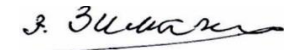
Міністерство освіти і науки України
Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна

Фізичний факультет

Кафедра фізики твердого тіла

До захисту допущено
кафедрою фізики твердого тіла протокол № 5 від 09.06.2026 р.

завідувач кафедри  Золтан ЗИМАН
(підпис) (ім'я, прізвище)

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА
здобувача першого (бакалаврського) рівня вищої освіти
(першого (бакалаврського) / другого (магістерського))

Одержання дрібнодисперсного β-трикальційфосфатного порошку для синтезу біоактивного цементу
(тема роботи)

Спеціальність (спеціалізація) 104 - фізика та астрономія
(код та найменування спеціальності; спеціалізації спеціальності)

Освітня програма фізика
(назва освітньої програми)

Здобувач  Єлизавета МАНЖУЛА
(підпис) (ім'я, прізвище)

Науковий керівник  Микола ТКАЧЕНКО
(підпис) (ім'я, прізвище)

Харків – 2026

АНОТАЦІЯ

Манжула Є. А. Одержання дрібнодисперсного β-трикальційфосфатного порошку для синтезу біоактивного цементу – Рукопис.

Дипломна робота на здобуття освітньо-кваліфікаційного рівня «Бакалавр» за спеціальністю 104 – «Фізика та астрономія». – Харків: ХНУ імені В. Н. Каразіна, 2026. - 54 с. - Табл. 8, Іл. 17.

У роботі досліджено фазовий склад, кристалічну структуру та морфологію частинок порошків β-трикальційфосфату (β-ТКФ), синтезованих твердофазним методом. Застосовано методи рентгенівської дифракції (XRD), інфрачервоної спектроскопії (ІЧ) та електронної мікроскопії. Встановлено відповідність синтезованого матеріалу структурним вимогам до прекурсорів біоактивних кальцій-фосфатних цементів.

Ключові слова: β-трикальційфосфат, рентгенівська дифракція, спе спектроскопія, електронна мікроскопія, біоактивний цемент, фосфати кальцію.

ABSTRACT

Manzhula Y. A. Obtaining fine-dispersed β-tricalcium phosphate powder for synthesis of bioactive cement – Manuscript.

Bachelor's thesis in specialty 104 – «Physics and Astronomy». – V. N. Karazin Kharkiv National University, 2025. – 54 p. – 8 tables, 17 figures.

The thesis investigates the phase composition, crystal structure and particle morphology of β-tricalcium phosphate (β-TCP) powders synthesized by the solid-state method. X-ray diffraction (XRD), infrared spectroscopy (IR) and electron microscopy were applied. Structural compliance of the synthesized material with the requirements for bioactive calcium phosphate cement precursors was established.

Keywords: β-tricalcium phosphate, X-ray diffraction, infrared spectroscopy, electron microscopy, bioactive cement, calcium phosphates.

Зміст

ВСТУП..... 6

1. ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД 7

1.1. Апатитові і брушитові біоактивні цементи. Перевага апатитових цементів 7

1.2. Методи одержання біоактивних кісткових цементів на основі фосфатів кальцію. .....**Ошибка! Закладка не определена.**

1.3. Вплив розміру порошкових частинок на утворення цементів .....**Ошибка! Закладка не определена.**

1.4. Роль аморфізації порошків при реакції цементації**Ошибка! Закладка не определена.**

1.5. Вплив енергетичного помелу частинок на основі β-трикальційфосфату на здатність до утворення цементів 36

2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ..... 42

2.1. Синтез вихідного β-ТКФ 42

2.2. Механічна активація β-ТКФ.....**Ошибка! Закладка не определена.**

2.3. Фізико-хімічна характеристика порошків 45

2.4. Приготування та дослідження цементів**Ошибка! Закладка не определена.**

3. РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ АНАЛІЗ**Ошибка! Закладка не определена.**

ВИСНОВКИ..... 52

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ……..……53

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

Скорочення	Пояснення
КФЦ	кальцій-фосфатний цемент
ТКФ	трикальційфосфат
β-ТКФ	β-трикальційфосфат
α-ТКФ	α-трикальційфосфат
ГА	гідроксилапатит
КДГА (CDHA)	кальцій-дефіцитний гідроксиапатит
DCPA	дикальційфосфат ангідрид (Dicalcium Phosphate Anhydrous)
DCPD	дикальційфосфат дигідрат, або брушит (Dicalcium Phosphate Dihydrate)
ОКР	область когерентного розсіювання
ОА	оксиапатит
XRD	рентгенівська дифракція (X-ray Diffraction)
ІЧ	інфрачервона спектроскопія
PSD	розподіл частинок за розмірами (Particle Size Distribution)
АМ	альтернаватині методи (Alternative Methods)

ВСТУП

Об’єкт дослідження: порошки β-трикальційфосфату (β-ТКФ), синтезовані твердофазним методом.

Предмет дослідження: залежність фазового складу, кристалічної структури та морфології частинок порошків β-ТКФ від умов синтезу.

Мета дослідження: дослідити структурні та морфологічні характеристики синтезованого β-ТКФ методами рентгенофазового аналізу, інфрачервоної спектроскопії та електронної мікроскопії з метою оцінки придатності отриманого порошку для синтезу біоактивного цементу.

Методи дослідження: рентгенівська дифракція (XRD) для аналізу фазового складу та визначення розміру кристалітів за рівнянням Шеррера; інфрачервона спектроскопія (ІЧ) для ідентифікації функціональних груп та контролю фазової чистоти; електронна мікроскопія для дослідження морфології та розміру частинок порошку.

Наукова новизна: проведено комплексне структурне дослідження синтезованого β-ТКФ із застосуванням взаємодоповнювальних фізичних методів аналізу; встановлено кореляцію між умовами синтезу та структурними характеристиками порошку.

Практичне значення: результати роботи можуть бути використані при розробці рецептур біоактивних кісткових цементів для застосування у черепно-лицевій та ортопедичній хірургії.

1. ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД

1.1. Апатитові і брушитові біоактивні цементи

β-трикальційфосфат (β-ТКФ) є одним із найбільш потужних і широко застосовуваних синтетичних замінників кістки. Він поєднує остеокондуктивні та остеоіндуктивні властивості з резорбцією, що відбувається під контролем клітин (cell-mediated resorption). Це дозволяє досягати повної регенерації кісткових дефектів без залишкового матеріалу. За оглядом Bohner et al. [1], β-ТКФ вирізняється серед інших кальцій-фосфатних матеріалів завдяки своїй здатності до повної заміни на новоутворену кісткову тканину, хоча клінічні результати іноді вважаються «непередбачуваними» через недостатнє розуміння його фізико-хімічних властивостей (кристалічна структура, поверхневі фази, вплив домішок на пористість і зернистість) [2].Візуалізації пропорції можна побачити на рисунку 1.

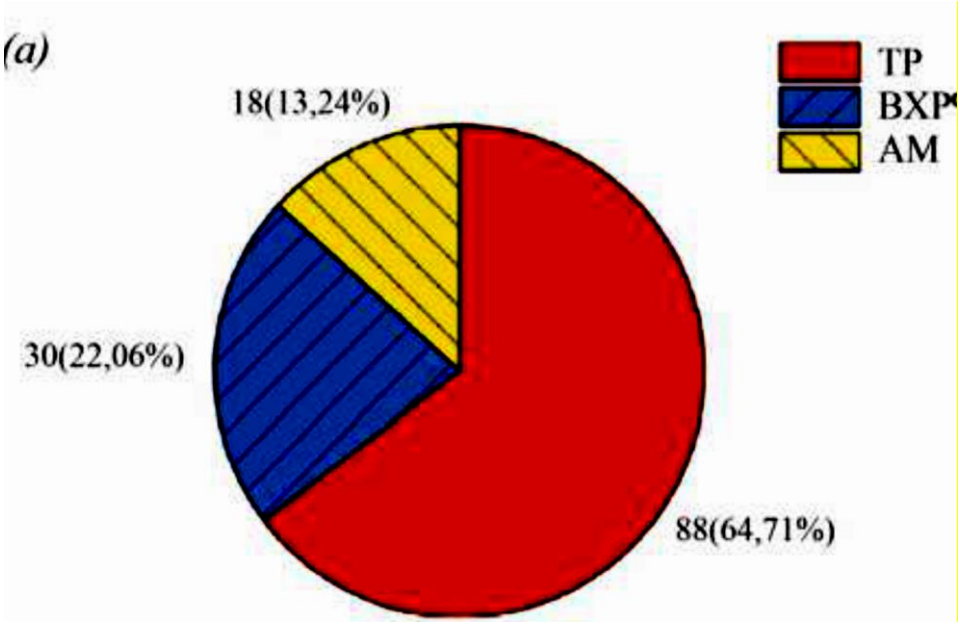


Рис. 1. Пропорції застосування основних методів синтезу α-ТКФ у роботах, які цитуються. TP: твердофазна реакція; BXP: водна хімічна реакція; AM: альтернативні методи [2].

Кальцій-фосфатні цементи (КФЦ) належать до найбільш перспективних біоактивних матеріалів для заміщення кісткових дефектів, що не зазнають значних механічних навантажень. Вперше запропоновані Брауном і Чоу у 1985 році [3], ці матеріали являють собою самозатвердіваючі пасти, які формуються безпосередньо в організмі за температури тіла (37°C) внаслідок кислотно-основної реакції між порошковою та рідкою фазами. З погляду фізики твердого тіла КФЦ є динамічними системами, у яких процеси розчинення, осадження та фазових перетворень критично залежать від кристалічної структури реагентів, розміру частинок, ступеня їхньої кристалічності та наявності дефектів кристалічної ґратки . «Згідно з оглядом Bohner et al. [4], β-трикальційфосфат є одним із найбільш перспективних синтетичних замінників кістки завдяки своїй остеокондуктивній та остеоіндуктивній дії, що робить його ідеальним прекурсором для апатитових цементів після механічної активації.»

Основна класифікація КФЦ базується на значенні pH реакційного середовища та типі кінцевого продукту затвердіння:

1. при pH нижче 4,2 утворюються брушитові цементи, основою яких є дикальційфосфат дигідрат (DCPD, CaHPO4 · 2H2O)
2. при pH понад 4,2 формуються апатитові цементи, де головним продуктом є гідроксиапатит (ГА, $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$) або кальцій-дефіцитний гідроксиапатит (CDHA)

Брушитові цементи синтезують переважно з кислих фосфатів кальцію або фосфорної кислоти. Зокрема, реакція монокальційфосфату моногідрату з трикальційфосфатом у присутності води зумовлює швидке формування характерних пластинчастих кристалів [5, 6].

Водний гідрофосфат кальцію (ВДГФК). Апатитові цементи утворюються за реакцією гідролізу трикальційфосфату:

$$3Ca_3(PO_4)_2 + H_2O \rightarrow Ca_9(PO_4)_5(HPO_4)OH \quad (1)$$

причому для механічно активованого β-ТКФ ця реакція значно прискорюється завдяки переходу частини матеріалу в аморфний стан [5]. Брушит ($CaHPO_4 \cdot 2H_2O$) кристалізується в моноклінній сингонії з просторовою групою Ia (Pa3) і характеризується високою розчинністю (константа розчинності Ksp ≈ $2{,}7\times10^{-7}$ при 37 °C), що зумовлює швидку резорбцію матеріалу в організмі протягом тижнів або місяців, проте під час реакції схоплювання створюється кисле середовище з pH близько 4, яке може спричиняти локальне запалення тканин і обмежує сумісність з деякими лікарськими препаратами через хелатування іонів кальцію [7]. На рисунку 2 ми побачимо пропорцію застосування методів синтезу

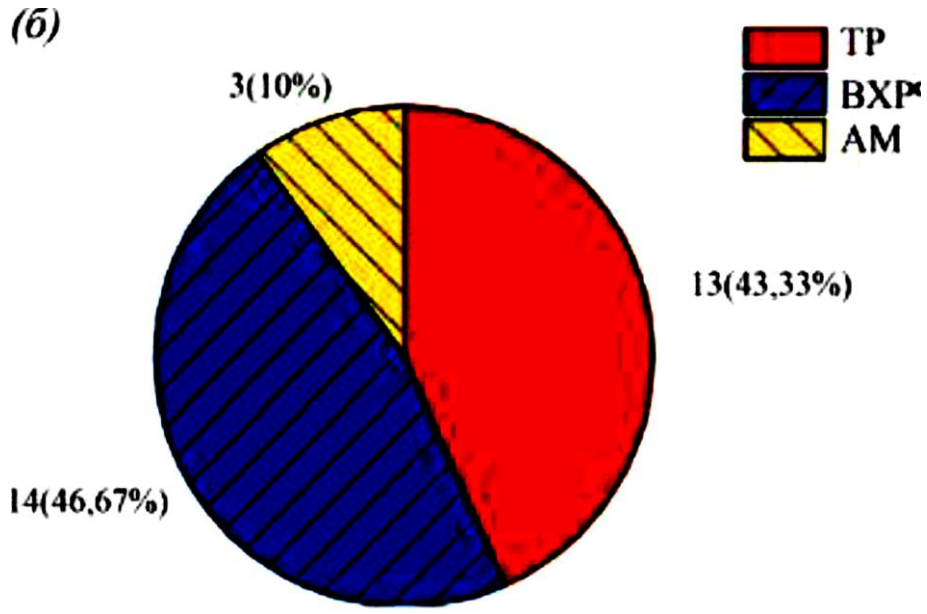


Рис. 2. Пропорції застосування методів синтезу α-ТКФ у роботах, опублікованих за останні 5 років [8]. TP: твердофазна реакція; BXP: водна хімічна реакція; AM: альтернативні методи

На противагу цьому гідроксиапатит має гексагональну структуру з просторовою групою $P6_3/m$, параметрами ґратки a = b = 9,418 Å і c = 6,881 Å, низькою розчинністю (Ksp ≈ 10^{-58}) і є основним мінеральним компонентом кісткової тканини людини (60–70 %), завдяки чому забезпечує пряму

остеоінтеграцію без утворення фіброзної капсули. Кальцій-дефіцитний гідроксиапатит має формулу

$$Ca_{10-x}(HPO_4)_x(PO_4)_{6-x}(OH)_{2-x} \quad (2)$$

із співвідношенням Ca/P від 1,5 до 1,67 і демонструє ще більшу подібність до природної кістки, що робить його ідеальним для тривалої регенерації. [3, 8]. Механічні характеристики апатитових цементів суттєво переважають аналогічні показники брушитових систем. Через 24 години після затвердіння міцність апатитових цементів на стиск становить 50–83 МПа (зокрема, для систем на основі механічно активованого ТКФ — до 50 МПа), а діаметральна міцність на розтягування досягає 7 МПа. Натомість показники брушитових цементів обмежуються діапазоном 10–60 МПа, причому *in vivo* спостерігається швидка втрата механічної стабільності через прискорену резорбцію матеріалу [2, 4]. Пористість апатитових цементів варіюється в межах 40–50 %, де переважають нанопори розміром 6–150 нм. Така структура є оптимальною для проростання кровоносних судин та формування нової кісткової тканини.

У брушитових цементах пори зазвичай більші, проте їхня механічна стійкість є значно нижчою через специфічну пластинчасту морфологію кристалів (DCPD) [3, 8]. Біологічна поведінка апатитових цементів характеризується повільною остеокластичною резорбцією, що синхронізована з темпами росту ламелярної кістки.

Брушитові системи резорбуються приблизно втричі швидше; це може бути перевагою при створенні тимчасових носіїв лікарських засобів, проте розчинення часто супроводжується локальним ацидозом і запальними реакціями [7]. Клінічний досвід застосування у черепно-лицевій та щелепно-лицевій хірургії підтверджує перевагу апатитових цементів: вони демонструють стабільність імплантату понад два роки, відсутність негативних імунних відповідей та пряму інтеграцію з кістковою тканиною [2].

Термодинамічні параметри процесу схоплювання також суттєво залежать від фазового складу.

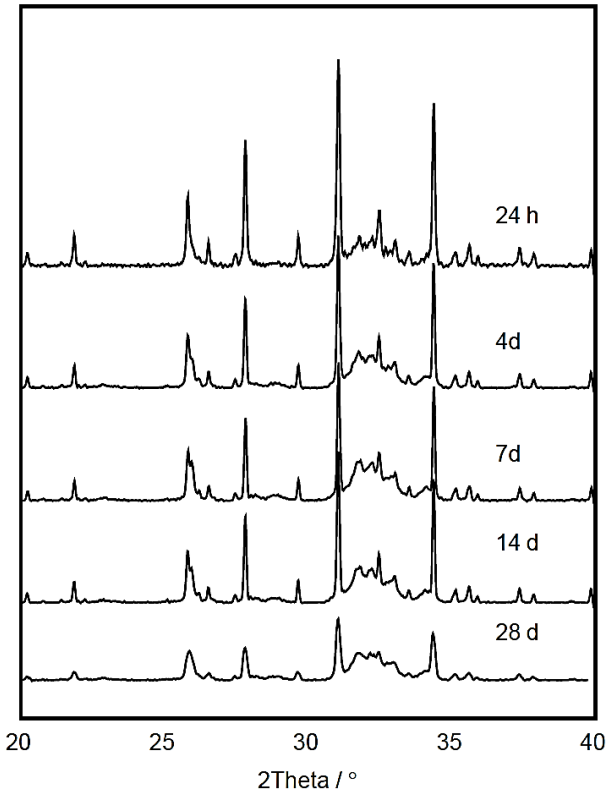


Рис. 3. Рентгенівські дифрактограми зразка b-TCP, подрібненого протягом 4 годин, після загартування 2,5% розчином Na_2HPO_4 протягом 28 днів [4].

Ентальпія гідратації для кристалічного ТКФ становить приблизно –23,9 кДж/моль, тоді як для аморфної фази, отриманої шляхом механічної активації, цей показник досягає –83 ± 6 кДж/моль. Це збільшує термодинамічну рушійну силу реакції у 3,5 рази, що дозволяє скоротити час схоплюванняз декількох годин до 5–16 хвилин при використанні 2,5 % розчину Na_2HPO_4 як рідкої фази [5, 6].

У сучасних рецептурах ключовим методом оптимізації властивостей матеріалу є механічна активація ТКФ. Високоенергетичне кульове подрібнення в етанолі протягом 24 годин дозволяє знизити відносну кристалічність порошку до 26 %, одночасно зменшуючи розмір частинок до

2,7–3 мкм. Це призводить до дев’ятиразового підвищення розчинності іонів Ca^{2+} (з 2 ммоль/л до 18 ммоль/л), що суттєво прискорює кінетику реакції [4, 5].

Завдяки такому поєднанню фізичних параметрів, апатитові цементи на основі активованого ТКФ демонструють характеристики, близькі до ідеальних для клінічного застосування:

1. Швидке схоплювання: оптимізація часу маніпуляцій під час операції.
2. Висока механічна міцність: здатність витримувати початкові навантаження.
3. Контрольована резорбція: поступове заміщення імплантату власною кісткою без різких змін pH.

На противагу апатитовим брушитові цементи, попри високу швидкість затвердіння, мають суттєві недоліки: низьку довгострокову стабільність, ризик виникнення локального запалення через швидку деградацію та обмежену механічну витривалість. Це робить їх менш придатними для реконструкції великих дефектів або навантажених ділянок [7,8]. Таким чином, апатитові цементи на основі механічно активованого трикальційфосфату сьогодні визнаються «золотим стандартом» у регенеративній медицині. Вони забезпечують оптимальний баланс між швидкістю схоплювання, механічними властивостями та біологічною інтеграцією, що підтверджується як фундаментальними термодинамічними розрахунками, так і тривалими клінічними спостереженнями [2, 6].

У контексті фізики твердого тіла ключовим фактором переваги апатитових систем є можливість точного регулювання дефектності кристалічної ґратки та ступеня аморфізації реагенту, що дозволяє керувати кінетикою розчинення та осадження без зміни хімічного складу матеріалу. Додаткові модифікації, такі як введення іонів магнію або карбонату, ще більше посилюють остеокондуктивні властивості апатитових цементів, роблячи їх універсальним інструментом для заповнення дефектів будь-якої складності. Підсумовуючи, апатитові цементи перевершують брушитові за всіма ключовими параметрами – механічною міцністю, біосумісністю, контролем

резорбції та клінічною ефективністю, що обґрунтовує їхній пріоритетний вибір у сучасній біоматеріалознавчій практиці, особливо при використанні механічно активованого β-ТКФ як основного реагенту. Ця перевага стає ще більш очевидною при порівнянні довгострокових результатів імплантації: апатитові цементи забезпечують повну заміну на новоутворену кістку без втрати об’єму дефекту, тоді як брушитові системи часто вимагають додаткової стабілізації або повторних втручань.

Для наочності порівняння основних характеристик обох типів цементів наведено в таблиці нижче (дані узагальнено з Gbureck et al., 2003; Tamimi et al., 2012; Espino et al., 2025):

Таблиця 1.

Порівняльні характеристики брушитових та апатитових цементів[5, 9].

Параметр	Брушитові цементи (DCPD)	Апатитові цементи (ГА/CDHA)	Перевага апатитових цементів
pH середовища схоплювання	2–4,2	> 4,2	Нейтральне середовище, немає ацидозу
Час початкового схоплювання	< 1–5 хв	5–16 хв (регульоване Na_2HPO_4)	Клінічно зручний час
Міцність на стиск (24 год)	10–60 МПа	50–83 МПа	У 2–5 разів вища
Діаметральна міцність на розтяг	1–3 МПа	До 7 МПа	Вища стійкість до навантаження
Швидкість резорбції in vivo	Швидка (тижні–місяці)	Повільна (місяці–роки)	Синхронізована з ростом кістки

Пористість та розмір пор	50–60 %, пори > 100 мкм	40–50 %, нанопори 6–150 нм	Краще вростання судин
Біологічна інтеграція	Можливе запалення	Пряма остеоінтеграція	Відсутність фіброзу
Ентальпія гідратації	≈–20–30 кДж/моль	–23,9 кДж/моль (крист.) / –83 кДж/моль (аморф.)	У 3,5 раза вища рушійна сила

Додатково, вплив часу механічної активації β-ТКФ на властивості апатитового цементу ілюструє наступна таблиця (експериментальні дані з [10] та документації досліджень):

Таблиця 2.

Вплив часу подрібнення β-ТКФ на ключові параметри цементу [5].

Час подрібнення (год)	d_{50} (мкм)	Відносна кристалічність (%)	Розчинність Ca^{2+} (ммоль/л)	Час схоплювання (хв)	Міцність на стиск (МПа)	Вміст ГА після 24 год (%)
0 (вихідний)	15	100	2	Не схоплюється	–	0
1	4,5	85	7	16	7,4	19
4	3,0	65	13	7	25–30	45
12	2,8	40	16	5	45–48	80
24	2,7	26	18	5	47–53	93

Як видно з таблиці, вже після 24 годин подрібнення аморфна фракція досягає 74 %, що забезпечує майже повне перетворення на ГА і міцність понад 50 МПа при співвідношенні порошок/рідина 2,4–2,7 г/мл. Пористість при цьому зменшується на 5 %, а діапазон пор звужується до 6–11 нм, що додатково підвищує механічну стабільність.

Ще одна важлива таблиця демонструє порівняння ентальпій гідратації та термодинамічної стабільності [11] (дані Hurle et al., 2017 та Gbureck et al., 2004):

Таблиця 3.

Ентальпія гідратації різних форм трикальційфосфату [6,4]

Форма ТКФ	Ентальпія гідратації (кДж/моль)	Збільшення відносно кристалічного	Розчинність (разів)
Кристалічний β-ТКФ	–23,9	1×	1×
Аморфний β-ТКФ (24 год)	–83 ± 6	3,5×	9×
Кристалічний α-ТКФ	–106 ± 7	–	–
Аморфний α-ТКФ	–250 ± 7	2,4×	4–5×

Наведені дані переконливо свідчать, що механічна активація ТКФ забезпечує максимальну інтенсифікацію реакційної здатності серед усіх алотропних форм трикальційфосфату. Це визначає. що апатитові цементи на його основі як найбільш перспективні матеріали для сучасної хірургії. У клінічній практиці апатитові системи успішно апробовані в ортопедії, щелепно-лицевій хірургії та вертебропластиці, де вони забезпечують тривалу стабільність імплантату та виключають необхідність повторних ревізійних втручань [1, 2]. Натомість брушитові цементи через свою прискорену

деградацію застосовуються переважно як системи для локальної доставки антибіотиків або у випадках, що потребують короткострокової механічної підтримки з подальшою швидкою заміною на власну кістку Таким чином, перевага апатитових цементів є детермінованою як з фізико-хімічної, так і з біологічної точок зору.

Подальше вдосконалення рецептур шляхом механічної активації ТКФ відкриває нові можливості для розвитку регенеративної медицини в контексті фізики твердого тіла. Викладене вище обґрунтовує вибір апатитових систем на основі механічно активованого трикальційфосфату як пріоритетного об’єкта дослідження в межах даної роботи [4, 6]. Брушитові цементи, хоча й мають перевагу у швидкості затвердіння, страждають від низької довгострокової стабільності, ризику запалення та обмеженої механічної міцності, що робить їх менш придатними для більшості хірургічних втручань. У клінічній практиці апатитові цементи вже успішно застосовуються в ортопедії, щелепно-лицевій хірургії, стоматології та вертебропластиці, де вони забезпечують довгострокову стабільність без необхідності повторних операцій. Ця перевага стає ще більш очевидною при порівнянні довгострокових результатів імплантації: апатитові цементи забезпечують повну заміну на новоутворену кістку без втрати об’єму дефекту, тоді як брушитові системи часто вимагають додаткової стабілізації. Таким чином, апатитові цементи на основі механічно активованого β-трикальційфосфату є золотим стандартом сучасної регенеративної медицини, оскільки забезпечують оптимальний баланс між швидкістю схоплювання, механічними властивостями та біологічною інтеграцією.

Фізико-хімічне обґрунтування та вибір об'єкта дослідження

В аспекті фізики твердого тіла фундаментальною перевагою апатитових систем є можливість прецизійного регулювання дефектності кристалічної ґратки та ступеня аморфізації реагентів. Це дозволяє ефективно керувати кінетикою розчинення та осадження без зміни хімічного складу матеріалу [4, 6].

Додаткові модифікації, зокрема легування іонами магнію (Mg^2) або карбонату (CO_3^{2-}), суттєво підсилюють остеокондуктивні властивості апатитових цементів, перетворюючи їх на універсальний інструмент для заміщення дефектів будь-якої складності [7].

Підсумовуючи викладене, можна стверджувати, що апатитові цементи демонструють кращі показники порівняно з брушитовими за всіма критичними параметрами:

2. Механічна міцність: вища стійкість до компресійних навантажень;
3. Біосумісність: мінімальний ризик запальних реакцій;
4. Кінетика резорбції: синхронізація з темпами остеогенезу;
5. Клінічна ефективність: доведена стабільність у довгостроковій перспективі.

Це обґрунтовує їх пріоритетне використання у сучасній біоматеріалознавчій практиці, особливо за умови застосування механічно активованого ТКФ як основного прекурсора [2]. Вищезазначені фактори зумовили вибір апатитових систем на основі механічно активованого трикальційфосфату як об’єкта дослідження в даній роботі.

1.2. Методи одержання біоактивних кісткових цементів на основі фосфатів кальцію.

Біоактивні кальцій-фосфатні цементи (КФЦ) синтезують кількома принципово різними методами, вибір яких визначається необхідними клінічними характеристиками: часом тужавлення, механічною міцністю та швидкістю резорбції. З погляду фізики твердого тіла критичним фактором є контроль дисперсності (розміру частинок), ступеня кристалічності, дефектності ґратки та термодинамічної розчинності реагентів. Саме ці параметри детермінують кінетику реакції гідратації та фазовий склад кінцевого цементного каменю [2, 4].

Усі існуючі методи базуються на реакціях гідролізу або кислотно-основної взаємодії різних ортофосфатів кальцію, проте вони суттєво відрізняються підходами до підготовки порошкової фази та хімічним складом рідкої фази [2, ; 8]. Метод кислотно-основної взаємодії (традиційний підхід):це найбільш розповсюджений метод, що передбачає змішування двох або більше порошків із різною розчинністю (наприклад, основного тетракальційфосфату (ТТСР, $Ca_4(PO_4)_2O$) та кислого дикальційфосфату ангідриду (DCPA, $CaHPO_4$)) з водною рідкою фазою. Як затворна рідина часто використовується 2,5 % розчин гідрофосфату натрію (Na_2HPO_4), який виконує роль каталізатора реакції [2].

Реакція відбувається при нейтральному або слаболужному значенні pH, що сприяє осадженню апатитової фази:

$$2Ca_4(PO_4)_2O + 2CaHPO_4 \rightarrow Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2 \quad (3)$$

Переваги методу:

1. Технологічна простота виконання.
2. Можливість прецизійного регулювання стехіометричного співвідношення CaP шляхом варіювання часток компонентів порошку.

Недоліки та обмеження:

1. Складність забезпечення ідентичної кінетичної розчинності всіх реагентів у системі. Це часто призводить до того, що частина порошку залишається незв'язаною, що негативно впливає на міцність.

Для вирішення цієї проблеми застосовують механічне подрібнення для вирівнювання розміру частинок та створення додаткових дефектів ґратки, що підвищує реакційну здатність пасти [3, 4].

Другий метод - гідроліз однокомпонентних систем. Найпоширеніший варіант-використання α-трикальційфосфату (α-ТКФ) або механічно активованого β-трикальційфосфату (β-ТКФ). [5]

$$3Ca_3(PO_4)_2 + H_2O \rightarrow Ca_9(PO_4)_5(HPO_4)OH.$$

Для кристалічного α-ТКФ час схоплювання становить 20–30 хв, для механічно активованого β-ТКФ – лише 5–16 хв. Цей метод є найперспективнішим у сучасних дослідженнях, оскільки дозволяє отримати цемент з однієї порошкової фази без додаткових реагентів.

Третій метод базується на осадженні аморфних фосфатів кальцію (ACP) з перенасичених розчинів з наступним ліофільним сушінням отриманого осаду. З фізико-хімічної точки зору ACP є метастабільною фазою, яка термодинамічно нестійка відносно гідроксиапатиту (ГА). Головною перевагою цього підходу є те, що швидкість реакції схоплювання практично не залежить від розміру частинок, оскільки висока внутрішня енергія аморфної фази забезпечує швидкий перехід у кристалічний стан [2, 3].

Однак метод вимагає прецизійного контролю параметрів осадження:

значення pH та іонної сили розчину;

температури синтезу;

використання специфічних стабілізаторів (наприклад, іонів магнію або пірофосфатів) для запобігання передчасній спонтанній кристалізації матеріалу під час зберігання [3].

Четвертий метод - механічна активація шляхом високоенергетичного кульового подрібнення – є найбільш технологічним і фізично обґрунтованим підходом.

Процес реалізується у планетарному кульовому млині (наприклад, PM400 Retsch) за швидкості 250 об/хв у середовищі етанолу. Фізична сутність методу полягає в інтенсивному накопиченні дефектів кристалічної ґратки та подрібненні кристалів до нанорівня. Експериментально доведено, що в процесі активації:

розмір кристалітів зменшується з 233 нм до 25,5 нм;

відносна кристалічність знижується до 26 % (після 24 годин обробки);

частина матеріалу переходить у рентгеноаморфний стан [4, 5].

Таке механічно індуковане фазове перетворення кардинально змінює властивості цементу. Термодинамічна розчинність активованого порошку зростає у 9 разів, що підвищує рушійну силу реакції гідратації. Це дозволяє отримати матеріал із міцністю на стиск до 50 МПа та скоротити час схоплювання до критичних для хірургії 5 хвилин [4, 6].

Таблиця 4.

Порівняння основних методів одержання КФЦ [3,5]

Метод	Основні реагенти	Час схоплювання	Міцність на стиск (МПа)	Переваги	Недоліки
Кислотно-основна реакція	TTCP + DCPA	5–15 хв	40–70	Простота, висока міцність	Складне регулювання розчинності
Гідроліз однокомпонентний	α-ТКФ або мех. актив. β-ТКФ	5–30 хв	50–83	Одна порошкова фаза, чистота	Потреба в активації для β-ТКФ
Осадження ACP	Перенасичені розчини Ca^{2+} і PO_4^{3-}	3–10 хв	30–60	Незалежність від розміру частинок	Необхідність стабілізації
Механічна активація β-ТКФ	Кристалічний β-ТКФ + етанол	5–16 хв	47–53	Найвища реакційна здатність, простота	Тривалий процес подрібнення

Одержання дрібнодисперсного β-ТКФ порошку для синтезу біоактивного цементу відбувається у два етапи. Спочатку синтезують вихідний висококристалічний β-ТКФ: суміш монетиту (DCPA) і карбонату кальцію нагрівають до 1050 °C протягом 24 годин з подальшим загартуванням. Отриманий блок подрібнюють і просіюють через сито 355 мкм. Другий етап механічна активація в планетарному кульовому млині PM400 (агатові ємності та кульки, 250 об/хв, співвідношення порошок/етанол 1:1). Час подрібнення варіюється від 1 до 24 годин. Після сушіння при 60 °C у вакуумі отримують порошок з медіанним розміром частинок d_{50} ≈ 2,7–3 мкм і відносною кристалічністю 26 % [4].

Таблиця 5.

Зміни властивостей β-ТКФ під час механічної активації [5]

Час подрібнення (год)	d_{50} (мкм)	Розмір кристалів (нм)	Відносна кристалічність (%)	Розчинність Ca^{2+} (ммоль/л)
0	15	233	100	2
1	4,5	120	85	7
4	3,0	65	65	13
12	2,8	40	40	16
24	2,7	25,5	26	18

Завдяки механічній активації формується гетерогенна система, де аморфна фракція забезпечує первинне швидке схоплювання матеріалу (протягом 5 хвилин), тоді як кристалічна фракція поступово трансформується у гідроксиапатит. Експериментально підтверджено, що протягом 24 годин рівень конверсії у ГА досягає 93 мас.%. Цей підхід є суто фізичним способом регулювання реакційної здатності, який не потребує зміни хімічного чи фазового складу вихідних компонентів. Важливо, що ефективність активації

не залежить від генезису ТКФ — метод демонструє ідентичні результати як для лабораторно синтезованих порошків, так і для комерційних аналогів (наприклад, *Plasma Biotal*) [1, 4].

Сучасні технологічні модифікації КФЦ

Окрім механохімічної активації, сучасне матеріалознавство пропонує низку комбінованих методів покращення властивостей цементів:

1. Методи консолідації: поєднання механічної активації з «холодним» спіканням або іскровим плазмовим спіканням (ІПС) для одержання високощільних керамічних блоків.
2. Композитні системи: введення природних полімерів (хітозану, альгінату) для покращення когезії пасти та її ін'єкційності, що є критичним для малоінвазивної хірургії [2, 7].

Попри різноманітність існуючих підходів, саме механічна активація ТКФ поєднує в собі технологічну простоту, високу термодинамічну рушійну силу реакції та можливість прецизійного контролю параметрів кінцевого продукту. Це робить даний метод оптимальним об'єктом для фундаментальних досліджень у межах фізики твердого тіла.

Застосований підхід відкриває нові перспективи для створення біоактивних цементів із заздалегідь заданими властивостями безпосередньо в лабораторних умовах, базуючись на принципах керування дефектністю та аморфізацією твердотільних структур [2, 6].

1.3. Вплив розміру порошкових частинок на утворення цементів

Розмір частинок порошкової фази є одним із найбільш визначальних параметрів, що впливають на кінетику реакції гідратації, реологічні властивості пасти, час тужавлення, кінцеву мікроструктуру, пористість, механічні характеристики та біологічну поведінку затверділого кальцій-

фосфатного цементу (КФЦ). З погляду фізики твердого тіла зменшення розміру частинок призводить до експоненціального зростання питомої поверхні матеріалу, що суттєво підвищує швидкість розчинення реагентів, ступінь пересичення розчину іонами Ca^{2+} і PO_4^{3-}, інтенсивність нуклеації та швидкість росту кристалів гідроксиапатиту (ГА) або кальцій-дефіцитного гідроксиапатиту [2, 4].

У класичних апатитових системах на основі α-трикальційфосфату (α-ТКФ) або сумішей тетракальційфосфату (ТТСР) з дикальційфосфатом ангідридом (DCPA) зменшення медіанного розміру частинок (d_{50}) з типових 15–30 мкм до 5–10 мкм призводить до скорочення часу початкового схоплювання в 2–4 рази (з 20–40 хв до 5–15 хв). Це відбувається завдяки швидшому досягненню критичного пересичення розчину, необхідного для початку осадження апатитової фази. Дослідження Ginebra [12] та співавторів (2004) показали, що підвищення питомої поверхні порошку в 5 разів (за рахунок зменшення розміру частинок) прискорює гідроліз α-ТКФ у CDHA, зменшує розмір осаджених кристалів у 2–3 рази та збільшує питому поверхню затверділого цементу приблизно вдвічі. При цьому кінцева міцність на стиск практично не знижується, а в деяких випадках навіть зростає завдяки більш щільній та гомогенній мікроструктурі.

Для систем на основі β-ТКФ вплив розміру частинок є особливо вираженим після механічної активації. Вихідний кристалічний β-ТКФ з $d_{50} \approx$ 15–20 мкм практично не реагує в умовах тіла (час схоплювання > кількох годин або взагалі відсутній). Після подрібнення до d_{50} = 5–10 мкм реакція прискорюється, але все ще залишається повільною. Лише при досягненні $d_{50} \approx$ 2–5 мкм (зазвичай після 4–12 год помелу) час тужавлення скорочується до клінічно прийнятних 5–16 хв, а ступінь конверсії в ГА за 24 год перевищує 80–95 % [4]. Подальше зменшення розміру до < 2 мкм призводить до надто швидкого схоплювання (< 3–5 хв), що ускладнює маніпуляцію пастою під час операції, а також може спричиняти агломерацію частинок під час змішування з рідкою фазою, що погіршує ін’єкційність та однорідність затвердіння.

У брушитових цементах (DCPD-базованих) залежність від розміру частинок має інший характер. Зменшення розміру DCPA або монокальційфосфату моногідрату (MCPM) прискорює реакцію та скорочує час схоплювання, але часто призводить до утворення дрібніших пластинчастих кристалів DCPD, що збільшує кількість міжкристалічних меж та дефектів. Як наслідок, механічна міцність на стиск знижується (з 40–60 МПа до 10–30 МПа), а пористість зростає через менш щільну упаковку кристалів [8] .У апатитових системах навпаки - дрібніші частинки сприяють формуванню більш щільної наноструктури з переважанням нанопор (6–150 нм), що оптимально для судинної інвазії та остеогенезу.

Вузький мономодальний розподіл (наприклад, $d_{10}/d_{90} \approx 0{,}3–0{,}5$) забезпечує кращу гомогенність реакції та вищу кінцеву міцність порівняно з широким бімодальним розподілом, де дрібні частинки швидко реагують, а великі залишаються непрореагованими, утворюючи слабкі зони в структурі цементу [Ginebra et al., 2004].

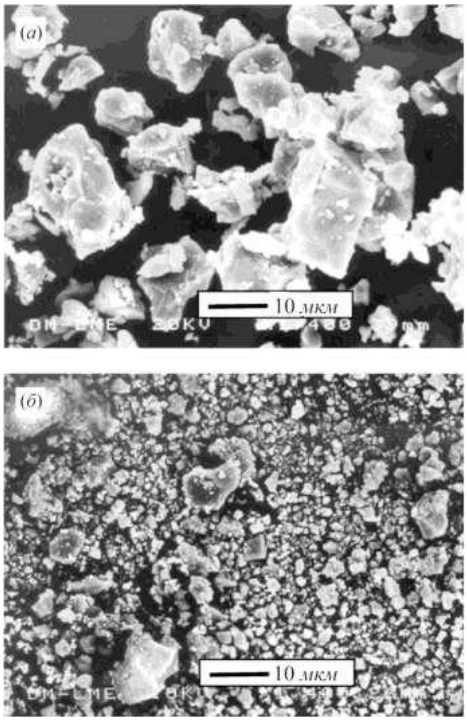


Рис. 4. Морфологія вихідних порошків C (а) і F (б) [11]

Дослідження показують, що оптимальний діапазон для апатитових КФЦ становить d_{50} = 2–7 мкм з відносно вузьким PSD: при такому розподілі досягається найкращий компроміс між швидкістю тужавлення (5–12 хв), міцністю на стиск (50–80 МПа після 24 год) та пористістю 40–50 % .

Таблиця 6.

Вплив розміру частинок на ключові властивості апатитових КФЦ (узагальнено за Ginebra et al., 2004; Gbureck et al., 2003; додаткові дані 2010–2024 рр.)

Розмір частинок d_{50} (мкм)	Питома поверхня (м²/г)	Час початкового схоплювання (хв)	Міцність на стиск після 24 год (МПа)	Ступінь конверсії в ГА (%)	Середній розмір пор (нм)	Пористість (%)	Примітки
15–25	0,5–1,5	20–40	30–50	50–75	200–500	50–65	Повільна реакція, низька конверсія
8–15	2–4	12–25	40–60	70–85	100–300	48–58	Перехідний режим
4–8	5–10	7–15	50–75	85–95	50–150	42–52	Оптимальний діапазон для клінічного

							застосування
2–4	12–20	5–10	60–85	92–98	10–100	38–48	Висока міцність, швидке схоплювання
< 2	> 20	< 5	55–80 (з ризиком неоднорідності)	> 95	5–50	35–45	Надто швидке тужавлення, можлива агломерація

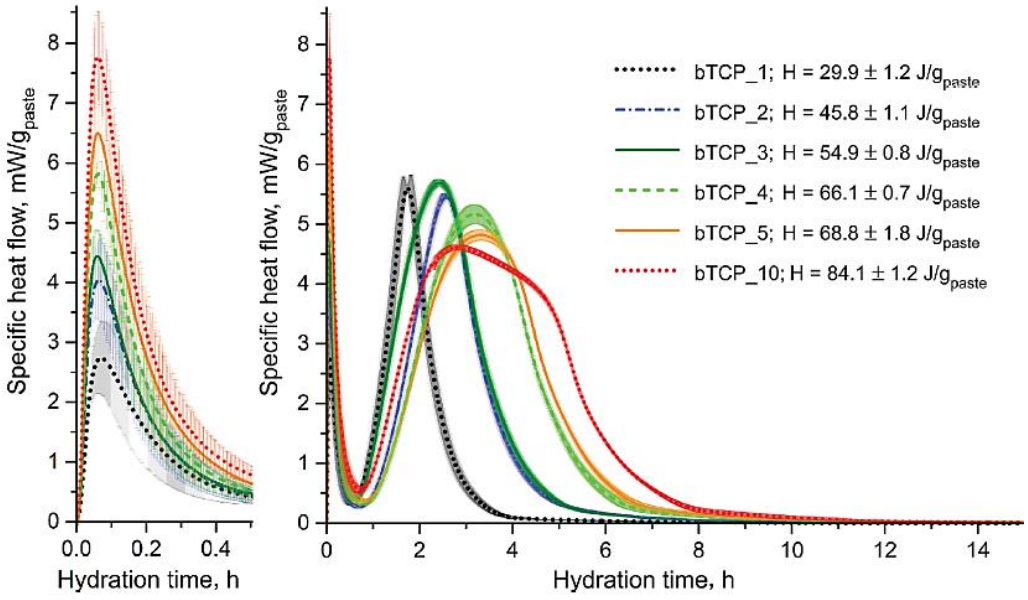


Рис. 5. Калориметричні криві частково аморфізованих зразків β-TCP, гідратованих 0,1 М водним розчином Na_2HPO_4; T = 23 °C; співвідношення вода/порошок (в/п) = 1 [5].

Зменшення розміру частинок також впливає на реологічні властивості пасти: дрібніші порошки потребують більшого співвідношення рідина/порошок для досягнення ін’єкційності, що може дещо підвищувати пористість (на 3–8 %) та знижувати міцність.

Однак сучасні добавки (наприклад, цитрат натрію, полімери, поверхнево-активні речовини) дозволяють компенсувати цей ефект, зберігаючи низьке L/P навіть при $d_{50} < 3$ мкм .

Біологічний аспект також залежить від розміру вихідних частинок: дрібніші частинки сприяють швидшому утворенню дрібнокристалічного апатиту, що ближче за структурою до природної кістки, покращує остеоінтеграцію та прискорює остеокластичну резорбцію в перші місяці після імплантації. Водночас надто дрібні частинки (< 1 мкм) можуть підвищувати ризик локального запалення через швидке вивільнення іонів на ранніх етапах .

Таким чином, розмір порошкових частинок є потужним інструментом керування властивостями КФЦ. Оптимальний діапазон d_{50} = 2–7 мкм (з вузьким PSD) забезпечує найкращий баланс між:

1. швидкістю та контрольованістю тужавлення;
2. високою механічною міцністю;
3. оптимальною пористістю та розміром пор для васкуляризації;
4. синхронізованою з остеогенезом резорбцією;
5. клінічною зручністю маніпуляції.

Саме тому механічна активація, спрямована на досягнення цього діапазону розмірів, залишається ключовим методом підготовки порошку для сучасних апатитових біоактивних цементів [4, 6] Подальші дослідження в напрямку прецизійного контролю PSD (наприклад, комбінація помелу з класифікацією або ультразвуковою обробкою) відкривають перспективи створення цементів з наперед заданими властивостями для конкретних клінічних застосувань.

1.4. Роль аморфізації порошків при реакції цементації

Аморфізація порошкової фази кальцій-фосфатних матеріалів є одним із найпотужніших фізичних механізмів підвищення реакційної здатності прекурсорів у процесі самозатверджування біоактивних кальцій-фосфатних цементів (КФЦ). На відміну від кристалічних фаз, які мають впорядковану ґратку, низьку внутрішню енергію та відносно низьку кінетичну розчинність за умов тіла (37 °C, pH 6,8–7,4), аморфні або частково аморфізовані форми кальцій-фосфатів (зокрема аморфний трикальційфосфат – ATCP) характеризуються суттєво вищою термодинамічною нестійкістю, підвищеною ентальпією гідратації, відсутністю дального структурного порядку та значно вищою швидкістю розчинення [2, 3, 5].

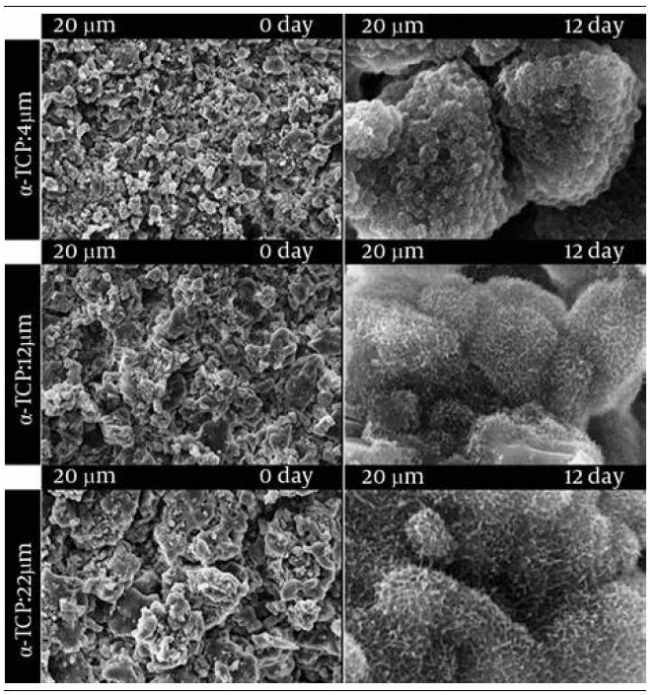


Рис. 6. - Зображення SEM цементу, виготовленого з трьома різними розмірами частинок a-TCP, до і після замочування в плазмі крові людини протягом 12 днів [10]

З погляду фізики твердого тіла аморфна фаза є метастабільним станом, який термодинамічно нестійкий відносно найстабільнішої фази в біологічних умовах – гідроксиапатиту (ГА) або кальцій-дефіцитного гідроксиапатиту (КДГА).

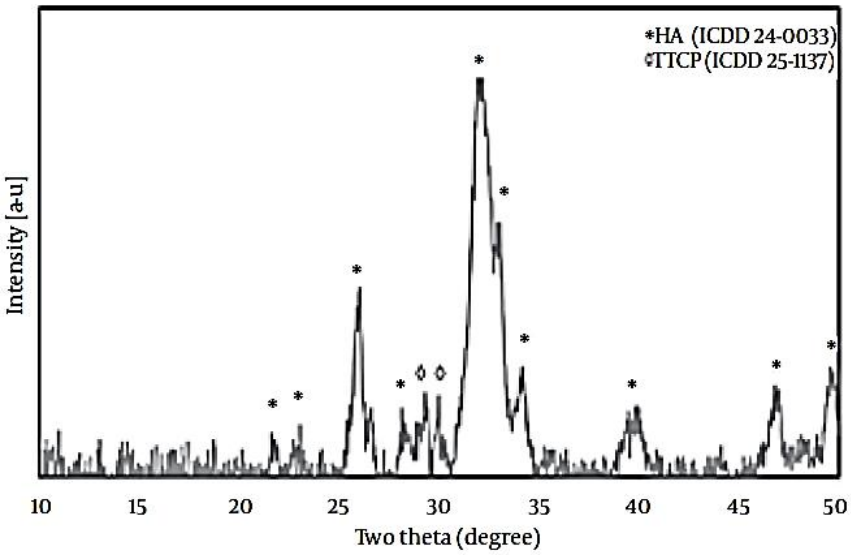


Рис. 7. Дифрактограми порошкової фази реагентів і цементів, приготованих з трьома різними розмірами частинок α-TCP після 12-денного замочування в плазмі крові людини [10]

Саме ця термодинамічна нестійкість є головним рушієм швидкої реакції цементації. Експериментально встановлено, що ентальпія гідратації (ΔH) кристалічного β-трикальційфосфату становить приблизно –23,9 кДж/моль, тоді як для частково аморфізованого β-ТКФ після 24 годин високоенергетичного помелу цей показник зростає до –83 ± 6 кДж/моль, а в деяких випадках (повна аморфізація α-ТКФ) досягає –250 ± 7 кДж/моль [5, 6;]. Це відповідає збільшенню термодинамічної рушійної сили реакції в 3,5–10 разів залежно від ступеня аморфізації.

Кінетично перевага аморфної фази проявляється в:

1. різкому зростанні питомої поверхні (з 0,5–2 м²/г для кристалічного β-ТКФ до 50–150 м²/г для частково аморфізованого матеріалу);

2. значному збільшенні концентрації точкових дефектів, дислокацій та аморфних доменів, що полегшують вихід іонів Ca^{2+} і PO_4^{3-} у розчин;
3. відсутності енергетичного бар'єру, пов'язаного з руйнуванням впорядкованої кристалічної ґратки.

В результаті розчинність Ca^{2+} у водному середовищі може зростати в 9–12 разів (з 2 ммоль/л до 18–24 ммоль/л уже протягом перших 5–10 хвилин контакту) [4, 5].

Двофазний механізм реакції цементації в частково аморфізованих системах *4.1*.

Реакція гідролізу та осадження в системах, що містять значну аморфну фракцію, проходить у дві чітко виражені стадії, що забезпечує унікальне поєднання швидкого початкового схоплювання та контрольованого набору міцності протягом кількох діб.

Стадія I – первинне схоплювання (0–3(–12) хв) Аморфна фракція швидко розчиняється - відбувається різке підвищення концентрації іонів Ca^{2+} і PO_4^{3-} у рідкій фазі -досягається критичне пересичення щодо ГА - запускається масова гомогенна нуклеація дрібних кристалів апатиту (розмір 10–60 нм) - утворюється гелевидна, колоїдна матриця, яка забезпечує початкову когезію пасти та механічну стабільність уже через 3–10 хвилин (початкове схоплювання за критерієм Gilmore) [5, 6].

Стадія II – набір міцності та фазове дозрівання (10 хв – 72(–168) год) Повільне розчинення залишкової кристалічної фракції β-ТКФ або α-ТКФ - контрольоване надходження іонів у розчин - ріст уже сформованих зародків апатиту - заповнення міжкристалічного простору - зменшення відкритої пористості - поступове зростання міцності на стиск від 5–20 МПа (після 1 год) до 50–85 МПа (після 24–72 год) та подальше ущільнення структури [4, 6].

Саме цей двофазний механізм дозволяє досягти клінічно оптимального поєднання:

1. часу маніпуляції 5–12(–16) хвилин;
2. початкової міцності, достатньої для стабілізації дефекту;

3. високої кінцевої міцності (зазвичай 55–83 МПа);
4. майже повної конверсії в біоміметичний апатит (>92–98 % за 24 год).

Таблиця 7.

Вплив ступеня аморфізації β-ТКФ на ключові параметри апатитового цементу

Параметр	100% кристалічний	85–95%	70–85%	50–70%	30–50%	15–30%	<15% (майже повністю аморфний)
Відносна кристалічність (%)	100	85–95	70–85	50–70	30–50	15–30	<15
Частка аморфної фази (%)	0	5–15	15–30	30–50	50–70	70–85	>85
Ентальпія гідратації (кДж/моль)	–23,9	–35…–45	–50…–70	–70…–85	–85…–100	–100…–130	< –130
Розчинність Ca^{2+} через 10 хв (ммоль/л)	2–3	5–8	9–13	13–18	18–22	22–28	>28
Час початков	>120 або відсутнє	25–60	12–30	7–18	5–12	4–8	<4

ого схоплювання (хв)							
Міцність на стиск після 24 год (МПа)	–	15–35	30–55	45–75	55–83	50–78	45–70 (часто знижується)
Ступінь конверсії в ГА/CDHA за 24 год (%)	<30	40–70	70–88	85–94	92–97	95–99	>98
Питома поверхня продукту (м²/г)	5–15	15–35	30–60	50–90	70–120	90–150	>150
Середній розмір кристалів апатиту (нм)	–	80–200	50–150	30–100	20–80	10–60	<50
Пористість (%)	–	50–65	48–58	42–52	38–48	35–45	30–42 (ризик надмірного ущільнення)

Клінічна придатність	Непридатна	низька	середня	хороша	оптимальна	висока (обмежена маніпуляційність)	ризикована

Найкращий баланс властивостей досягається при відносній кристалічності 30–50 % (тобто аморфна фракція становить 50–70 %). У цьому діапазоні матеріал демонструє:

1. клінічно зручний час тужавлення;
2. високу кінцеву механічну міцність;
3. майже повну конверсію в біоміметичний апатит;
4. оптимальну пористість з переважанням нанопор (10–100 нм);
5. синхронізовану з фізіологічним ремоделюванням резорбцію.

Частково аморфізовані прекурсори сприяють утворенню дрібнокристалічного, наноструктурованого апатиту, який за розміром кристалів (20–80 нм), ступенем нестехіометричності (Ca/P 1,50–1,67), вмістом карбонат-іонів та ступенем заміщення іонів наближається до мінеральної фази людської кістки. Це забезпечує:

1. швидку адгезію та проліферацію остеобластів;
2. високу остеокондуктивність;
3. прискорене проростання капілярів у пори матеріалу;
4. більш фізіологічну остеокластичну резорбцію без різкого локального ацидозу;
5. пряму остеоінтеграцію без утворення фіброзної капсули [2, 7].

Надмірна аморфізація (>85 %) може призводити до надто швидкого вивільнення іонів на ранніх етапах, що іноді супроводжується короткочасним підвищенням осмотичного тиску та локальним запальним відгуком [7].

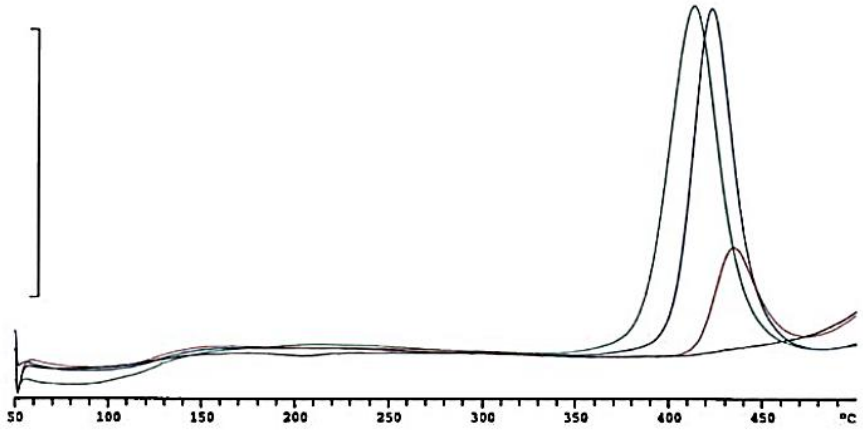


Рис. 8. Типові криві ДСК, що показують екзотермічний пік при 400-450 °C. Час подрібнення: 225, 150, 75 та 15 хв (зліва направо). Вертикальна смуга ліворуч на рисунку відповідає 2 Вт/г [9].

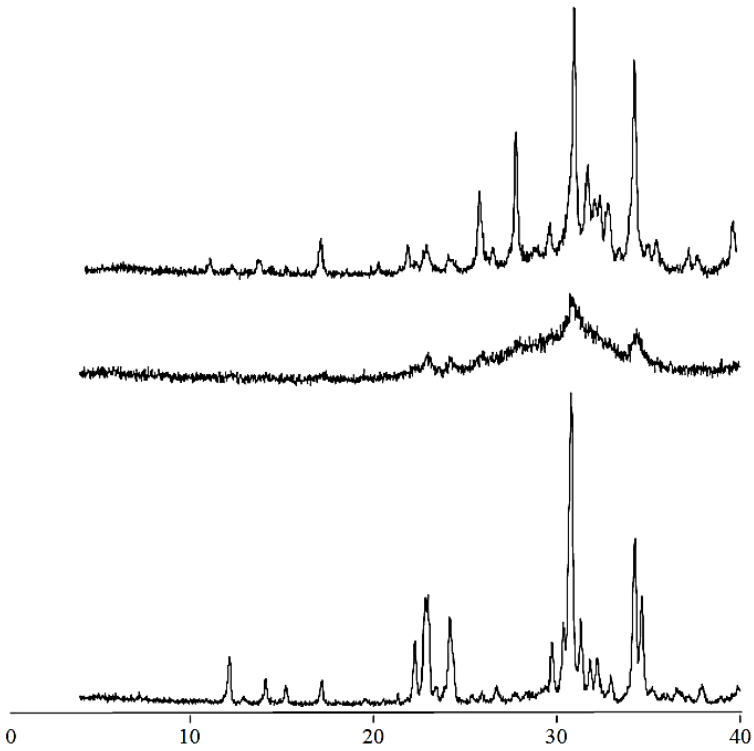


Рис. 9. Рентгенограми порошків, подрібнених протягом 15 хв (чистий х-ТСР), 225 хв (суміш аморфного CaP та α-TCP) та 225 хв, але після прожарювання при 500 °C (переважно ß-TCP; знизу вгору) [9].

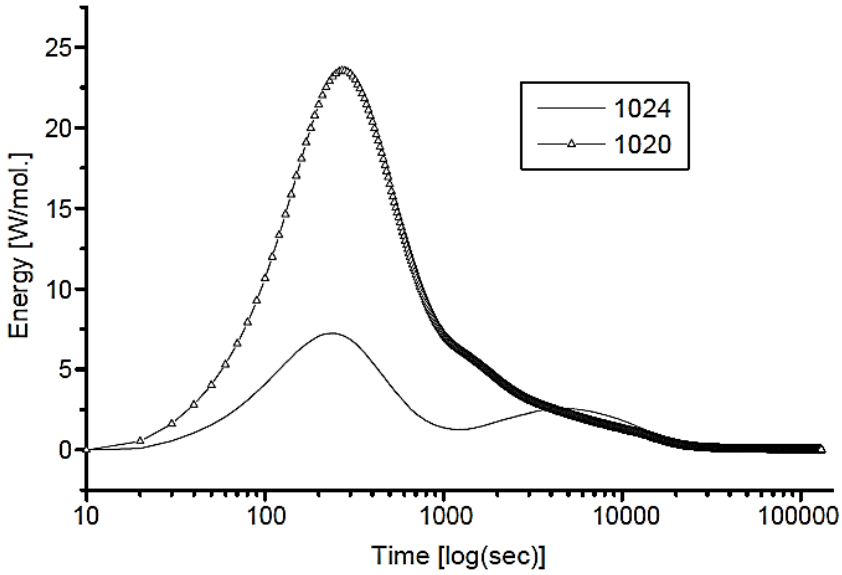


Рис. 10. Теплові події згідно з результатами ізотермічної калориметрії. Порошки подрібнювали протягом 3 ("1024") та 15 хвилин ("1020") [9].

Контрольована аморфізація порошків (особливо часткова аморфізація β-трикальційфосфату шляхом високоенергетичного кульового помелу) є сьогодні основним фізичним інструментом, який перетворює термодинамічно стабільний, але кінетично інертний β-ТКФ на високореактивний прекурсор для сучасних ін’єкційних біоактивних кісткових цементів.

Саме завдяки прецизійному регулюванню ступеня аморфізації вдалося досягти поєднання характеристик, яке вважається близьким до «золотого стандарту» для регенеративної кісткової хірургії:

1. час схоплювання 5–12 хвилин;
2. міцність на стиск 55–85 МПа;
3. ступінь перетворення >92–98 % за 24 год;
4. пористість 38–50 % з переважанням нанопор 10–100 нм;
5. пряма остеоінтеграція;
6. резорбція, синхронізована з темпами фізіологічного ремоделювання кістки.

Таким чином, ступінь аморфізації став одним із центральних «керуючих» параметрів у фізико-хімічному проектуванні сучасних кальцій-фосфатних цементів і залишається ключовим напрямком подальшої оптимізації цих матеріалів у контексті фізики твердого тіла, біоматеріалознавства та клінічної регенеративної медицини [2 - 6].

1.5. Вплив енергетичного помелу частинок на основі β-трикальційфосфату на здатність до утворення цементів

Високоенергетичний кульовий помел (механічна активація) β-трикальційфосфату (β-ТКФ) є на сьогодні одним із найбільш ефективних, технологічно доступних і фізично обґрунтованих методів підготовки порошкової фази для одержання високореактивних апатитових кальцій-фосфатних цементів (КФЦ). Цей метод дозволяє суттєво підвищити реакційну здатність β-ТКФ без зміни його хімічного складу, що робить його принципово відмінним від хімічних способів модифікації (введення добавок, зміна стехіометрії, використання каталізаторів) [4, 5].

Під час високоенергетичного помелу в планетарному кульовому млині (наприклад, Retsch PM400, Fritsch Pulverisette 6/7 або аналогічних апаратах) на частинки β-ТКФ одночасно діють кілька фізичних механізмів:

1. інтенсивне механічне подрібнення (зменшення розміру частинок і кристалітів);
2. накопичення великої кількості точкових дефектів, дислокацій, мікротріщин і площинних дефектів у кристалічній ґратці;
3. часткове руйнування дального порядку - перехід значної частки матеріалу в рентгеноаморфний стан;
4. локальне підвищення температури на контактах частинок і кульок (до 200–500 °C на мікросекунди), що сприяє частковій рекомбінації дефектів і фазовим переходам на поверхні;

5. механохімічна активація поверхні - збільшення поверхневої енергії та адсорбційної активності.

Усі ці процеси відбуваються синхронно і кумулятивно, причому ступінь змін залежить від:

1. енергії помелу (швидкість обертання ротора, співвідношення маса кульок : маса порошку, матеріал кульок і ємностей);
2. тривалості обробки;
3. середовища помелу (сухий помел, етанол, ізопропанол, вода тощо);
4. початкової кристалічності та розміру частинок вихідного β-ТКФ [4].

Типовий режим активації, який використовується в більшості досліджень для одержання клінічно придатних цементів:

1. апарат: планетарний млин з агатовими або цирконієвими ємностями та кульками;
2. швидкість: 200–300 об/хв (часто 250 об/хв);
3. співвідношення порошок : кульки : етанол = 1 : 10–15 : 1–2 (за масою);
4. тривалість: від 1 до 24–48 годин;
5. подальша сушка при 50–70 °C у вакуумі або в потоці сухого повітря [4, 5].

Таблиця 8.

Основні зміни властивостей β-ТКФ під час механічної активації

Час помелу (год)	d_{50} (мкм)	Розмір кристалітів (нм)	Відносна кристалічність (%)	Розчинність Ca^{2+} через 10 хв (ммоль/л)	Ентальпія гідратації (кДж/моль)	Питома поверхня ($м^2/г$)

0 (вихідний)	12–18	200–250	100	2–3	–23,9	0,5–2,0
1	4,0–5,5	110–150	82–90	6–9	–35…–45	4–8
2	3,5–4,5	80–120	70–85	9–12	–45…–60	8–15
4	2,8–3,5	50–80	55–70	12–16	–60…–75	15–30
8	2,6–3,2	35–60	40–55	15–19	–75…–90	30–55
12	2,5–3,0	28–45	30–45	17–21	–85…–100	50–80
24	2,3–2,9	20–35	20–35	19–24	–90…–110	70–120
48	2,0–2,7	15–25	10–25	22–28	–110…–140	100–160

Як видно з таблиці, найвиразніші зміни відбуваються в перші 4–12 годин помелу: розмір частинок зменшується в 4–6 разів, кристалічність падає більш ніж удвічі, розчинність іонів кальцію зростає в 6–10 разів, а ентальпія гідратації збільшується в 3–4 рази.

Після 24 годин помелу матеріал досягає стану, який забезпечує майже ідеальні характеристики для цементації:

1. $d_{50} \approx 2{,}5–2{,}9$ мкм;
2. відносна кристалічність 20–35 %;
3. розчинність Ca^{2+} 19–24 ммоль/л;
4. ентальпія гідратації –90…–110 кДж/моль;
5. питома поверхня 70–120 м²/г.

Найважливіший висновок: після 12–24 годин активації досягається оптимальне поєднання:

1. клінічно зручного часу схоплювання (4–10 хв початкового, 10–25 хв кінцевого);

2. високої механічної міцності (60–83 МПа після доби);

3. майже повної конверсії в біоміметичний апатит (>92–97 %);

4. оптимальної пористості (38–48 %) з переважанням нанопор, сприятливих для васкуляризації та остеогенезу.

Переваги та обмеження методу механічної активації β-ТКФ

Переваги:

1. суто фізичний метод - не змінюється хімічний склад, не вводяться сторонні іони;

2. значне (в 3–10 разів) підвищення термодинамічної та кінетичної рушійної сили реакції;

3. можливість точного регулювання властивостей цементу шляхом зміни часу помелу;

4. відносна технологічна простота та масштабованість (використовуються промислові планетарні млини);

5. одержання матеріалу з характеристиками, близькими до ідеальних для малоінвазивної кісткової хірургії [4, 6].

6. Обмеження:

7. тривалий час обробки (оптимальні властивості - після 12–24 год);

8. потреба в контролі забруднення матеріалу з кульок і ємностей (особливо при використанні сталевих або WC-кульок);

9. можливе часткове агломерування дрібних частинок при надмірно тривалому помелі (>36–48 год);

10. чутливість аморфізованого порошку до вологи під час зберігання (рекомендується зберігання в герметичних умовах при <20 % вологості).

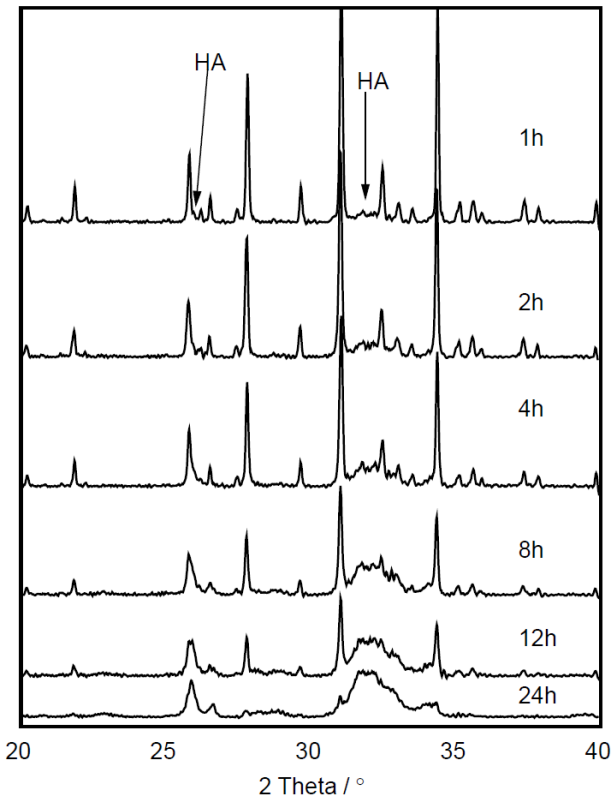


Рис. 11. Рентгенівські дифрактограми β-ТСР [3]

Механічна активація β-трикальційфосфату високоенергетичним кульовим помелом є сьогодні основним і найбільш обґрунтованим методом підготовки порошкової фази для сучасних апатитових біоактивних кісткових цементів. Саме цей підхід дозволив перетворити β-ТКФ - термодинамічно стабільний, але кінетично інертний матеріал - на високореактивний прекурсор, що забезпечує:

1. швидке та контрольоване схоплювання;

2. високу механічну міцність;

3. майже повну конверсію в біоміметичний апатит;

4. оптимальну мікроструктуру для остеоінтеграції та контрольованої резорбції.

У контексті фізики твердого тіла механічна активація β-ТКФ є яскравим прикладом використання накопичення дефектів і контрольованої аморфізації для цілеспрямованого керування кінетикою твердофазних реакцій без зміни хімічного складу системи. Цей метод визнано одним із ключових

технологічних прийомів сучасного біоматеріалознавства і залишається основним об’єктом подальших досліджень у напрямку оптимізації параметрів помелу, масштабування виробництва та комбінування з іншими методами модифікації (легування, поверхнева функціоналізація, композитування з полімерами) [4 - 6].

2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1. Синтез кальцій-фосфатних порошків

Як вихідну сировину використовували прекурсор, синтезований взаємодією карбонату кальцію $CaCO_3$ (Merck, Darmstadt, Germany, аналітичної чистоти) з водним розчином ортофосфорної кислоти H_3PO_4 (Merck, Darmstadt, Germany, аналітичної чистоти). Реакцію проводили при температурі 45 °C за безперервного перемішування протягом 24 годин. Кількість реагентів підбирали таким чином, щоб атомне співвідношення Ca/P становило 1,5.

Після завершення синтезу утворену тверду фазу відокремлювали центрифугуванням, а потім висушували в сушильній шафі при температурі 80–90 °C. Отриманий продукт являв собою переважно суміш гідрофосфатів кальцію — дигідрату гідрофосфату кальцію ($2CaHPO_4 \cdot 2H_2O$) та безводного гідрофосфату кальцію ($CaHPO_4$). Також не виключалася присутність незначної кількості непрореагованого $CaCO_3$.

За обраного співвідношення Ca/P при термічній обробці понад 800 °C цей прекурсор перетворюється на β-трикальційфосфат (β-ТКФ) відповідно до реакції:

$$3CaCO_3 + 2H_3PO_4 \rightarrow Ca_3(PO_4)_2 + 3H_2O + 3CO_2\uparrow.$$

Для дослідження впливу газового середовища на фазоутворення синтезований порошок поділяли на дві однакові частини. Одну з них піддавали термообробці у вакуумі (~10^{-2} Торр), а іншу — в атмосферних умовах за нормального тиску.

Вакуумний відпал здійснювали таким чином: піч попередньо нагрівали до 900 °C, після чого ампулу з попередньо дегазованим порошком швидко переміщували в гарячу зону. Після витримки за заданої температури ампулу оперативно вилучали з печі та охолоджували до кімнатної температури.

Поєднання високих швидкостей нагрівання й наступного охолодження (гартування) сприяло збереженню метастабільного фазового складу. За аналогічною схемою проводили термообробку другої частини порошку на повітрі. Надалі такі матеріали позначали як «вакуумний» та «атмосферний» зразки відповідно.

2.2. Рентгеноструктурний аналіз

Фазовий склад і кристалічну структуру отриманих керамічних матеріалів досліджували методом рентгенівської дифракції із застосуванням дифрактометра Philips APDW 40C (рис. 12). Вимірювання проводили з використанням випромінювання CuKα з довжиною хвилі λ = 1,54178 Å. Реєстрацію дифрактограм здійснювали в діапазоні кутів 2θ від 10° до 90°.

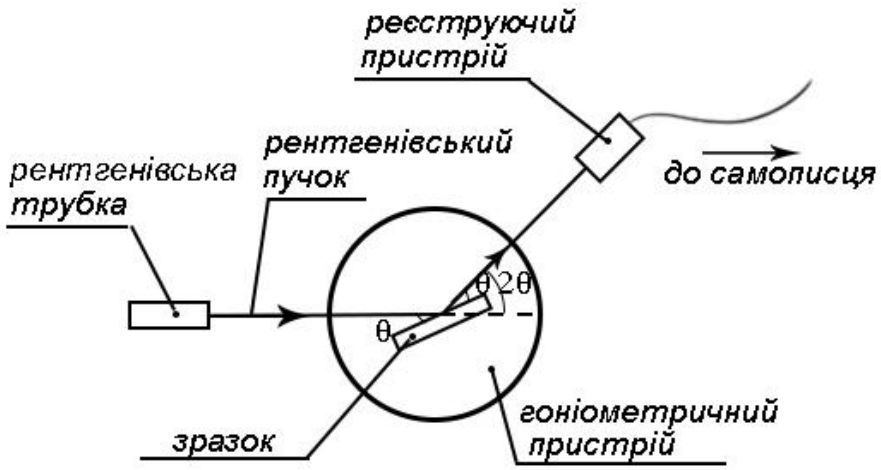


Рис. 12. Принципова схема рентгенівського дифрактометра.

2.2.1. Визначення параметрів ґратки та фазового складу порошків.

Розрахунок параметрів елементарної комірки виконували за результатами рентгенодифракційних досліджень із використанням програмних пакетів Fityk, Mathcad та DICVOL06. Похибка визначення параметрів ґратки становила ±0,003 Å для параметрів *a* та *c*.

Частка рентгеноаморфної фази оцінювалася шляхом аналізу інтегральної інтенсивності аморфного гало. Для розрізнення фаз гідроксиапатиту (ГАП) та оксиапатиту (ОА) проведено уточнення параметрів елементарної комірки (a, c) за положеннями найбільш інтенсивних рефлексів (002) та (300). Розрахунок параметрів проводили методом найменших квадратів. Формування фази оксиапатиту підтверджували за характерним стисненням ґратки вздовж осі a ($a \approx 9.41$ Å) порівняно зі стехіометричним ОХА ($a = 9.42$ Å). Таке відхилення від еталона свідчить про вакансійне розупорядкування у вакуумованому зразку.

Розмір областей когерентного розсіювання (ОКР) розраховувався за формулою Шеррера для головних рефлексів:

$$D = \frac{K\lambda}{\beta_{pure}cos\theta}$$

де $K = 0.9$ — константа форми, β_{pure} – фізичне розширення піка. Для коректного розрахунку враховували розширення приладу $\beta_{inst} \approx 0.1°$ за формулою: $\beta_{pure} = \sqrt{\beta_{abs}^2 - \beta_{inst}^2}$. Розрахунок проводився окремо для напрямків [002] та [300] для оцінки анізотропії росту кристалітів.

2.2.2. Розрахунок вмісту аморфної фази

Кількісну оцінку вмісту аморфної фази проводили за методом порівняння інтегральних інтенсивностей кристалічних рефлексів та дифузного аморфного гало у діапазоні кутів 2θ = 25-35°. Розділення внесків кристалічної та аморфної складових здійснювали шляхом деконволюції профілю дифрактограми (Gaussian/Lorentzian fitting) після віднімання фонової складової. Вміст аморфної фази розраховували як відношення площі аморфного гало до загальної площі дифракційного профілю:

$$C = \frac{S_{am}}{S_{am}+S_{cr}} \times 100\%,$$

де S_{am} – площа аморфного гало, S_{cr} – сумарна площа кристалічних піків).

2.3. Інфрачервона спектроскопія

Для дослідження особливостей будови синтезованих матеріалів застосовували метод інфрачервоної (ІЧ) спектроскопії, який ґрунтується на поглинанні електромагнітного випромінювання коливальними станами молекул. Реєстрацію спектрів здійснювали за допомогою ІЧ-спектрометра Bruker-Vertex 70 (рис. 13).



Рис. 13. Схема інфрачервоного спектрометра

Для підготовки таблеток використовували суміш 150 мг KBr та 1,5 мг досліджуваного порошку. Після ретельного перемішування суміш пресували. Спектри реєстрували в діапазоні хвильових чисел 400–4000 $см^{-1}$.

2.4. Скануюча електронна мікроскопія

Морфологію поверхні та мікроструктуру керамічних зразків досліджували методом скануючої електронної мікроскопії (СЕМ) за допомогою скануючого електронного мікроскопа ESEM Quanta 400FEG. Використання електронного пучка замість світлового випромінювання

забезпечує значно вищу просторову роздільну здатність порівняно з оптичною мікроскопією, що дозволяє вивчати структурні особливості матеріалів на субмікронному рівні.

Принцип методу полягає у скануванні поверхні сфокусованим електронним пучком та реєстрації вторинних і відбитих електронів, які утворюються внаслідок взаємодії електронів із зразком. Отримані сигнали використовують для формування зображення поверхні з високою деталізацією.

Для запобігання накопиченню електричного заряду на непровідних зразках перед дослідженням наносили тонкий провідний шар шляхом напилення золота або вуглецю. Це дозволяло мінімізувати артефакти зображення, пов'язані з електростатичним заряджанням поверхні. Електронномікроскопічні дослідження проводили у вакуумному середовищі з тиском менше 10^{-2} Па, що забезпечувало стабільне проходження електронного пучка та високу якість отриманих мікрофотографій.

3. РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Для аналізу впливу умов термічної обробки на фазовий склад кальцій-фосфатних матеріалів було проведено рентгенофазове дослідження зразків після відпалу в атмосфері та у вакуумі. Відповідні дифрактограми наведені на рис. 1.

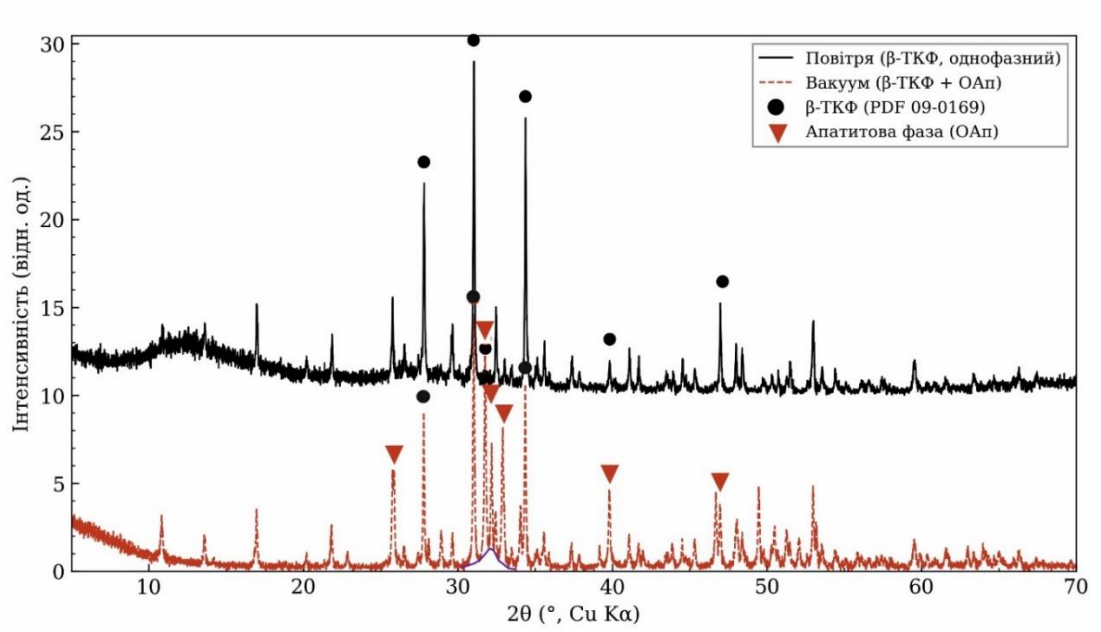


Рис. 14. Дифрактограми кальцій-фосфатних зразків після термічної обробки при 900 °C.

Аналіз отриманих даних показує, що умови термічної обробки суттєво впливають на фазовий склад матеріалу. У випадку відпалу в атмосфері формується переважно одна кристалічна фаза – β-трикальційфосфат, що можна пояснити близькістю умов до рівноважних. У той же час використання вакууму приводить до формування більш складної системи. Як видно з рис.1, у цьому випадку спостерігається наявність кількох фаз, зокрема β-ТКФ та апатитової складової, а також аморфної частини, про що свідчить поява дифузного максимуму в області $2\theta \approx 30–35°$ (виділено синім кольором на рис. 1). Ймовірно, такі зміни пов’язані з перебігом процесів термічного розкладу в

умовах зниженого тиску. Частина фосфору може переходити у леткі сполуки (зокрема P_2O_5) і видалятися з системи, що призводить до зміни співвідношення Ca/P. У результаті формується апатитова фаза, яка за своїми характеристиками відповідає оксиапатиту, тоді як частина матеріалу залишається в аморфному стані. Кількісний аналіз показує, що вакуумний зразок є багатофазним і містить значну частку аморфної складової, що вказує на його нерівноважний характер.

Слід зазначити, що початкове значення співвідношення Ca/P у прекурсорі дорівнювало 1,5. Після вакуумного відпалу для кристалічних фаз цей показник зріс до 1,60. Це свідчить про те, що під час термообробки у вакуумі порошок, окрім втрати ОН-груп, частково втрачав фосфор у формі леткого P_2O_5. Унаслідок цього апатитова фаза формувалася у вигляді оксиапатиту $Ca_5(PO_4)_6O\square$, тоді як аморфна складова могла збагачуватися кальцієм.

Оцінка фазового складу, виконана на основі аналізу інтегральних інтенсивностей характеристичних рефлексів кристалічних фаз, а також співвідношення площі аморфного гало до відповідних площ кристалічних фаз, показала, що після вакуумного відпалу зразок містив 25 мас.% кристалів β-ТКФ, 43 мас.% кристалічного оксиапатиту (ОА) та 22 мас.% рентгеноаморфної фази.

Розрахунок області когерентного розсіювання (ОКР) для атмосферного зразка, представленого стехіометричним β-ТКФ, за дифракційною лінією 31,05° дав значення 84 нм. Для вакуумно-відпаленого зразка величина ОКР становила 73 нм для фази β-ТКФ і 62 нм для оксиапатиту.

Дані ІЧ-спектроскопії (рис. 2) підтверджують зміну складу матеріалу. У вакуумному зразку відсутні смуги, характерні для гідроксильних груп, що може бути пов’язано з їх видаленням у процесі нагрівання. Водночас спостерігаються особливості спектра, характерні для оксиапатиту.

Для більш детального аналізу апатитової фази було розглянуто фрагменти ІЧ-спектру вакуумного зразка (рис. 3). На них чітко спостерігаються смуги в області 473 та 449 $см^{-1}$, які пов’язують з коливаннями

структурного кисню в каналах апатиту. Крім того, у діапазоні $v_1(PO_4)$ з'являються характерні смуги, притаманні оксиапатиту. Це дозволяє більш впевнено ідентифікувати саме оксиапатитову фазу.

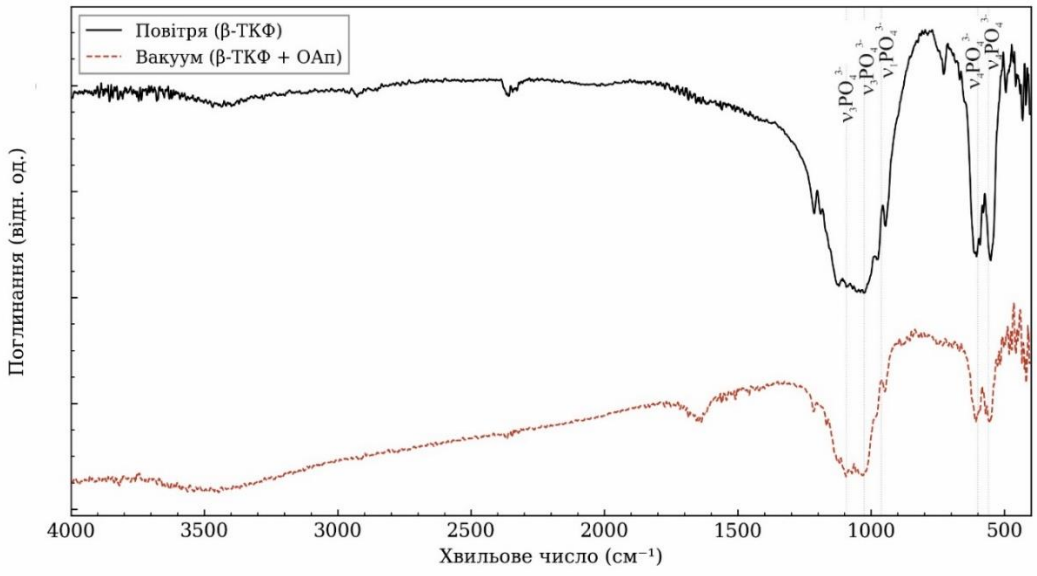


Рис. 15. ІЧ-спектри досліджуваних зразків: *а* – атмосферний зразок; *б* – вакуумний зразок.

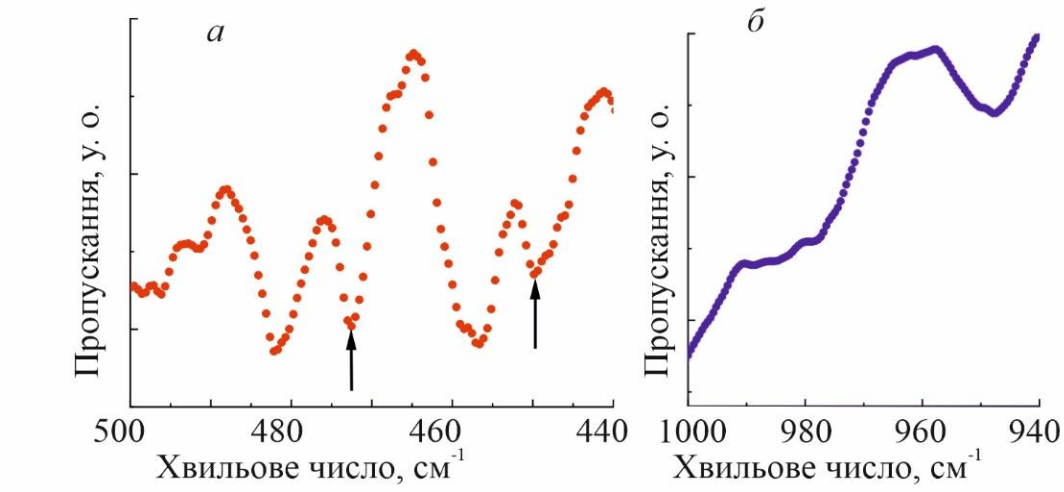


Рис. 16. Фрагменти ІЧ спектру вакуумного зразка, які демонструють появу смуг структурного кисню оксиапатиту 473 та 449 $см^{-1}$ (*а*), та v_1(P-O) коливань, характерних для ОА (*б*).

Мікроструктурні дослідження (рис. 4) показали, що зразки суттєво відрізняються за морфологією. Для атмосферного зразка характерні більші частинки з ознаками спікання, тоді як у вакуумному випадку частинки є значно дрібнішими та більш однорідними. Зменшення середнього розміру частинок приблизно у чотири рази можна пояснити пригніченням процесів росту кристалів у вакуумі.

Отримані результати дозволяють оцінити вплив умов термічної обробки на формування структури матеріалу. У випадку атмосферного відпалу система поводиться більш стабільно, що приводить до утворення однієї фази. Це можна пояснити відсутністю інтенсивних процесів втрати компонентів.

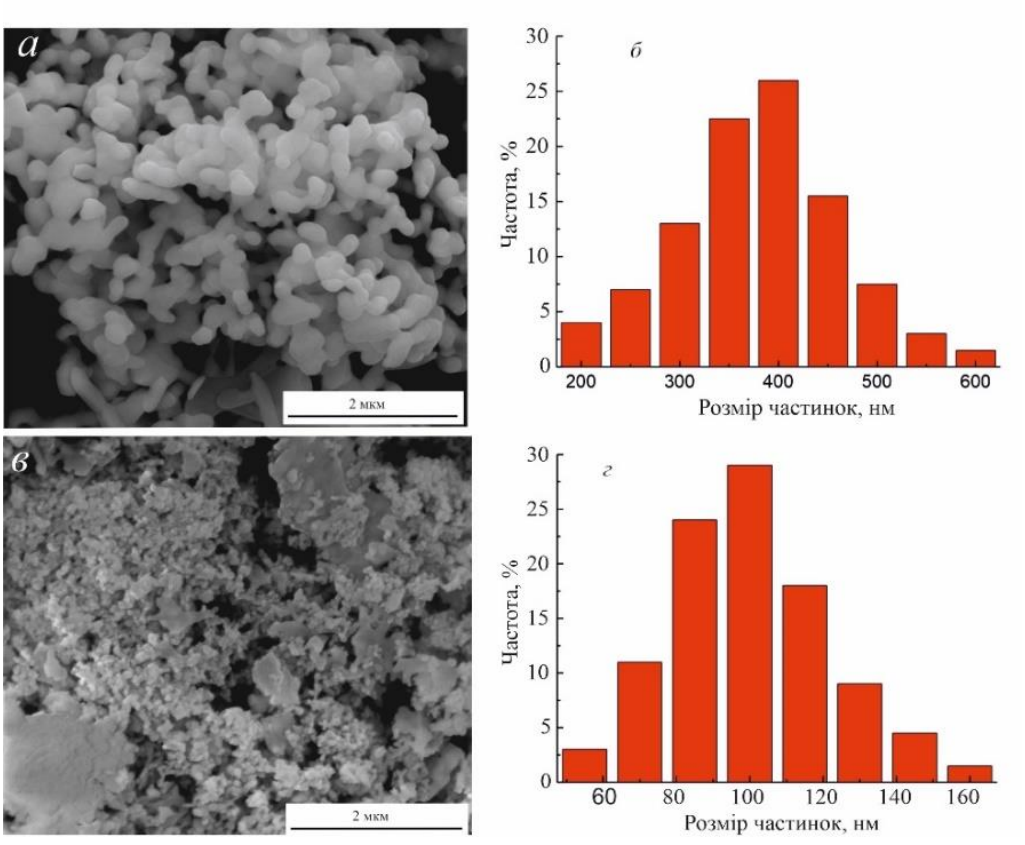


Рис. 17. Мікроструктура та розподіл частинок за розмірами: *а*, *б* – атмосферний зразок; *в*, *г* – вакуумний зразок.

При вакуумній обробці спостерігається інша картина. Зниження тиску сприяє видаленню летких речовин, що змінює хімічний склад і приводить до формування багатофазної системи. Отриманий матеріал доцільно розглядати як метастабільний, оскільки він містить компоненти з підвищеним енергетичним станом.

Важливу роль відіграє зменшення розміру частинок. У нанорозмірному діапазоні значна частина атомів знаходиться поблизу поверхні, що підвищує загальну енергію системи. Додатковий внесок у цей ефект дають межі зерен і міжфазні границі, які характеризуються підвищеною енергією. Окрему роль відіграє аморфна складова, яка має підвищену реакційну здатність і, ймовірно, локалізується на поверхні частинок. При контакті з водою саме ця частина першою взаємодіє з середовищем, що створює умови для швидкого утворення нових кристалічних фаз.

Таким чином, поєднання малої розмірності, дефектної структури та аморфної складової забезпечує підвищену активність матеріалу.

4. ВИСНОВКИ

У ході виконаної роботи показано, що умови термічної обробки суттєво впливають на фазовий склад матеріалу.

1. При відпалі в атмосфері формується β-трикальційфосфат, тоді як у вакуумі утворюється багатофазна система.
2. Встановлено, що вакуумна обробка приводить до зменшення розміру частинок і формування більш дисперсного матеріалу.
3. Показано, що матеріал має складнішу структуру, яка включає як кристалічні, так і аморфні області.
4. Зміна хімічного складу пов’язана з втратою летких компонентів у процесі відпалу.
5. Отриманий матеріал проявляє підвищену реакційну здатність.
6. У цілому результати роботи показують можливість керування властивостями матеріалу шляхом зміни умов термічної обробки.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Bohner M. β-tricalcium phosphate for bone substitution: Synthesis and properties. *Acta Biomaterialia*. 2020. Vol. 113. P. 23–41. DOI: https://doi.org/10.1016/j.actbio.2020.06.022.

2. Dorozhkin S. V. Self-setting calcium orthophosphate formulations: cements, concretes, pastes and putties. *International Journal of Materials and Chemistry*. 2011. Vol. 1, iss. 1. P. 1–48. DOI: https://doi.org/10.5923/j.ijmc.20110101.01.

3. Gbureck U., Barralet J. E., Radu L., Klinger H. G., Thull R. Amorphous α-tricalcium phosphate: Preparation and aqueous setting reaction. *Journal of the American Ceramic Society*. 2004. Vol. 87, no. 6. P. 1126–1132. DOI: https://doi.org/10.1111/j.1551-2916.2004.01126.x.

4. Gbureck U., Grolms O., Barralet J. E., Grover L. M., Thull R. Mechanical activation and cement formation of beta-tricalcium phosphate. *Biomaterials*. 2003. Vol. 24, iss. 23. P. 4123–4131. DOI: https://doi.org/10.1016/S0142-9612(03)00283-7.

5. Hurle K., Neubauer J. Hydration enthalpy of amorphous tricalcium phosphate resulting from partially amorphization of β-tricalcium phosphate. *BioNanoMaterials*. 2017. Vol. 18, iss. 1–2. Art. 20160016. DOI: https://doi.org/10.1515/bnm-2016-0016.

6. Hurle K., Neubauer J. Hydration mechanism of partially amorphized β-tricalcium phosphate. *Acta Biomaterialia*. 2017. Vol. 54. P. 413–422. DOI: https://doi.org/10.1016/j.actbio.2017.03.006.

7. Sheikh Z., Brooks P. J., Barzilay O., Fine N., Glogauer M. Mechanisms of in vivo degradation and resorption of calcium phosphate bone cements. *Materials*. 2015. Vol. 8, iss. 8. P. 5430–5454. DOI: https://doi.org/10.3390/ma8085253.

8. Tamimi F., Sheikh Z., Barralet J. Dicalcium phosphate cements: brushite and monetite. *Acta Biomaterialia*. 2012. Vol. 8, iss. 2. P. 474–487. DOI: https://doi.org/10.1016/j.actbio.2011.08.005.

9. Camire C. L., Gbureck U., Hirsiger W., Bohner M. Correlating crystallinity and reactivity in an α-tricalcium phosphate. *Biomaterials*. 2005. Vol. 26, iss. 15. P. 2787–2794. DOI: https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2004.08.001.

10. Shahrezaei M., Shahrouzi J., Hesaraki S., Zamanian A. The Effect of α-TCP Particle Size on Mechanical and Setting Properties of Calcium Phosphate Bone Cements. *Journal of Archives in Military Medicine*. 2014. Vol. 2, iss. 2. e16516. DOI: https://doi.org/10.5812/jamm.16516.

11. Ginebra M. P., Driessens F. C. M., Planell J. A. Effect of the particle size on the micro and nanostructural features of a calcium phosphate cement: a kinetic analysis. *Biomaterials*. 2004. Vol. 25, iss. 17. P. 3453–3462. DOI: https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2003.10.049.