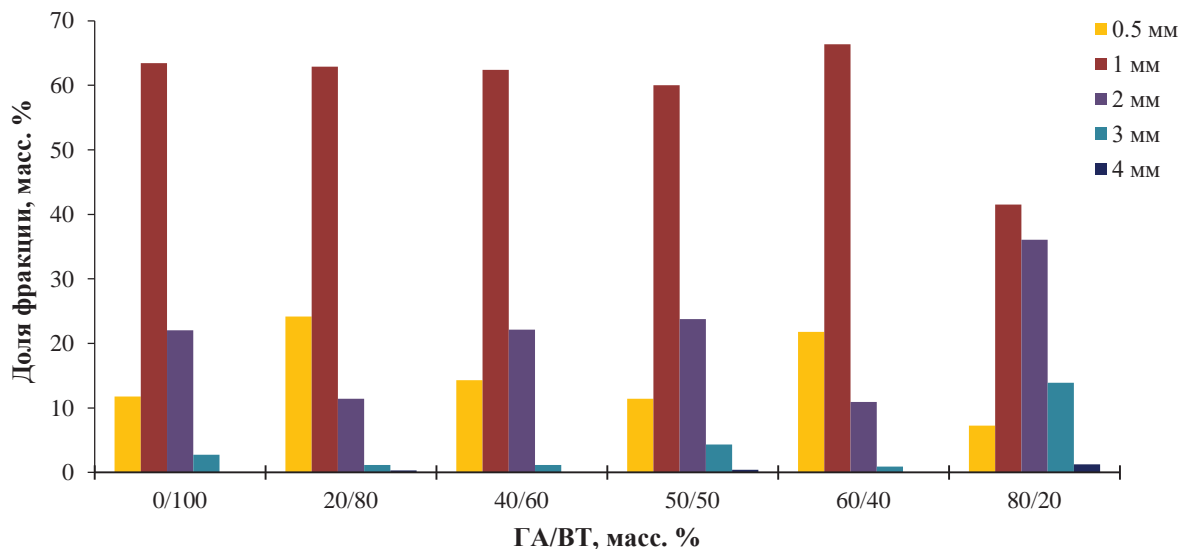


Рис. 3. Дисперсный состав гранул из керамических порошков различного состава

Методом РФА выполнено исследование фазового состава гранул (рис. 4). Установлено наличие на дифрактограммах всех основных пиков ГА и ВТ, а также гало в области  $20^\circ - 24^\circ$ , соответствующее желатину [11].

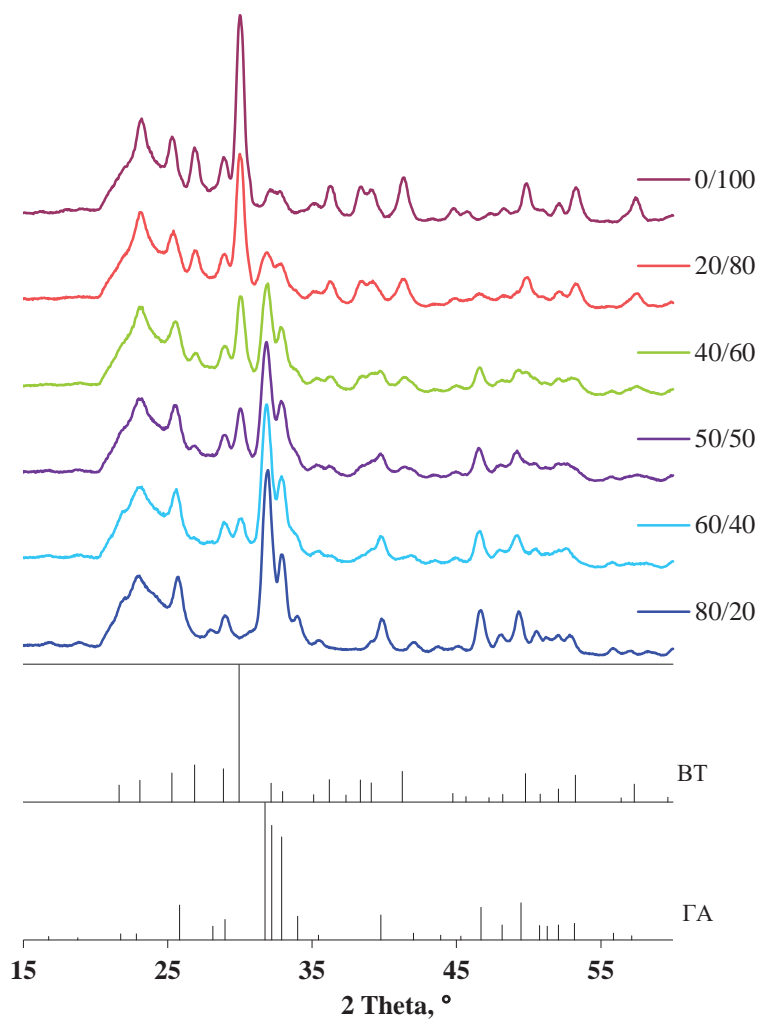


Рис. 4. Дифрактограммы гранул из порошков с различным соотношением ГА/ВТ

ИК-спектры гранул из порошков с различным соотношением ГА/ВТ, а также их компонентов (ГА, ВТ и желатина) представлены на рис. 5. Присутствие на ИК-спектрах образцов пиков солей и полимера указывает на то, что все исходные компоненты входят в состав гранул без изменений.

#### V. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В данной работе из керамических порошков, содержащих смесь ГА и ВТ в различных соотношениях, и желатина получена серия композитных гранул, синтез которых проводился по суспензионной технологии, основанной на принципе несмешивающихся жидкостей. Предполагается, что варьирование содержания ГА и ВТ в составе гранул позволит регулировать скорость растворения биоматериала в среде организма, что актуально в рамках регенерационного подхода.

Исследование полученных материалов методами РФА и ИК-Фурье-спектроскопии показало, что они состоят из ГА, ВТ и желатина и не содержат в своём составе примесных компонентов, т.е. в процессе их изготовления не происходит превращений исходных компонентов. Также по дифрактограммам видно, что с увеличением содержания апатита в составе композитов, характерные для него рефлекссы ( $31.9^\circ$ ,  $32.9^\circ$  и  $34.0^\circ$  по  $2\theta$ ) становятся более выраженными. В свою очередь, интенсивность пиков, указывающих на присутствие фазы ВТ, уменьшается. В области  $20^\circ - 24^\circ$  по  $2\theta$  фиксируется пологий пик, соответствующий желатину [11].

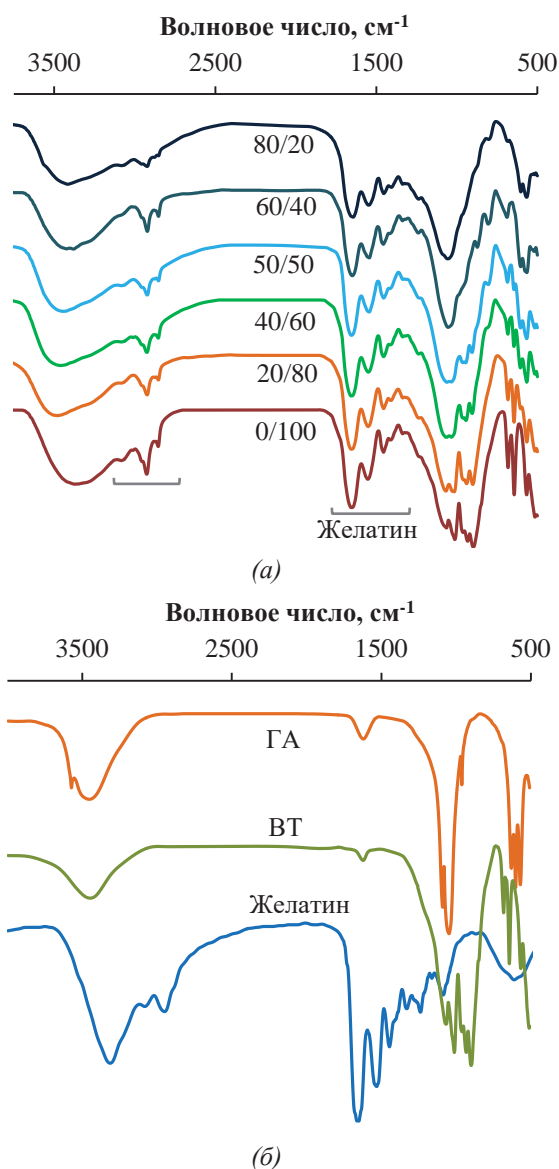


Рис. 5. ИК-спектры гранул из порошков с различным соотношением ГА/ВТ (а) и компонентов гранул (б)

На ИК-спектрах гранул (рис. 5) фиксируются основные полосы поглощения валентных и деформационных колебаний функциональных группировок, характерных для ГА, ВТ и желатина. Максимумы поглощения, вызванные валентными колебаниями связей O–P–O при 565 и 603 см<sup>-1</sup> и симметричными деформационными колебаниями P–O в PO<sub>4</sub>-тетраэдрах при 962, 1040 и 1090 см<sup>-1</sup> указывают на присутствие ГА в составе гранул [12]. Также в ИК-спектрах композитов наблюдаются моды деформационных колебаний O–Si–O при 565 см<sup>-1</sup>, валентные симметричные колебания Si–O–Si при 600 - 800 см<sup>-1</sup>, асимметричные валентные колебания связей Si–O в тетраэдрах SiO<sub>4</sub> при 850 - 1100 см<sup>-1</sup> и валентное асимметричное колебание Si–O–Si при 1200 см<sup>-1</sup>, соответствующие ВТ [13]. Для желатина характерны основные полосы поглощения, вызванные колебаниями карбоксильных группировок в желатине I типа в области 1260 - 1400 см<sup>-1</sup>; при 1550 см<sup>-1</sup> наблюдается полоса деформационных колебаний связей N–H в амиде II, а максимум поглощения в области 3270 - 3370 см<sup>-1</sup> соответствует валентным колебаниям связей N–H; полосы деформационных колебаний связей N–H и валентные колебания связей C=O и O–H проявляются при 1650 см<sup>-1</sup>; дублет при 2880 и 2940 см<sup>-1</sup> соответствует валентным колебаниям связей C–H и N–H [14]. Данные ИК-Фурье-спектроскопии согласуются с результатами РФА и указывают на отсутствие примесных компонентов в составе гранул.

По результатам дисперсионного анализа установлено, что получаемые образцы гранул полидисперсны. Гранулы представляют собой сферы различного диаметра (от 0.2 до 5 мм). Такой фракционный состав материала позволит проводить рыхлое заполнение костного дефекта любой сложной формы.

## VI. ВЫВОДЫ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Произведен синтез композитных гранул различного диаметра из синтетических порошков, содержащих ГА и ВТ в различных пропорциях, и желатина, выступающего в качестве связующего полимера. Полученные материалы имеют форму, близкую к сферической, и полидисперсный состав, что обуславливает перспективность их использования в травматологии и ортопедии для заполнения дефектов костной ткани.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ. БЛАГОДАРНОСТИ

Автор выражает благодарность директору НОПЦ «Нанотехнологии» ОмГТУ, канд. техн. наук А.И. Блесману и доценту кафедры «Физика» ОмГТУ, канд. пед. наук Д.А. Полонянкину за помощь в выполнении рентгенофазового анализа гранул.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баринов С. М. Керамические и композиционные материалы на основе фосфатов кальция для медицины // Успехи химии. 2010. Т. 79, № 1. С. 15–32.
2. Galindo T. G. P., Chai Y., Tagaya M. Hydroxyapatite nanoparticle coating on polymer for constructing effective biointeractive interfaces // Journal of Nanomaterials. 2019. Vol. 2019. P. 23.
3. Yang J. H., Kim J. H., You C. K., Rautray T. R., Kwon T. Y. Synthesis of spherical hydroxyapatite granules with interconnected pore channels using camphene emulsion // Journal of Biomedical Materials Research Part B. 2011. Vol. 99. P. 150–157.
4. Paul W., Sharma C. P. Development of porous spherical hydroxyapatite granules: application towards protein delivery // Journal of Materials Science: Materials in Medicine. 1999. № 7. P. 383–388.
5. Пат. 2497548 Российская Федерация, МПК А 61 L 27/12, А 61 L 27/56, А 61 L 27/58, А 61 К 9/16. Пористые микросферы на основе биофосфатов кальция и магния с регулируемым размером частиц для регенерации костной ткани / Полежаева Л. К. № 2012143348/15; заявл. 10.10.2012; опубл. 10.11.2013, Бюл. № 31.
6. Арсеньев П. А., Саратовская Н. В. Синтез и исследование материалов на основе гидроксиапатита кальция // Стоматология. 1996. Т. 75, № 5. С. 74–79.
7. Gautier H., Merle C., Auget J.L., Daculsi G. Isostatic compression, a new process for incorporating vancomycin into biphasic calcium phosphate: comparison with a classical method // Biomaterials. 2000. Vol. 21. P. 243–249.
8. Komlev V. S., Barinov S. M., Girardin E. [et al.]. Porous spherical hydroxyapatite and fluorhydroxyapatite granules: processing and characterization // Science and Technology of Advanced Materials. 2003. Vol. 4. P. 503–508.
9. Wu C., Chang J. A review of bioactive silicate ceramics // Biomedical Materials. 2013. Vol. 8. 12 p.

10. Солоненко А. П., Блесман А. И., Полонянкин Д. А., Горбунов В. А. Синтез композитов на основе фосфатов и силикатов кальция // Журнал неорганической химии. 2018. Т. 63, № 8. С. 953–960.
11. Chen X., Chen Q, Yan T., Liu J. Characterization of konjac glucomannan-gelatin IPN physical hydrogel scaffold // Material Science and Engineering. 2017. Vol. 207. 6 p.
12. Shi J., Klocke A., Zhang M., Bismayer Y. Thermally-induced structural modification of dental enamel apatite: decomposition and transformation of carbonate groups // European Journal of Mineralogy. 2005. Vol. 17. P. 769–775.
13. Handke M. FT-IR isotopic shifted spectra of calcium silicates // Fourier and computerized infrared spectroscopy. 1985. Vol. 553. P. 395–396.
14. Hossana M. J., Gafurb M. A., Kadirb M. R., Karima M. M. Preparation and characterization of gelatin-hydroxyapatite composite for bone tissue engineering // International Journal of Engineering & Technology IJET-IJENS. 2014. Vol. 14, no 1. P. 24–32.