

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ М.В. ЛОМОНОСОВА
ФАКУЛЬТЕТ НАУК О МАТЕРИАЛАХ



На правах рукописи
УДК 546.41, 546.185, 617, 666.3

Кукуева Елена Вячеславовна

**РЕЗОРБИРУЕМЫЕ КЕРАМИЧЕСКИЕ КОМПОЗИТЫ НА
ОСНОВЕ ПРОДУКТОВ ТЕРМОЛИЗА СЛОИСТЫХ
ФОСФАТОВ КАЛЬЦИЯ**

Специальность 02.00.21 —
«Химия твёрдого тела»

Диссертация на соискание учёной степени
кандидата химических наук

Научный руководитель:
кандидат химических наук, доцент
Путляев Валерий Иванович

Москва — 2019

Оглавление

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	7
ВВЕДЕНИЕ.....	8
1 ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР.....	16
1.1 Строение, состав и функции костной ткани человека	16
1.2 Материалы, предназначенные для замены костной ткани.....	18
1.2.1 Классификация биоматериалов.....	18
1.2.2 Требования к биоматериалам	20
1.3 Фосфаты кальция и материалы на их основе.....	21
1.3.1 Покрытия	23
1.3.2 Стеклокерамические материалы	23
1.3.3 Цементы.....	24
1.3.4 Композиционные биоматериалы.....	24
1.3.5 Гранулы	26
1.3.6 Керамические материалы.....	26
1.3.6.1 Гидроксиапатит	26
1.3.6.2 Биорезорбируемые кальций-фосфатные материалы.....	27
1.3.6.3 Композиционные кальцийфосфатные материалы (БФК).....	31
1.4 Октакальциевый фосфат	33
1.4.1 Строение и кристаллохимия ОКФ	33
1.4.2 «Интеркалированный» ОКФ	35
1.4.3. Методы синтеза ОКФ.....	36
1.4.3.1 Синтез ОКФ осаждением из растворов	37
1.4.3.2 Гидролиз малорастворимых фосфатов кальция	37
1.4.4 Свойства ОКФ.....	39
1.4.5 Термические превращения ОКФ.....	39
1.4.6 Гидролиз ОКФ и его продукты	40
1.4.7 Материалы для тканевой инженерии на основе ОКФ	41

1.5 Керамические материалы	42
1.5.1 Подготовка порошков	42
1.5.2 Получение заготовки-полуфабриката.....	43
1.5.3 Спекание.....	47
1.5.3.1 Общие закономерности спекания керамических материалов.....	47
1.5.3.2 Элементарные акты спекания и припекание частиц.....	48
1.5.3.3 Уплотнение и рекристаллизация.....	49
1.5.3.4 Основные технологические факторы, влияющие на процесс спекания. Роль примесей.	51
1.5.3.5 Особые случаи спекания.....	52
1.5.4 Микроструктура керамики	52
1.5.5 Плотная кальцийфосфатная керамика.....	54
1.5.5.1 Спекание ГА	55
1.5.5.2 Спекание ТКФ и ПФК.....	55
1.5.5.3 Спекание композитов ТКФ/ПФК и ГА/ПФК.....	56
1.5.5.4 Спекание композитов ТКФ/ГА	56
1.5.6 Пористая керамика	57
1.5.6.1 Получение пористой керамики методом реплик.....	58
1.5.6.2 Получение пористой керамики методом выгорающих добавок.....	59
1.5.6.3 Получение пористой керамики методом шликерного литья	60
1.6 Технологии 3D-прототипирования.....	60
1.7 Оценка биоактивности материалов	62
1.8 Выводы из анализа литературы	64
2 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ	66
2.1 Подготовка образцов.....	66
2.1.1 Синтез незамещенного октакальциевого фосфата	66
2.1.1.1 Синтез брушита	66
2.1.1.2 Получение ОКФ.....	66
2.1.2 Синтез «замещенного» октакальциевого фосфата (з-ОКФ).....	67
2.1.2.1 Синтез α -ТКФ	67

2.1.2.2	Получение з-ОКФ из α -ТКФ	67
2.1.2.3	Получение з-ОКФ из брушита	68
2.1.3	Синтез «гидролизованного» ОКФ	68
2.1.4	Термолиз порошков ОКФ и з-ОКФ	69
2.1.5	Получение порошков для приготовления керамики из смеси ТКФ и ПФК и ТКФ и ГА (контрольные образцы).....	69
2.1.5.1	Получение пирофосфата кальция термическим разложением брушита...69	69
2.1.5.2	Получение трехкальциевого фосфата	69
2.1.5.3	Получение механической смеси ТКФ/ПФК	70
2.1.5.4	Получение механической смеси ТКФ/ПФК	70
2.1.6	Подготовка порошков	70
2.1.7	Получение керамики	70
2.1.7.1	Плотная керамика.....	70
2.1.7.2	Пористая керамика, полученная методом реплик.....	71
2.1.7.3	Пористая керамика, полученная методом выгорающих добавок.....	71
2.1.7.4	Пористая керамика, полученная методом шликерного литья.....	72
2.2	Методы исследования образцов.....	72
2.2.1	Исследование условий синтеза порошков ОКФ.....	72
2.2.2	Рентгенографические исследования	73
2.2.3	Растровая электронная микроскопия (РЭМ).....	74
2.2.4	Инфракрасная спектроскопия (ИК)	75
2.2.5	Просвечивающая электронная микроскопия (ПЭМ)	75
2.2.6	Термогравиметрический (ТГ) и дифференциальный термический анализ (ДТА)	75
2.2.7	Измерения насыпной плотности порошков и определение оптимального давления прессования.....	75
2.2.8	Измерения плотности и усадки	76
2.2.9	Дилатометрические измерения	76
2.2.10	Рентгеноспектральный микроанализ (РСМА).....	76
2.2.11	Атомно-силовая микроскопия.....	77
2.2.12	Механические испытания	77
2.2.13	Биомиметическое тестирование in vitro	77

2.2.14 Исследование адгезии и роста клеток на поверхности остеопластических материалов.....	78
2.2.15 Исследование резорбции керамики	78
2.2.16 Ионметрия растворов	79
3 РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ	80
3.1 Синтез ОКФ	80
3.1.1 Условия синтеза слоистых фосфатов кальция.....	80
3.1.2 Выбор метода синтеза незамещенного ОКФ	87
3.1.3 Синтез з-ОКФ.....	89
3.1.4 Определение степени замещения в з-ОКФ	93
3.1.5 Синтез «гидролизованного» ОКФ	96
3.1.6 Роль брусита в процессе синтеза ОКФ.....	98
3.2 Термолиз слоистых фосфатов кальция.....	100
3.2.1 Термические превращения брусита.....	100
3.2.2 Термические превращения незамещенного ОКФ	105
3.2.3. Термические превращения з-ОКФ.....	112
3.3 Подготовка порошков к спеканию (изучение реологических характеристик)	119
3.3.1 Подготовка порошков к формованию	119
3.3.2 Выбор давления прессования	119
3.4 Плотная керамика β -ТКФ/ β -ПФК.....	121
3.5 Плотная керамика β -ТКФ/ГА	130
3.6 Макропористая керамика.....	134
3.6.1 Метод реплик	135
3.6.2 Метод удаляемых добавок	135
3.6.3 Метод шликерного литья.....	137
3.7 Растворимость образцов керамики ТКФ/ПФК и ТКФ/ГА	140
3.8 Поведение образцов керамики в модельных средах (рН=7,4) in vitro	142

3.9 Характеристика цитотоксичности и адгезии клеток на поверхности материала.....	143
4 ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	146
ВЫВОДЫ	146
ЛИТЕРАТУРА	147
БЛАГОДАРНОСТИ	161

Список сокращений и условных обозначений

ГА – гидроксиапатит $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$

АФК – аморфный фосфат кальция

ТКФ – трехкальциевый фосфат $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$

ПФК – пирофосфат кальция $\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$

ОКФ – октакальциевый фосфат $\text{Ca}_8(\text{HPO}_4)_2(\text{PO}_4)_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$

ДКФД – дикальциевый фосфат дигидрат, брушит $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$

ПАВ – поверхностно активное вещество

АБС – акрилонитрилбутадиенстирол

ПЛА - полилактид

РФА – рентгенофазовый анализ

ТА – термический анализ

ИК – инфракрасная спектроскопия

ТГ – термогравиметрия

ДСК – дифференциальная сканирующая калориметрия

РЭМ – растровая (сканирующая) электронная микроскопия

ДСК - дифференциальная сканирующая калориметрия

ПЭМ - просвечивающая электронная микроскопия

РСМА - рентгеноспектральный микроанализ

ТГ – термогравиметрия

SBF – искусственная межтканевая жидкость (от англ. Simulated Body Fluid)

Введение

Повреждения и заболевания костных тканей, в частности, возрастные нарушения кальциевого обмена в костной ткани (остеопороз), снижение массы костной ткани, которые наблюдаются по предварительным оценкам у около 20% населения Российской Федерации, занимают одно из первых мест среди причин смертности, временной нетрудоспособности и развития инвалидности. Для восстановления функции костных тканей и соответствующих органов необходимо использовать имплантаты из различных материалов. Костная ткань представляет собой композит на основе ультрадисперсного гидроксиапатита кальция $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ (ГА) и белка коллагена с многоуровневой структурной организацией компонентов. В силу сходства химического состава, кальцийфосфатные материалы рассматриваются как наиболее перспективные для восстановления и замещения дефектов костных тканей, и именно поэтому одним из важных направлений современного неорганического материаловедения является разработка биоматериалов на основе фосфатов кальция [1-3]. В идеальном случае в процессе эксплуатации имплантат должен служить опорой (поэтому должен быть прочным), одновременно являясь источником кальция и фосфора для новой костной ткани, вместе с тем он должен быть растворим в среде человеческого организма (обладать резорбируемостью). По прошествии определенного времени дефект должен быть полностью залечен образовавшейся собственной тканью. Поскольку требования к скоростям растворения бывают различными в зависимости от расположения дефекта, его размера, индивидуальных особенностей человека, то материалы для костной регенерации должны обладать различными показателями растворения в зависимости от предполагаемого применения. Для оценки растворимости фосфатов используется соотношение Ca/P (кальций к фосфору), чем оно больше, тем более нерастворим фосфат (или смесь фосфатов). Стехиометрический синтетический гидроксиапатит имеет соотношение $\text{Ca/P}=1,67$, поэтому, несмотря на то, что материалы на основе гидроксиапатита характеризуются удовлетворительной биосовместимостью и отсутствием токсичности, они отличаются также низкой кинетикой резорбции (растворения в среде человеческого организма с последующей заменой на новую костную ткань). Так, по своим свойствам практически все остеопластические материалы на основе гидроксиапатита являются мало резорбируемыми, что не в полной мере удовлетворяет требованиям современной регенеративной медицины.

Для создания материалов с более высокой кинетикой резорбции используют смеси различных фосфатов, однако традиционный метод подготовки шихты для получения керамического композиционного материала – тщательное смешивание порошков целевых фаз (физическая гомогенизация) – приводит к материалам с невысокой гомогенностью распределения фаз, что может отрицательно сказаться на микроструктуре и, следовательно, механических и биологических свойствах получаемой из них биокерамики. В последние годы большой интерес вызывает новая концепция реконструкции костных тканей с использованием кальций-фосфатных материалов с соотношением Ca/P от 1,33 до 1,5 и, соответственно, с большей растворимостью по сравнению с гидроксиапатитом. Такие материалы потенциально могут резорбироваться в организме и замещаться новообразующейся костной тканью. При таком подходе от современных биоматериалов требуется, прежде всего, ускорение процесса срастания, замены имплантата новой костной тканью и остеостимулирующего (остеоиндуцирующего) действия материала имплантата. Так, актуальность работы заключается в необходимости разработки новых материалов для регенерации костной ткани.

Для получения более резорбируемых материалов существует несколько подходов: 1) создание керамических композитов, состоящих из нескольких фаз, например, из гидроксиапатита и более резорбируемого трехкальциевого фосфата $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ (ТКФ); 2) химическая модификация гидроксиапатита с целью повышения его резорбируемости методом внедрения в его структуру различных ионов (CO_3^{2-} , SiO_4^{4-}); 3) использование фосфатов кальция и их смесей, в принципе более растворимых по сравнению с гидроксиапатитом. Таковыми могут являться композиты на основе трехкальциевого фосфата и пирофосфата кальция $\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$ (ПФК) двойные фосфаты кальция и щелочных металлов, полифосфаты кальция, в которых соотношение Ca/P не превышает 1,5, что предполагает их лучшую растворимость в среде организма.

Основной трудностью при получении подобных бифазных материалов является получение мелкокристаллических порошков, которые будут затем использоваться при получении биокерамики. Традиционный метод подготовки шихты для получения керамического композиционного материала предполагает тщательное смешивание порошков целевых фаз (физическая гомогенизация). Однако подобные смеси отличаются невысокой степенью гомогенности, что может отрицательно сказаться на микроструктуре и, следовательно, механических и биологических свойствах получаемой из них биокерамики. В

настоящей работе был выбран метод получения двухфазной биокерамики, используя единый, специально подготовленный прекурсор (химический метод гомогенизации). Биокерамика состава β -ТКФ/ β -ПФК и β -ТКФ/ГА может быть получена из:

- 1) Октакальциевого фосфата $\text{Ca}_8(\text{HPO}_4)_2(\text{PO}_4)_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (ОКФ) с соотношением $\text{Ca/P}=1,33$;
- 2) Октакальциевого фосфата, в структуре которого произошло замещение части гидрофосфатных анионов на остаток дикарбоновой кислоты (β -ОКФ) $\text{Ca}_8(\text{HPO}_4)_{2-x}\text{R}_x(\text{PO}_4)_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, где x – степень замещения, иногда называемого «интеркалированным», с соотношением $\text{Ca/P}=1,33 \div 1,67$. Соотношение Ca/P зависит от количества внедряемого остатка. Так, возможно получать биокерамику состава β -ТКФ/ β -ПФК и при $x < 0,67$ и β -ТКФ/ГА при $x > 0,67$.
- 3) Частично гидролизованного октакальциевого фосфата с соотношением $\text{Ca/P}=1,33 \div 1,67$, в перспективе обладающего большими резорбционными характеристиками по сравнению с гидроксипатитом.

Поскольку октакальциевый фосфат и продукты его замещения представляют собой кристаллогидраты, их затруднительно использовать напрямую для получения биокерамики, так как при спекании неизбежно произойдет разрушение прессовки вследствие быстрого удаления кристаллизационной воды. Поэтому перед спеканием необходимо производить термическую обработку октакальциевых фосфатов.

Современные материалы для регенерации костной ткани должны соответствовать составу костной ткани и не вызывать отторжения организмом, провоцировать рост новой кости, в идеале полностью замещаясь новой костной тканью. Кроме того, материал должен обладать микро- и макропористостью и механическими характеристиками, близкими к таковым у натуральной кости. Поскольку пористость снижает механические характеристики, первым шагом для создания подобного рода композитов является получение модельной плотной керамики с высокими показателями механических характеристик. При термической обработке октакальциевых фосфатов исходная морфология их кристаллов, которые представляют собой пластинчатые, хорошо формуемые частицы, ориентированные определенным образом, сохраняется. Это дает основания ожидать улучшенных механических свойств получаемых как плотных, так и пористых керамик. Макропористые тела с требуемым балансом между проницаемостью и прочностью можно создавать различными методами: методом реплик, с использованием выгорающих добавок, при помощи аддитивных технологий (трехмерной печати).

Таким образом, основной целью работы стала разработка физико-химических основ получения резорбируемых композитных керамических материалов, предназначенных для регенерации костной ткани, с соотношением Са/Р, лежащем в диапазоне 1,33 – 1,67. В качестве прекурсоров для создания такой керамики были использованы продукты термического разложения слоистых фосфатов кальция: брушита, октакальциевого фосфата, дикарбоксилатзамещенных октакальциевых фосфатов.

В работе были поставлены и решены следующие задачи:

1. Изучение влияния условий синтеза (рН, Т, время, тип буферного раствора, тип субстрата) на микроморфологию и состав образующихся фосфатов кальция.
2. Исследование процессов термического разложения слоистых фосфатов кальция для получения активного в процессах спекания дисперсного порошка.
3. Изучение процессов спекания порошков октакальциевых фосфатов после термического разложения и выбор режимов, позволяющих получить достаточно прочную (не менее 20 МПа при изгибе) и относительно плотную (не менее 70%) модельную керамику с размерами зерен не более 5 мкм.
4. Исследование прочностных характеристик модельных керамических материалов и проведение выборочных испытаний биологических свойств.
5. Апробация различных методов формования образцов макропористой керамики на продуктов термолиза октакальциевых фосфатов.

Научная новизна данной работы состоит в следующих положениях:

1. Впервые на основании результатов рН-метрического титрования и анализа ионных равновесий в растворах уточнены области сосуществования фаз брушита и октакальциевого фосфата в координатах Т-рН, что позволило определить условия синтеза октакальциевых фосфатов. Показано, что дикарбоксилат-замещенный ОКФ $\text{Ca}_8(\text{HPO}_4)_{2-x}\text{R}_x(\text{PO}_4)_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (3-ОКФ) с заменой гидрофосфатного аниона на R-сукцинат-анион стехиометрического состава с $x=0,85 \pm 0,05$ образуется при гидролизе α -ТКФ в сукцинатном буферном растворе.
2. Выявлена специфика процессов фазообразования, протекающих при термическом разложении незамещенного октакальциевого фосфата, которая состоит в отсутствии образования промежуточной фазы монетита – CaHPO_4 , а также несовпадении температурных интервалов конденсации HPO_4^{2-} в $\text{P}_2\text{O}_7^{4-}$ и выделения индивидуальной фазы пирофосфата кальция - $\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$.

3. Установлено, что октакальциевый фосфат с замещением HPO_4^{2-} на сукцинат-ион проявляет большую термическую стойкость при термической обработке по сравнению с незамещенным октакальциевым фосфатом. При термической обработке незамещенного октакальциевого фосфата после удаления кристаллизационной воды начинается конденсация HPO_4^{2-} в $\text{P}_2\text{O}_7^{4-}$, для замещенного октакальциевого фосфата с этим процессом конкурирует стадия разложения сукцинат-аниона с выделением углекислого газа. Различия в механизме разложения приводят к различной морфологии промежуточного апатитоподобного продукта термолитиза, в случае замещенного октакальциевого фосфата апатитоподобный продукт устойчив вплоть до 630°C .

4. Впервые показано, что низкотемпературная термическая обработка октакальциевого фосфата при температурах менее 500°C приводит к однофазному прекурзору, сохраняющему морфологию исходного октакальциевого фосфата (апатитоподобный продукт) и высокую гомогенность распределения основных компонентов. Специфическая пластинчатая морфология продукта низкотемпературной термической обработки октакальциевого фосфата позволяет получать при формовании текстурированные образцы, прочностные характеристики которых наследуются керамикой.

Практическая значимость работы заключается в том, что:

1. Разработаны экспрессные методы синтеза октакальциевого фосфата и замещенного октакальциевого фосфата путем гидролиза различных фосфатов кальция, позволяющие получить достаточное количество октакальциевого фосфата (не менее 10 г в единичном синтезе) в течение 60 мин. Показано, что частичный гидролиз ОКФ до ГА, как метод синтеза прекурсора с варьируемым соотношением Ca/P, нецелесообразен вследствие трудности управления контролем глубины протекания реакции.

2. Предложен способ оценки областей существования малорастворимых фосфатов кальция в координатах pH – T на основании результатов pH-метрического титрования и анализа ионных равновесий в растворах, что может быть использовано для выбора условий направленного синтеза фосфатов.

3. Определен оптимальный режим спекания продуктов низкотемпературной термической обработки октакальциевого фосфата и замещенного октакальциевого фосфата, позволяющий получить керамику β -ТКФ/ β -ПФК и β -ТКФ/ГА с высокой прочностью (до 125 МПа при изгибе) и плотностью (до 90%), минимизируя коалесценцию оставшихся пор.

4. Рекомендован метод литья под давлением шликера на водной основе в пластиковые формы, изготовленные методом термоэкструзионной 3D-печати для изготовления макропористой керамики на основе продуктов термоллиза ОКФ и з-ОКФ. Предложенный метод шликерного литья позволяет получать макропористую керамику (70% пор) приемлемой прочности при сжатии (не менее 0.1 МПа) и с заданной структурой порового пространства.
5. Показано, что керамические материалы на основе октакальциевого фосфата и замещенного октакальциевого фосфата не являются цитотоксичными и могут быть рекомендованы к использованию в качестве керамических матриц при создании материалов для тканевой инженерии.

Методология и методы исследования.

В данной работе были использованы различные методики и оптимизирован синтез ОКФ с соотношением $Ca/P=1,33\div 1,67$). Для выявления рН-Т условий синтеза проведен теоретический и экспериментальный анализ ионных равновесий в растворах. Синтез проводился методом гидролиза брусита и трехкальциевого фосфата в различных буферных растворах. Термическое разложение октакальциевых фосфатов было произведено в температурном интервале от 200 до 700°C с выдержкой 2-3 часа. Полученные октакальциевые фосфаты и продукты их термической обработки были охарактеризованы следующими физико-химическими методами анализа, как: рентгеновская дифрактометрия, термогравиметрия, анализ удельной площади поверхности по низкотемпературной сорбции азота, спектроскопия диффузного отражения, ИК-спектроскопия, растровая электронная микроскопия с рентгеноспектральным микроанализом, просвечивающая электронная микроскопия с рентгеноспектральным микроанализом, а также были проведены исследования насыпной плотности и эксперименты по прессованию порошков. На основании этих данных были выбраны наиболее перспективные для дальнейшего получения керамики продукты термоллиза. Из термообработанных порошков октакальциевых фосфатов были получены образцы плотной керамики методом одноосного прессования и исследованы процессы уплотнения и рекристаллизации. Температура обжига составляла от 1000 до 1100°C с выдержкой от 3 до 9 часов. На основании полученных данных были выбраны оптимальные условия спекания, которые соответствуют 1100°C и выдержке 3 часа. Микроструктуру полученной керамики исследовали методом растровой электронной микроскопии. Распределение элементов охарактеризовали методом построения карт элементов при помощи

рентгеноспектрального микроанализа. Фазовый состав оценивали по данным, полученным при помощи рентгеновской дифракции. Также провели испытания механической прочности и начальные этапы биологических исследований. Пористую керамику получали методами: 1) реплик; 2) выгорающих добавок и 3) шликерного литья в полимерные формы, изготовленные методом термоэкструзионной 3D-печати.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Октакальциевый фосфат $\text{Ca}_8(\text{PO}_4)_4(\text{HPO}_4)_2 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ и его сукцинат-замещенный аналог синтезированы в форме пластинчатых кристаллов гидролизом брушита – $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ в ацетатном, и $\alpha\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ в сукцинатном буферных растворах, соответственно. Оптимальные условия (рН, Т, время синтеза, тип буферного раствора) для воспроизводимого синтеза $\text{Ca}_8(\text{PO}_4)_4(\text{HPO}_4)_2 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ и сукцинат-замещенного октакальциевого фосфата могут определены на основании предварительного рН-метрического титрования суспензии $\alpha\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ кислотами.
2. Продукт замещения октакальциевого фосфата $\text{Ca}_8(\text{HPO}_4)_{2-x}\text{R}_x(\text{PO}_4)_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ с замещением гидрофосфата на R=сукцинат-анион с фиксированным составом ($x=0,85 \pm 0.05$) образуется при гидролизе α -трехкальциевого в сукцинатном буферном растворе и может быть использован для получения бифазной керамики β -ТКФ/ГА с фиксированным соотношением фаз.
3. Процессы фазообразования, протекающие при термическом разложении незамещенного октакальциевого фосфата, при $t < 500^\circ\text{C}$ приводят к однофазному прекурзору, сохраняющему морфологию исходного октакальциевого фосфата (апатитоподобный продукт) и высокую гомогенность распределения основных компонентов. Апатитоподобный продукт при формовании образует текстурированные образцы, прочностные характеристики которых наследуются керамикой. В случае замещенного октакальциевого фосфата, апатитоподобный продукт устойчив вплоть до 630°C из-за различий в механизме протекания термолиза.
4. Оптимальный режим спекания продуктов низкотемпературной термической обработки октакальциевого фосфата и замещенного октакальциевого фосфата позволяет получить керамику β -ТКФ/ β -ПФК и β -ТКФ/ГА с высокой прочностью и плотностью (до 86% в случае β -ТКФ/ β -ПФК керамики).
5. Керамические материалы на основе продуктов термической обработки незамещенного октакальциевого фосфата не являются цитотоксичными и могут быть рекомендованы к использованию в качестве керамических матриц при создании материалов для тканевой инженерии.

Апробация работы

Основные результаты работы докладывались автором на различных российских и международных конференциях. Основные результаты работы докладывались автором на различных российских и международных конференциях, таких как Нанотехнологии в онкологии» (Москва, 2010), X конференция молодых ученых "Актуальные проблемы неорганической химии: наноматериалы и здоровье человека" (Звенигород, 2010), «Химия и технология полимерных и композиционных материалов» (Москва, 2012), "BIONANOTOX 2012" (Ираклион, 2012), VI Всероссийская конференция по наноматериалам с элементами научной школы для молодежи. (Москва, 2016), Biomaterials for Healthcare. Biomaterials For Tissue And Genetic Engineering And The Role Of Nanotechnology (Рим, 2016), Annual conference of the European Society for Biomaterials (ESB 2017) (Афины, 2017), "Биоматериалы в медицине" (Москва, 2017). Часть результатов работы была получена в рамках работы по проектам РФФИ 12-03-01025, 15-03-09387 и 12-08-33125 мол_а_вед, гранту Президента России НШ-7368.2016.3.

Личный вклад автора в представляемую работу состоит в:

1. Критическом обзоре и анализе литературных данных.
2. Синтезе всех использованных в работе составов, приготовлении образцов для исследований.
3. Самостоятельном проведении электронно-микроскопических исследований.
4. Анализе и обработке экспериментальных данных, обобщении и систематизации результатов.

Публикации. Основные результаты по теме диссертации изложены в 1 патенте и 12 печатных изданиях, 4 из которых изданы в журналах, рекомендованных ВАК, 8 — в тезисах докладов.

Объем и структура работы. Диссертация состоит из введения, четырех глав и выводов. Полный объем диссертации составляет 161 страницу с 81 рисунками и 12 таблицами. Список литературы содержит 144 наименований. Настоящая работа является частью систематических исследований биоматериалов, проводимых на Факультете наук о материалах МГУ и кафедре неорганической химии Химического факультета МГУ в рамках приоритетной научной темы "Создание новых типов функциональных материалов". Работа выполнена в лаборатории неорганического материаловедения кафедры неорганической химии Химического факультета МГУ. При выполнении работы было использовано оборудование, приобретенное за счет средств программы развития Московского университета.

1 Литературный обзор

1.1 Структура, состав и функции костной ткани человека

Кость - сложный материал с несколькими уровнями организации [1]. (рис. 1.1).

Костная ткань состоит из:

- клеток кости,
- межклеточного органического матрикса кости (органического скелета кости),
- основного минерализованного межклеточного вещества.

Различают четыре типа клеток костной ткани.

Остеобласты — клетки, выполняющие функцию синтеза костной ткани. Они расположены в зонах костеобразования на внешних и внутренних поверхностях кости. Остеокласты — клетки, выполняющие функцию резорбции кости. Совместная функция остеобластов и остеокластов лежит в основе непрерывного управляемого процесса растворения и создания кости. Остеоциты — клетки, обеспечивающие метаболизм белков, жиров, углеводов, воды и минеральных веществ в костной ткани, также оценивают напряженно-деформированное состояние и корректируют метаболизм кости. Остеогенные клетки – клетки, находящиеся на наружной поверхности кости (у надкостницы) и на поверхностях внутренних пространств кости. Из них образуются новые остеобласты и остеокласты.

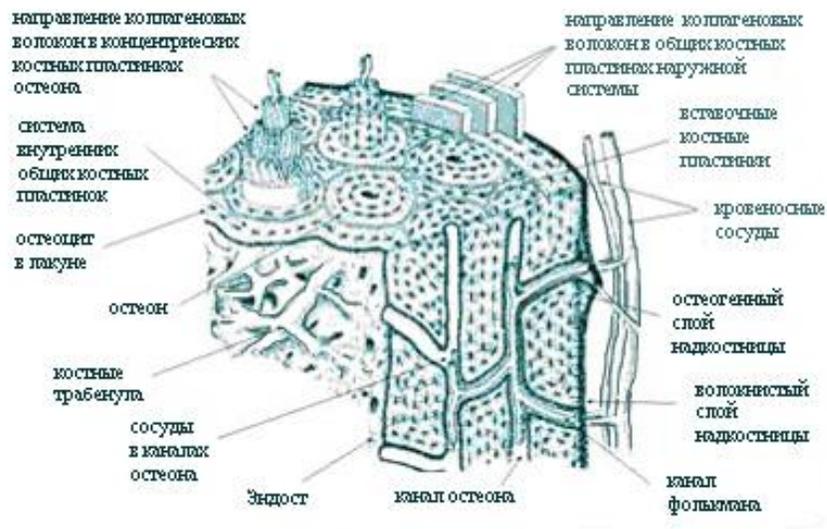


Рисунок 1.1 – Схематичное строение костной ткани [1].

Надкостница покрывает кость снаружи и прочно прикреплена к ней толстыми пучками коллагеновых волокон, которые проникают и вплетаются в слой наружных общих пластинок кости, участвует в кровоснабжении кости [1, 2]. Эти волокна придают тканям механическую прочность на растяжение.

Минеральные вещества, размещенные в составе основного вещества в органическом матриксе кости, представлены кристаллами, построенными главным образом из кальция и фосфора. Отношение Ca/P в норме составляет $\approx 1,3-2,0$. Кроме того, в кости ионы магния, калия, сульфата, карбоната, гидроксильные и другие ионы (табл. 1.1), которые могут принимать участие в образовании кристаллов. Каждое коллагеновое волокно компактной кости построено из периодически повторяющихся сегментов. Длина сегмента волокна составляет ≈ 64 нм. К каждому сегменту волокна примыкают кристаллы гидроксиапатита, плотно его опоясывая.

Состав кости приближенно можно выразить формулой $(Ca,Na)_{10-x-y}(HPO_4)_x(CO_3)_y(PO_4)_{6-x-y}(OH)_{2-x-y-z}(Cl,F)_z$, где в молодом организме $x+y \sim 1.7$, с возрастом x уменьшается наряду с увеличением y [3].

Таблица 1.1 – Состав костной ткани

Состав костной ткани	Весовой %
Ca ²⁺	24,5
P (в форме фосфатов)	11,5
Ca/P	1,65
Na ⁺	0,7
Mg ²⁺	0,55
K ⁺	0,03
CO ₃ ²⁻	5,8
F ⁻	0,02
Cl ⁻	0,10
P ₂ O ₇ ⁴⁻	0,07
Неорганическая составляющая	65,0
Органическая составляющая	25,0
Вода	10,0
Размер кристаллов, Å	250 x 25-50

Прочностные и иные характеристики костной ткани зависят от типа кости, того, какой нагрузке она подвергается, от возраста человека [2], например, прочность компактной костной ткани при растяжении вдоль оси направления коллагеновых волокон составляет около 150 МПа, а перпендикулярно около 50 МПа.

Уровень развития современной науки пока не позволяет создать материал, сочетающий прочностные и биологические характеристики, подобные костной ткани. Однако частично удастся решить эту проблему, подбирая для каждого конкретного случая заменяющий материал.

1.2 Материалы, предназначенные для замены костной ткани

1.2.1 Классификация биоматериалов

Материалы для костной пластики могут быть классифицированы в зависимости от их происхождения, от материала, из которого они изготовлены, по характеру взаимодействия с тканями организма. По происхождению материала можно выделить биологические материалы (ауто- и алломатериалы, ксеноматериалы) и искусственные материалы (синтетические), состоящие из фосфатов кальция, полимеров, металлов, композитов [1,2, 4-9].

Биологические материалы для восстановления костной ткани по происхождению делятся на аутогенные (донором является сам пациент), аллогенные (донором является другой человек), ксеногенные (донором является животное). Аутогенная кость является лучшим трансплантатом и основным типом костных трансплантатов, широко используемых в виде маленьких фрагментов и кусочков. Однако забор трансплантата влечет за собой дополнительную травму [9]. Для замены большой дефекта площади возможно использование аллоимплантантов, они могут быть получены от живых или умерших доноров. Однако, существуют некоторые проблемы этического и юридического характера, ограничивающие применимость донорской человеческой костной ткани. Как альтернатива была предложена костная ткань, полученная из животных. Несмотря на иммуногенность первых прототипов ксеноимплантов, данное направление получило свое развитие, сейчас иммуногенность получаемых материалов снижают различными методами, однако, полученные трансплантаты имеют минимальный остеогенный потенциал и могут играть, в основном, только роль каркаса, на котором может формироваться новая кость [9].

Группа синтетических материалов значительно более разнообразна и включает в себя материалы, которые могут быть классифицированы как по составу, так и по отклику организма на их имплантацию.

Металлы были и остаются наиболее распространенными заменителями костной ткани, когда дело касается крупномасштабного костного дефекта. С этой целью широко используют металлы и их сплавы с высокими механическими свойствами, например титан, нитрид титана [1,2, 4-9]. Благодаря эластичности и легкости популярными являются также имплантаты из полимерных материалов. Прочностные характеристики подобного рода материалов позволяют использовать их для замены больших пораженных участков. Однако, металлические материалы в среде человеческого организма корродируют, изнашиваются, разрушаются и могут требовать замены. Полимерные материалы при длительном нахождении в физиологических средах теряют эластичность и прочность. Применение протезов из них часто вызывает аллергические реакции организма, при длительной эксплуатации возможно разрушение и накопление продуктов взаимодействия в живой ткани, иногда проявляются нежелательные канцерогенные, иммунологические и бактериологические эффекты. Керамика, например, на основе корунда, как наиболее распространенный материал, обладает сочетанием таких свойств, как биосовместимость, высокая механическая прочность, износо- и коррозионная стойкость. Недостатками являются отсутствие эластичности, приводящее к износу окружающих биологических конструкций, а также различие в химическом составе по сравнению с естественной костью. При врастании живой ткани в поры керамики не происходит химического взаимодействия между имплантатом и живой тканью, вследствие чего он капсулируется. Так, с точки зрения действия биоматериалов на ткани организма, биосовместимые материалы разделяют на биотолерантные, биоинертные и биоактивные [10]. К *биотолерантным* материалам относят металлы, металлические сплавы и полимеры, к *биоинертным* – керамику на основе оксида алюминия и циркония, а к *биоактивным* – материалы на основе фосфатов кальция, например, ГА, ТКФ и пр.

С точки зрения действия тканей организма на имплантат можно выделить материалы *биodeградируемые* (металлические сплавы, полимеры), *биорезистивные* (ГА) и *биорезорбируемые* (ТКФ, фосфатные биостекла). Биodeградируемость предполагает постепенную деградацию структуры и свойств материала, его растворение под действием среды организма. Биорезистивность – свойство материала, характеризующее его химическую

и структурную устойчивость к воздействию тканей и среды организма. Биорезорбируемость характерна для некоторых кальцийфосфатных материалов, которые, взаимодействуя со средой организма, являются источником компонентов для формирования фосфатов кальция в организме. Можно предположить, что именно материалы на основе резорбируемых фосфатов кальция способны обеспечивать наиболее быстрое восстановление функций костной ткани после операции.

1.2.2 Требования к биоматериалам

Регенеративный подход, упоминаемый в последние годы в связи с разработкой новых материалов для замены костной ткани, предполагает, что организм способен сам восстановить повреждение, если поместить в место дефекта имплантат, обладающий определенной архитектурой, являющийся совместимым с тканями организма и провоцирующий образование новой костной ткани и заживление дефекта. Материал, наиболее пригодный для имплантации, должен удовлетворять требованиям, диктуемым структурой, составом и свойствами костной ткани [2, 10]:

- материал должен соответствовать химическому и минеральному составу костной ткани, не вызывать отторжения;
- механические характеристики в сочетании с пористостью, размером и распределением пор должны быть близкими к натуральной кости;
- материал должен создавать пространственную трехмерную структуру для роста костной ткани;
- материал должен иметь хорошие показатели биосовместимости, то есть быть биодegradуемыми, в идеале, обладать кинетикой биодegradации, совместимой с кинетикой образования новой костной ткани;
- материал должен быть остеокондуктивным, в идеале – обладать остеодуктивностью, то есть активно побуждать остеобласты к формированию кости, провоцировать остеогенез;
- материал должен обладать высокими адсорбционными свойствами для остеокластов, осуществляющих резорбцию, и остеобластов, формирующих коллаген, обеспечивая жизнедеятельность и пролиферацию клеток;

К сожалению, пока возможности непосредственного имплантирования конструкции, изготовленной из биоактивного керамического материала, для реконструкции органа с поврежденной костной тканью весьма ограничены. Причина состоит в низких показателях

механической прочности, в том числе усталостной, и трещиностойкости биокерамики, которые существенно ниже, чем у естественной костной ткани. Поэтому керамические имплантаты пока используют только для органов, не несущих значительные физиологические нагрузки.

В настоящее время разработано и изучено много вариантов использования керамических материалов в организме: от спеченных имплантатов, несущих физиологические нагрузки, до цементов, применяемых для пластики костных дефектов, керамических средств локализованной и пролонгированной доставки лекарственных препаратов в организм, биоактивных покрытий, обеспечивающих интеграцию биологически инертного имплантата с костной тканью, и пористых матриц для клеточных технологий реконструкции костных тканей. [2, 5]

1.3 Фосфаты кальция и материалы на их основе

Фосфаты кальция являются наиболее близкими аналогами минеральной составляющей костной ткани, поэтому материалы на их основе являются наиболее перспективными для разработок в области тканевой инженерии среди синтетических материалов.

Гидроксиапатит среди всех фосфатов кальция наиболее подобен по химическому составу костной ткани, однако, керамические материалы на его основе не являются идеальными, поэтому достаточно большое число фосфатов кальция, отличающихся от ГА, находят применение в медицинской практике [2,11-15]. Важными параметрами, характеризующими фосфаты кальция, является отношение Са/Р. В общем случае, чем больше отношение Са/Р, тем менее растворимым является фосфат кальция (табл. 1.2) [11]. Следовательно, материал, полученный на его основе гидроксиапатита, будет характеризоваться низкой степенью резорбции в среде человеческого организма и не будет проявлять остеокондуктивных свойств.

Таблица 1.2 – Некоторые свойства фосфатов кальция

Химическая формула	Название	Соотношение Са/Р	Интервал рН в водных растворах при 25 °С	Произведение растворимости (37°С)
$\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$	Монокальциевый	0,5	-	Раств.

	фосфат (МКФ)			
$\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	Дикальциевый фосфат дигидрат (ДКФД), брушит	1	2.0–6.0	$10^{-6,63}$
CaHPO_4	Дикальциевый фосфат (ДКФ), монетит	1	-	$10^{-7,02}$
$\text{Ca}_8(\text{HPO}_4)_2(\text{PO}_4)_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$	Октакальциевый фосфат (ОКФ)	1,33	5,5-7	$10^{-95,9}$
$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$	Гидроксиапатит (ГА)	1,5-1,67	9,5-12	$10^{-17,2}$
$\text{Ca}_x(\text{PO}_4)_y \cdot z\text{H}_2\text{O}$	Аморфный фосфат кальция (АФК)	1,33-1,67	5-12	-
$\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$	Трикальциевый фосфат (ТКФ)	1,5	-	-
$\text{Ca}_4\text{P}_2\text{O}_9$	Тетракальциевый фосфат (ТТКФ)	2	-	-
$\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$	Пирофосфат кальция (ПФК)	1	-	10^{-28}

Не все фосфаты находят применение в медицине. Например, тетракальциевый фосфат при контакте с водой, а следовательно, и в среде человеческого организма, гидролизуетея с образованием гидроксида кальция, что приведет не только к разрушению имплантата, но и к обильному некрозу окружающих его тканей вследствие алкалоза (повышения рН). Поэтому при изготовлении материала, заменяющего костную ткань, возможно использование, помимо гидроксиапатита, таких фосфатов кальция как брушит, октакальциевый фосфат, пирофосфат кальция, трехкальциевые фосфаты и др. [2, 16-18].

1.3.1 Покрyтия¹

В настоящее время наиболее распространенным материалом для замены крупных поврежденных участков костной ткани являются металлические сплавы, чаще всего, титановые [2, 4]. Но металлы биотолерантны, а в ряде случаев могут вызывать негативные реакции со стороны иммунной системы организма, корродировать, вызывать образование фиброзной капсулы. Для повышения биосовместимости предложен метод нанесения на их поверхность тонкого слоя фосфата кальция (чаще всего ГА, хотя есть упоминания и о нанесении ОКФ) [19, 20]. Такого рода покрытие выполняет сразу несколько функций. Во-первых, оно выступает в качестве барьера между металлом и тканями организма, минимизируя его реакцию на чужеродное тело, во-вторых, препятствует отравлению организма ионами металла, а в-третьих, помогает фиксировать имплантат в кости [20]. Основным методом формирования покрытий, нашедшим коммерческое применение, является плазменное напыление. Толщина получаемых покрытий 40-200 мкм [2, 20]. Общая проблема покрытий из керамики на металлах и сплавах – плохая адгезия керамического слоя на металле. Для улучшения адгезии ГА - металл используют буферные слои из биостекол или Ca_2SiO_4 [19]. Однако, даже подобного рода усовершенствования не способны устранить принципиальные недостатки, вызванные разнородностью механических свойств преимущественно металлической конструкции имплантата и человеческой кости. Кроме того, существуют проблемы, связанные с деградацией керамических покрытий, увеличением скорости резорбции костной ткани вокруг протеза из-за большой жесткости материала имплантатов по сравнению с костной тканью, а также возможность отрицательной реакции организма на титан и его сплавы [19].

1.3.2 Стеклокерамические материалы

Биоактивные стекла (в системе $\text{Na}_2\text{O}-\text{CaO}-\text{P}_2\text{O}_5-\text{SiO}_2$) обладают высокой биоактивностью и биосовместимостью [2], которую можно варьировать в зависимости от цели применения материала.

Существует несколько типов стеклокерамических композитов. Одним из них является так называемая стеклокерамика, которую получают кристаллизацией ГА или/и волластонита CaSiO_3 из стекломатрицы в ходе соответствующего отжига [21]. Такая стеклокерамика может

¹ при подготовке данного раздела были использованы статьи автора:

1. Бережная А.Ю. Влияние высокотемпературного отжига на твердофазные взаимодействия в пленках гидроксипатит/ TiO_2 на титановой подложке / В.О. Миттова, Е.В. Кукуева, И.Я., Миттова // Неорган. Материалы – 2010 – Т. 46 – № 9 – 1083–1089 с.

иметь прочность порядка 100-200 МПа, однако при большом содержании стеклофазы достаточно хрупка, ее трещиностойкость не превышает $1 \text{ МПа} \cdot \text{м}^{1/2}$. Композиты ГА-биостекло получают в ходе простой процедуры отжига соответствующей смеси порошков. Если такой отжиг проводится при температурах ниже 1000°C , то гидроксиапатит практически не вступает в химическое взаимодействие со стеклом, что зависит также и от состава стекла. Если провести легирование ГА керамики малыми добавками биостекла, то можно существенно улучшить прочностные характеристика материала и достичь его большей плотности.

1.3.3 Цементы

Цементы – порошкообразные системы, образующие при смешивании с водой пластичную массу, способную принимать форму дефекта, затвердевающую со временем в прочное камневидное тело, встречается также термин реакционно-связанные материалы [22, 23]. Фосфатные цементы классифицируют по типу образующихся продуктов на апатитовые и брушитные, однако подавляющее число работ посвящено апатитовым цементам.

Различают два основных типа цементных реакций. К первому типу относятся кислотно-основные взаимодействия, в ходе которых более кислый фосфат кальция (соотношение $\text{Ca/P} < 1,5$) реагирует с основным ($\text{Ca/P} > 1,67$) с образованием нейтрального продукта. К реакциям второго типа относят те, в которых исходный фосфат кальция и продукт обладают одинаковой стехиометрией.

Цементный камень образуется благодаря срастанию кристаллов гидроксиапатита, образующихся в ходе реакции. Полученные цементы способны заполнять дефекты любой формы, однако, они обладают низкими показателями прочности (до 40 МПа на сжатие). Достоинства цементов заключаются по большей части в их остеокондуктивности, т.к. благодаря остаточной пористости цемента костная ткань легко прорастает в него, и биорезорбируемости вследствие малых размеров кристаллов гидроксиапатита, составляющих цементный камень.

1.3.4 Композиционные биоматериалы

Композиционные костно-пластические материалы или композиты представляют собой это смесь нескольких синтетических и/или биологических материалов для получения улучшенных механических и биологических характеристик. Поскольку естественная костная ткань является композиционным материалом, состоящим из гидроксиапатита и коллагена, то

известные перспективы для повышения механических свойств и улучшения биоактивности можно ожидать от создания композиционных материалов биокерамика/биополимер. Чаще всего применяются гранулы, ленты и блоки, состоящие из гидроксиапатита, в полимере, например, коллагене [9].

Такие материалы могут быть подразделены на две основные группы:

- Керамика, армированная дисперсными частицами, дискретными и непрерывными волокнами, либо наполненная полимером;
- Наполненные дисперсными частицами керамики биосовместимые полимеры.

Как отмечено выше, в качестве керамической составляющей чаще всего выступает ГА. Одним из первых материалов был получен композит ГА-полиэтилен, с содержанием гидроксиапатита порядка 50%, который по механическим свойствам не уступает естественной костной ткани, имеет близкие к ней значения модуля Юнга 1-8 МПа [24, 25], что позволяет избежать проблем механической нагрузки на интерфейсе с костью, как наблюдается в случае с металлическими имплантатами. Однако, вследствие своего состава такой материал не является биodeградируемым, а наличие полиэтилена может вызвать отравление окружающих тканей организма при его деградации.

Композиты ГА/коллаген по химическому составу соответствуют реальной кости, хотя и не обладают соответствующей структурной организацией [26, 27]. Подобные материалы очень эффективны при лечении дефектов малого размера. Наиболее часто композит получают простым смешиванием порошка гидроксиапатита с раствором коллагена, хотя при этом и получают материалы с низкими механическими характеристиками [19].

Пористые композиты с более близкой к нативной кости структурой получают при помощи так называемого биомиметического подхода. Так, при осаждении кристаллов ГА из растворов SBF (simulated body fluids) на волокна коллагена получается материал с высокой энергией разрушения [21]. Данный подход позволяет получить композиты ГА/коллаген, которые демонстрируют более высокие значения механической прочности, следовательно, применимые для заживления более крупных дефектов. Однако, на данный момент, даже данный метод не позволяет точно скопировать структуру нативной костной ткани и приблизится к ее механическим характеристикам.

Новые перспективы открывают технологии 3D-печати, активно развивающиеся последние несколько лет [28, 29]. Так, с помощью 3D-принтера была создана «гиперэластичная кость». Основным компонентом материала является преимущественно

гидроксиапатит, а биополимером – поликапролактон. Материал, имплантированный мышам, крысам и одной макаке, интегрировался в ткани и стимулировал остеогенез без побочных эффектов. Более того, напечатанная «кость» способна выдерживать нагрузки, подобные тем, которые испытывает живая кость человеческого организма, и может быть создана во множестве форм, пригодных для конкретного случая, следовательно, удобна в хирургии [29].

1.3.5 Гранулы

Гранулы, получаемые из фосфатов кальция, являются достаточно распространенным вариантом синтетических биоматериалов. Такие коммерческие материалы как Cerasorb (Германия), состоящий из ТКФ, Биальгин (Россия), представляющий собой гранулы на основе нанодисперсного резорбируемого ГА в полисахаридной матрице альгината натрия, широко используются для восстановления дефектов и улучшения процессов заживления в челюстно-лицевой хирургии [9].

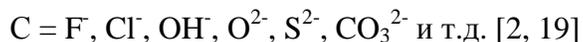
Для получения гранул используют размол спрессованного или обожженного ГА с последующим рассевом или метод окатывания в тефлоновом грануляторе тарельчатого типа [30]. Также гранулы получают по суспензионной технологии, так были получены гранулы из ГА, ГА–ТКФ и КГА. Гранулы, получающиеся по данной технологии, обладают сферической формой, размером от 50 до более чем 2000 мкм в зависимости от условий синтеза, пористостью 0,1-5,0 мкм (на поверхности) и 100-500 мкм (внутригранульные поры) [31-33]. Разработанные материалы рекомендованы для формирования покрытий на титановых имплантатах и в качестве наполнителей гибридных композиционных материалов хитозан/желатин – гранулы ГА, ТКФ и КГА. Плюсом гранулированных биоматериалов является простота их получения, недостатком – высокая скорость резорбции (10 суток для материала Биальгин [9]), следовательно, они применимы только для залечивания небольших костных дефектов.

1.3.6 Керамические материалы

1.3.6.1. Гидроксиапатит

Гидроксиапатит кальция является наиболее близким по химической природе к неорганической части костного материала. Гидроксиапатит относится к структурному типу фторапатита $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{F}_2$. В общем случае формулу данного типа соединений можно выразить как $\text{A}_{10}\text{B}_6\text{C}_2$ или $\text{M}_{10}(\text{XO}_4)_6(\text{Y})_2$:





Апатит кристаллизуется в гексагональной сингонии пространственной группы $P6_3/m$ ($a = b = 9,432 \text{ \AA}$ и $c = 6,881 \text{ \AA}$, $Z=1$, $\rho=3,146 \text{ г/см}^3$), кристаллы представляют собой гексагональные призмы, вытянутые вдоль оси c . В природе в гидроксипатиных минералах часто присутствуют изоморфные замещения, например, карбонат-ионы, которые занимают позиции или гидроксил-ионов, или фосфат-ионов, образуя карбонатзамещенный ГА А- или В-типа соответственно [16, 17].

Импланты на основе ГА не являются совершенными заменителями костной ткани, как это полагалось ранее. Гидроксипатит среди всех фосфатов кальция обладает наименьшей растворимостью (табл. 2.2), а, следовательно, и наименьшей биорезорбируемостью. Крайне малая скорость растворения (около 15 мкм в год) является одним из главных недостатков материалов, получаемых на его основе. При такой низкой скорости резорбции костные ткани не могут прорасти в имплантат. Частичного решения проблемы достигают использованием пористой керамики с бимодальной открытой связанной системой пор на основе ГА, причем размер пор должен быть не менее 100-500 мкм, которые сообщаются между собой при помощи каналов диаметром не менее 50 мкм, или использованием материалов с очень маленьким размером кристаллитов ГА или гранул [34, 35]. Однако помимо недостаточной растворимости, материалы на основе гидроксипатита имеют еще один недостаток: керамические материалы, изготовленные из ГА, характеризуются низкой трещиностойкостью и большим разбросом экспериментальной прочности [36, 37]. Эти недостатки существенно ограничивают области применения материалов из гидроксипатита, например, для замены крупных дефектов костной ткани. Исследования в области фосфатных биоматериалов в последние годы показали, что существует возможность повышения биоактивности гидроксипатита при помощи замещения ионов кальция на катионы большего радиуса и/или меньшего заряда, а также при анионных замещениях (например, фосфат-иона на карбонат- или силикат-ионы) [38, 39]. Улучшение характеристик обычно связывают с повышением растворимости за счет снижения электростатической части энергии кристаллической решетки модифицированного ГА. Несмотря на все вышесказанное, гидроксипатит все еще является объектом исследования и материалом выбора для самых различных нужд тканевой инженерии [9].

1.3.6.2 Биорезорбируемые кальций-фосфатные материалы

Трехкальцевый фосфат

Трехкальцевый фосфат хорошо изучен и является одним из наиболее часто используемых компонентов резорбируемой биокерамики и других синтетических биоматериалов. В литературе описаны четыре модификации ТКФ: β -ТКФ, α -ТКФ, α' -ТКФ и фаза высокого давления γ -ТКФ [12]. β -ТКФ получают твердофазным синтезом [12, 40, 41]:



или разложением аморфного фосфата кальция или нестехиометрического ГА с $\text{Ca/P}=1.5$ [42]:



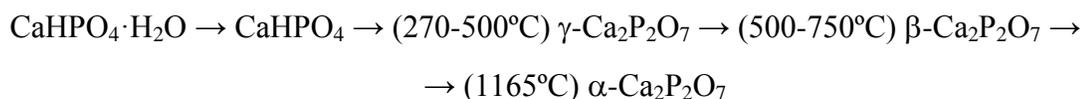
Теоретическая плотность β -ТКФ составляет $3,067 \text{ г/см}^3$, температура разложения 1380°C , α -ТКФ — соответственно $2,18 \text{ г/см}^3$ и 1720°C . Переход β -ТКФ в α -ТКФ осуществляется в температурном интервале $1200\text{-}1400^\circ\text{C}$. Особенностью α -ТКФ является более высокая растворимость по сравнению с β -ТКФ, что крайне важно при применении его и материалов на его основе в тканевой инженерии [40, 41]. Также α -ТКФ, последний получают разложением АФК при невысоких температурах (порядка 700°C) [43]. α -ТКФ кристаллизуется в моноклинной сингонии, пространственная группа $P2_1/a$, параметры решетки: $a=12,887 \text{ \AA}$, $b=27,280 \text{ \AA}$, $c=15,219 \text{ \AA}$, $\beta=126,20^\circ$, $Z=24$, плотность $2,863 \text{ г/см}^3$. β -ТКФ обладает структурой, сходной со структурой витлокита (минерал состава $\text{Ca}_{18}(\text{Mg, Fe})_2\text{H}_2(\text{PO}_4)_{14}$), который был обнаружен во многих продуктах биологической минерализации. Он кристаллизуется в ромбоэдрической сингонии, пространственная группа $R3c$, параметры элементарной ячейки: $a=b=10,439 \text{ \AA}$, $c=37,375 \text{ \AA}$, $Z=21$, плотность $3,067 \text{ г/см}^3$. Керамические материалы на основе β -ТКФ обладает большей резорбируемостью по сравнению с керамикой из ГА, а в случае с еще более растворимым α -ТКФ процесс резорбции настолько быстр, что новая кость не успевает образоваться до момента полного растворения имплантата [40]. Однако, β -ТКФ часто применяют как в качестве индивидуального компонента для синтеза биокерамики, так и в смеси с ГА, варьируя соотношение, что позволяет обеспечить необходимую скорость резорбции и остеоинтеграции для каждого случая [12].

Брушит

Состав отвечает формуле $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (минерал «брушит»). Легко синтезируется смешением растворов, содержащих ионы Ca^{2+} и HPO_4^{2-} при комнатной температуре и $\text{pH} = 3\text{-}4,5$ [40, 41]. Брушит биосовместим с костной тканью и способствует процессам ее роста [12, 41]. Авторы [12, 43] предполагают, что брушит ответственен за развитие кариеса, а также

является промежуточным продуктом минерализации костной ткани. Брушит кристаллизуется в моноклинной сингонии и является структурным аналогом гипса $\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$. Различие в структуре гипса и брушита связаны с асимметрией протонированного аниона в последнем. В результате потери центра симметрии все направления кроме $[010]$ – полярны. В одной из моноклинных установок симметрия брушита может быть описана пространственной группой Aa ; параметры элементарной ячейки $a=5,812 \text{ \AA}$, $b=15,180 \text{ \AA}$, $c=6,359 \text{ \AA}$, $\beta=118,52^\circ$. Габитус кристаллов брушита может быть описан в рамках теории Хартмана-Пердока (теории цепей сильных связей, англ. Periodic Bonding Chains – PBC). В структуре брушита можно обнаружить 6 таких цепей связей, из которых три наиболее сильных, направленных вдоль $[100]$, $[101]$ и $[001]$, лежат в плоскости (010) , обеспечивая ее гладкость (грань F -типа). Именно эта грань наиболее развита в пластинчатых кристаллах брушита. Быстрее продвигаются грани (120) , (111) , $(\bar{1}11)$, придавая кристаллам брушита форму плоских треугольников, трапеций или нерегулярно окаймленных пластин. Плоскость (010) – плоскость спайности, поскольку именно через эту плоскость протоны гидрофосфатных групп связаны слабыми водородными связями (сгруппированными в ряды, параллельные цепи сильной связи $[101]$) с молекулами кристаллизационной воды. Вследствие этого, будучи экспонированной в раствор, данная плоскость всегда гидратирована.

При физиологическом значении $\text{pH} = 5-8$ в водной среде брушит переходит в другие ортофосфаты кальция: CaHPO_4 (при $\text{pH} < 6$), $\text{Ca}_8(\text{HPO}_4)_2(\text{PO}_4)_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (при $\text{pH} \sim 6-7$), $\text{Ca}_9(\text{HPO}_4)(\text{PO}_4)_5\text{OH}$ (при $\text{pH} > 7$) [43, 44]. При термическом воздействии на воздухе брушит превращается в монетит, а затем и в пирофосфаты кальция:



Брушит является высокорезорбируемым фосфатом кальция, растущая костная ткань не успевает заместить быстро растворяющийся имплантат [12], однако брушит можно использовать в качестве компонента для приготовления многофазных керамических материалов. Брушит может быть рассмотрен в качестве прямого прекурсора гидроксиапатита, что было предложено [45], при этом эпитаксиальное соотношение двух фаз $(010)_{\text{ДКФД}} \parallel (01\bar{1})_{\text{ГА}}$, $[001]_{\text{ДКФД}} \parallel [0001]_{\text{ГА}}$. Однако микроскопические наблюдения не устанавливают взаимосвязи между габитусом ГА, осажденного на (010) брушита, и характерными направлениями ступеней роста на этой грани [46].

Пирофосфат кальция

Упоминание пирофосфата кальция, точнее, его дигидрата, в литературе в основном ассоциировано с болезнями суставов. Так, пирофосфат кальция не рассматривался как материал, из который можно использовать как компонент. До недавнего времени пирофосфат кальция не рассматривался в качестве материала, из которого можно создать заменитель костной ткани. Однако в последнее время к материалам, содержащим пирофосфат кальция, возрастает интерес [47].

ПФК имеет три модификации: γ -Ca₂P₂O₇, β -Ca₂P₂O₇ и α -Ca₂P₂O₇ [40], из них термодинамически стабильными фазами являются β -Ca₂P₂O₇ и α -Ca₂P₂O₇. β -Ca₂P₂O₇ — тетрагональная, α -Ca₂P₂O₇ — моноклинная модификация. Существование γ -Ca₂P₂O₇ подвергается сомнению, его структура неизвестна [48].

Пирофосфат кальция возможно синтезировать осаждением ПФК из растворов нитрата кальция и пирофосфата натрия. Образующиеся при этом частицы имеют размер около 20 мкм [49]. Также встречается твердофазный метод синтеза ПФК из карбоната кальция и гидрофосфата аммония [48]. Однако, в основном пирофосфат кальция получают термической обработкой брушита или монетита:



Сначала кристаллизуется предположительно γ -Ca₂P₂O₇ при температуре около 530°C, затем проявляется β -Ca₂P₂O₇, стабильный при 700-750°C, высокотемпературный α -Ca₂P₂O₇ образуется из β -Ca₂P₂O₇ при 1140-1179°C [40]. Предполагается, что переход брушита в γ -форму пирофосфата кальция имеет черты топотактической реакции, так как образующиеся частицы γ -ПФК ориентированы по отношению к материнской фазе брушита, сохраняя морфологию исходного кристалла брушита (рис. 1.2.) [50].

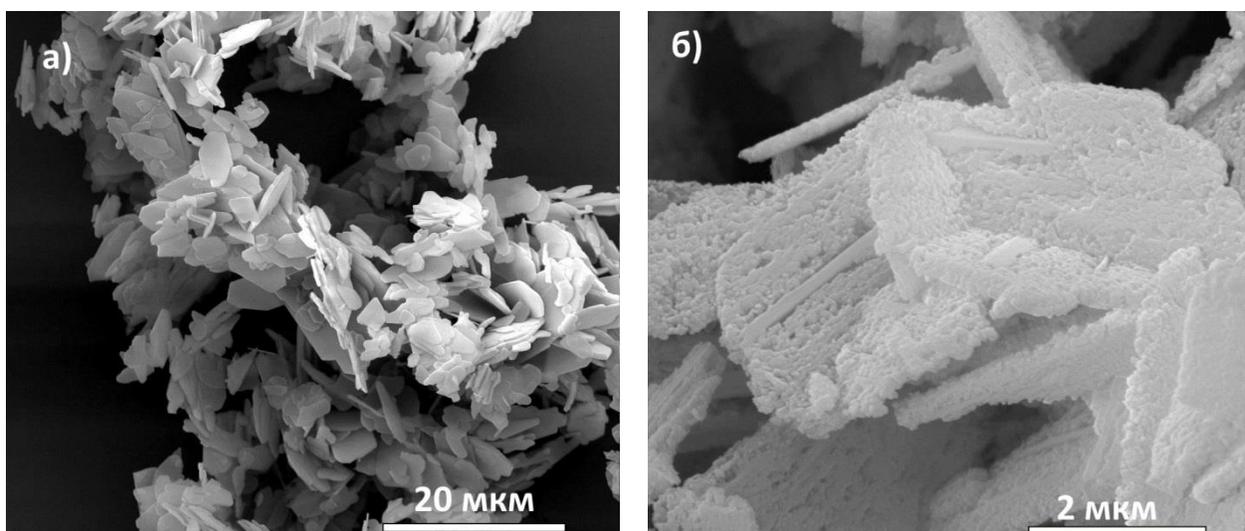


Рисунок 1.2 – Изображение РЭМ брушита, синтезированного из раствора нитрата кальция и гидрофосфата аммония 2М, $T=20^{\circ}\text{C}$ а), изображение РЭМ порошка γ -ПФК (предположительно), полученного термолизом брушита, скорость нагрева $5^{\circ}\text{C}/\text{мин}$ до 600°C б) [50].

1.3.6.3 Композиционные кальцийфосфатные материалы (БФК)

В последние десятилетия синтетические материалы для замены костной ткани, в основном кальцийфосфатные на основе гидроксиапатита, стали использоваться в промышленном масштабе. Однако, основным недостатком всех материалов на основе ГА является недостаточная резорбируемость в физиологической среде с $\text{pH} \geq 7,3$. Уровень биорезистивности/биорезорбируемости материала для костной пластики определяется соотношением Ca/P (см. табл. 2.2). Чем он ближе к 1,67, тем более резистивным будет материал.

Нужного значения резорбируемости можно достичь, используя смесь кальцийфосфатных порошков с определенным соотношением более и менее резорбируемых фаз. Чаще всего таким более резорбируемым фосфатом является ТКФ. Вторым компонентом традиционно остается ГА, варьируя соотношение данных компонентов можно регулировать степень резорбции имплантируемого материала. Растворение ТКФ-компонента в организме способствует процессу минерализации, так, биологические свойства композитов зависит от соотношения ГА/ТКФ. Композиты на основе β -ТКФ и ГА различного состава наиболее часто упоминаются в литературе и наиболее полно изучены. Для подобного рода композитов существует устойчивый термин «бифазные фосфаты кальция» (БФК). Это словосочетание впервые было использовано авторами [42] для описания биокерамики, содержащей смесь ГА

и β -ТКФ. Первые исследования керамики с различным отношением ГА/ТКФ были проведены в работах [52-55]. Авторы сделали вывод, что биологическое поведение такой керамики зависит от количественного отношения ГА/ТКФ. Более поздние исследования БФК материалов привели к значительному увеличению производства БФК [56-59]. Однако исследования имплантации гранул БФК в костный дефект голени крысы показали, что резорбция гранул происходит неоднородно: ГА-составляющая остается «замурованной» в новообразующейся костной ткани. Это является существенным недостатком бифазных керамик состава ТКФ/ГА [60].

БФК керамику редко получают непосредственно обжигом механической смеси ГА и ТКФ [61, 62]. Следовательно, основным фактором контроля фазового состава должна быть температура спекания. Содержание фаз в композитах согласуется с заложенным составом только при определенных условиях, т.к. ГА и ТКФ спекаются при различных условиях. При преобладании компоненты β -ТКФ (более 50 %), смесь порошков спекают при температуре ниже 1000°C, а если получаемый материал содержит преимущественно ГА, то спекание проводят при температурах от 1100°C или выше. Однако чаще всего используют метод химической обработки гидроксиапатита, либо его частичное термическое разложение. Термохимическая обработка дает двухфазные композиты, при температурах не выше 1000°C.

В качестве альтернативных резорбируемых фаз также могут рассматриваться пирофосфат кальция, полифосфаты кальция, фосфатные стекла, карбонат кальция. Ряд статей был посвящен получению композиционных материалов, содержащих ренанит (двойной фосфат натрия кальция, NaCaPO_4) [63]. Однако, керамические композиционные материалы, содержащие конденсированные фосфатные анионы, в частности, ПФК, в литературе рассмотрены недостаточно, по-видимому, вследствие переоцениваемой возможности накопления пирофосфат-ионов в синовиальной жидкости.

Тем не менее, авторы [47, 64] заявляют о получении композиционных материалов на основе ТКФ/ПФК с удовлетворительными механическими и биологическими характеристиками. Однако для получения композиционного керамического биodeградируемого материала, содержащего ПФК и ТКФ, используется смесь, состоящей из гидроксиапатита и монетита CaHPO_4 . Это не дает возможности достичь высокой степени фазовой однородности шихты, из которой готовится керамика. Кроме того, отмечается, что при использовании в качестве одного из компонентов шихты брушита или монетита,

велика вероятность формирования неоднородной микроструктуры керамики с повышенной пористостью, из-за удаления воды при обжиге.

1.4 Октакальциевый фосфат

Октакальциевый фосфат $\text{Ca}_8(\text{HPO}_4)_2(\text{PO}_4)_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (ОКФ) – один из ортофосфатов кальция, часто образующийся как промежуточный продукт при получении термодинамически более устойчивых фаз (например, ГА) в области нейтральных значений pH из растворов $[\text{Ca}] < 5$ mM и $[\text{P}] < 60$ mM при $t \sim 40$ °C [12, 28, 29]. Считается также, что октакальциевый фосфат является прекурсором при формировании костного апатита [12]. Исследования ОКФ, как возможного заменителя костной ткани, начались сравнительно недавно, несмотря на то, что как химическое соединение он известен со времени его открытия Берцелиусом в 1836 г.

1.4.1 Строение и кристаллохимия ОКФ

Кристаллическая структура ОКФ относится к триклинной сингонии с пространственной группой $P\bar{1}$ ($a = 19,692(4)$ Å, $b = 9,523(2)$ Å, $c = 6,835(2)$ Å, $\alpha = 90,15(2)^\circ$, $\beta = 92,54(2)^\circ$ и $\gamma = 108,65(1)^\circ$. $Z = 2$) [65, 66]. Структура ОКФ состоит из чередующихся слоев структурно схожих с апатитом и брушитом: апатитоподобные слои (апатитный слой, слой А) разделены брушитоподобными гидратированными слоями (брушитный слой, слой Б), содержащими молекулы воды. Слои Б содержат два типа групп HPO_4^{2-} . Одна из них соединена со слоем А, а другая расположена между слоями А (рис. 1.3) [41].

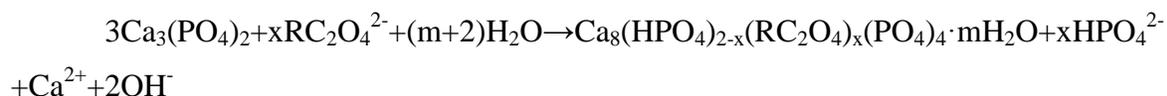
ОКФ кристаллизуется в форме тонких лентообразных кристаллов с наиболее развитыми плоскостями (100) и вытянутыми вдоль оси c - [001]; края лентообразных кристаллов ОКФ ограничены (010) и (001) или (011). В ОКФ наблюдается двойникование по (100); габитус ОКФ и, в частности, значимость формы (100) довольно легко выводится из теории периодических цепей сильных связей (РВС), в этой плоскости можно выделить следующие направления цепей сильных связей [011], [010] [001]. Ленты ОКФ часто растут из общего центра, образуя совершенные сферолиты (рис. 1.4).

В структуру ОКФ возможно внедрение других анионов посредством замещения HPO_4^{2-} [41, 67], авторы [41] называют этот процесс интеркаляцией, а получающийся продукт – «интеркалированным» ОКФ, что не совсем терминологически верно. ОКФ достаточно легко гидролизуется до термодинамически более стабильного ГА, частично гидролизованный ОКФ может состоять из доменов ОКФ и ГА (одна из моделей, объясняющая Са/Р-нестехиометрию ГА, рассматривает нестехиометрический апатит, как продукт синтактического срастания слоев ОКФ и ГА). Поскольку ОКФ часто рассматривают как прекурсор ГА при биоминерализации тканей, эпитаксиальные соотношения между ОКФ и ГА были предметом ряда работ, начиная со структурной работы Брауна [65, 66]; и в настоящее время могут быть описаны как $[001]_{\text{ОКФ}} \parallel [0001]_{\text{ГА}}, (100)_{\text{ОКФ}} \parallel (\bar{1}2\bar{1}0)_{\text{ГА}}$ [69].

1.4.2 «Интеркалированный» ОКФ

Некоторые органические соединения, в основном, дикарбоновые кислоты, могут внедряться в брушитный слой ОКФ. Слоистая структура ОКФ при этом сохраняется, но одна из групп HPO_4^{2-} заменяется группой $\text{RC}_2\text{O}_4^{2-}$ дикарбоновой кислоты (рис. 1.5). Формулу получившегося фосфата можно записать так: $\text{Ca}_8(\text{PO}_4)_4(\text{RC}_2\text{O}_4)_x(\text{HPO}_4)_{2-x} \cdot 5\text{H}_2\text{O}$. При этом важно отметить, что соотношение Са/Р в получившемся продукте будет больше, чем в исходном ОКФ [41, 67, 70, 71].

Внедрение дикарбоксилат-ионов в ОКФ проводят при его гидролизном синтезе из α -ТКФ. При этом в качестве компонентов буферных растворов используют растворимые соли целевых дикарбоновых кислот [70]. В работах [70, 71] рассмотрены также примеры введения остатков монокарбоновых (муравьиной, уксусной), насыщенных (малоновой, янтарной, адипиновой и т.д.) и ненасыщенных (малеиновой) дикарбоновых кислот. Внедрение дикарбоновых групп можно описать следующей схемой:



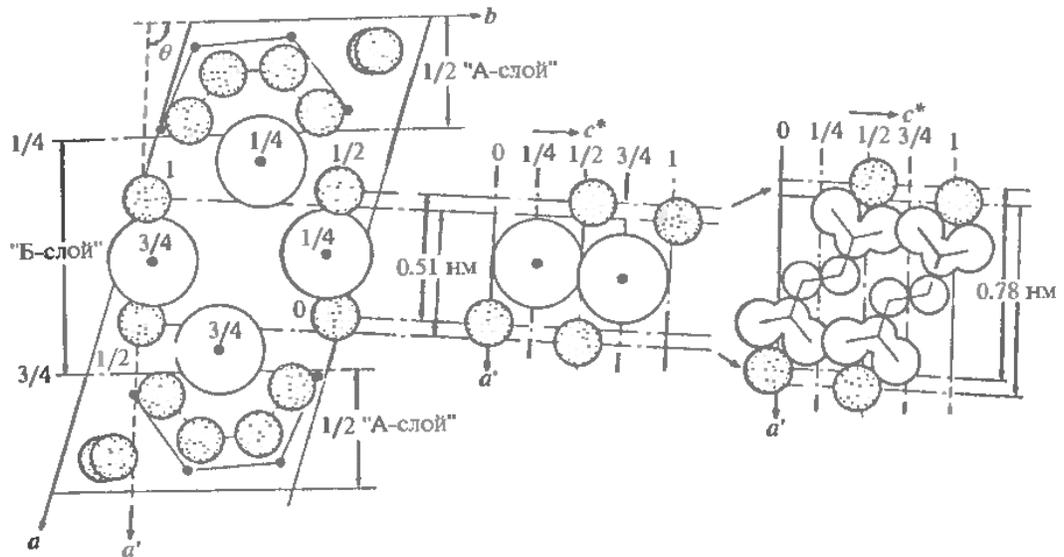


Рис. 1.5 – Увеличение межплоскостного расстояния при введении сукцинат-иона в структуру ОКФ [41].

В литературе также упоминается возможность введения оксикарбоновых, аминокарбоновых, кетокарбоновых и серосодержащих кислот [70], алкильных групп с получением многослойных «интеркалятов» [73-75]. Процессы внедрения часто занимают значительное время, в несколько раз более длительное, чем синтез чистого ОКФ. Реакция введения цитрат-аниона занимает около 7 суток [76].

Наиболее удачные результаты экспериментов по замещению демонстрируются для кислот с четным числом атомов углерода в цепи и четным зарядом, это можно объяснить наличием centrosymmetric chain and coincidence with charge HPO_4^{2-} - anion.

1.4.3. Методы синтеза ОКФ

Синтез ОКФ в литературе упоминается довольно часто, в основном, ОКФ рассматривается в качестве прекурсора ГА, образующегося после имплантации в процессе взаимодействия со средой организма *in vivo* или с аналогами межтканевой жидкости *in vitro*. Вследствие близости кристаллических структур этих фосфатов, ОКФ трансформируется в ГА при взаимодействии со средой организма млекопитающего или при испытаниях *in vitro* [69, 77]. В широком диапазоне pH насыщенный раствор ОКФ пересыщен относительно ГА или брушита (монетита) (рис. 1.6). Поэтому предполагают, что ОКФ является метастабильной фазой, кристаллизующейся лишь вследствие кинетических причин: 1) подходящих значений

pH, температуры и концентрации ионов кальция и фосфат-ионов 2) наличия затравки чтобы снизить энергетический барьер при гетерогенном зародышеобразовании.

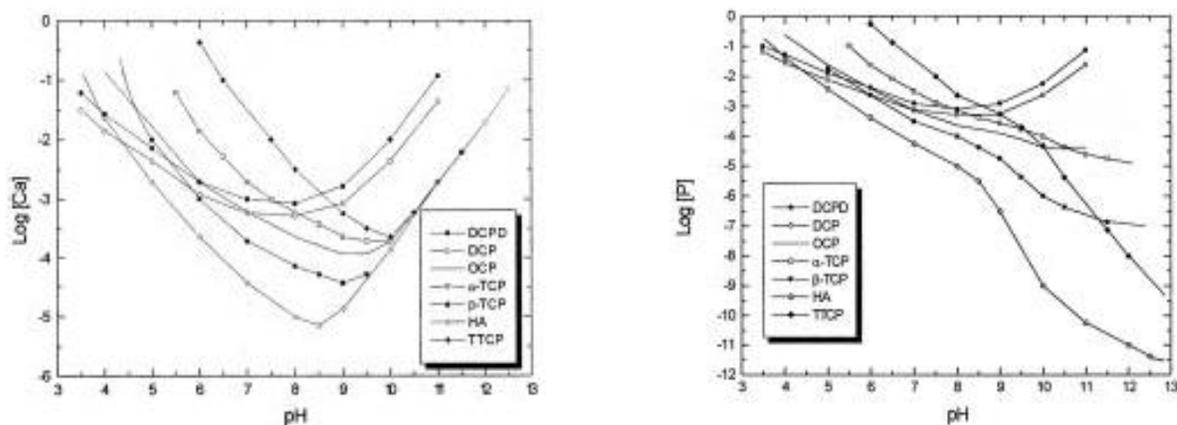
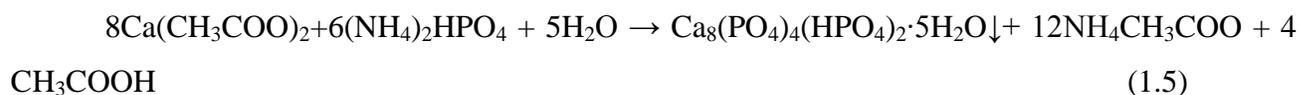


Рисунок – 1.6 Изотермы растворимости различных фосфатов кальция при 37 °С: по ионам кальция (слева) и по фосфатным ионам (справа). Обозначения: DCPD – $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, DCP – CaHPO_4 , OCP – $\text{Ca}_8\text{H}_2(\text{PO}_4)_6 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, TCP – $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$, HA – $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$, TTCP – $\text{Ca}_4\text{P}_2\text{O}_9$.

1.4.3.1 Синтез ОКФ осаждением из растворов

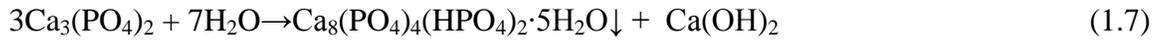
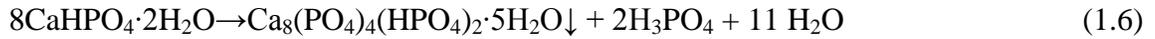
Синтез ОКФ из водных растворов производят, используя в качестве растворимых солей нитраты, фосфаты и ацетаты, некоторые другие соли кальция, а в качестве растворимых фосфатов – фосфаты натрия и калия [78-80]. Для синтеза необходим постоянный уровень pH, поэтому используются либо буферные растворы, либо требуемый уровень pH поддерживают pH-статированием. Наиболее часто встречается методика синтеза ОКФ по методу, предложенного *Р. Ле Герос* [81]:



Можно выделить ряд недостатков такого синтеза: 1) низкая производительность и низкий выход продукта вследствие использования разбавленных растворов 2) вероятность получения смеси фосфатов, содержащей наряду с ОКФ другие фосфаты кальция, 3) длительность синтеза. Можно также отметить, что морфология получающихся ОКФ находится в сильной зависимости от условий проведения осаждения.

1.4.3.2 Гидролиз малорастворимых фосфатов кальция

Большая группа методов синтеза ОКФ предполагает гидролиз малорастворимых фосфатов таких, как α -ТКФ или АФК (в слабощелочной среде), брушита, монетита (в слабокислой среде) [40, 41, 65-84]:



В литературе наиболее часто описывается гидролиз α -ТКФ или смеси α -ТКФ с брушитом в соотношении 1:1 [67, 83]:



Метод позволяет получить чистый продукт в течение нескольких часов. К недостатку данного способа можно отнести необходимость синтеза чистого α -ТКФ, который необходим для реакции – его синтез требует дополнительного времени и температуры 1400°C). Гидролиз брушита или монетита идет быстрее, однако есть риск образования гидроксиапатита, особенно если нет контроля pH во время проведения синтеза [65, 66] (рис. 1.7). Так, для поддержания и контроля pH применяют буферные растворы (например, ацетатный, как наиболее доступный) или используют pH-статы. Однако, есть данные о получении ОКФ гидролизом без контроля pH, например, гидролиз брушита в 0,5 М растворе ацетата натрия в течение нескольких суток [41] и даже месяцев [85] или в присутствии солей дикарбоновых кислот [67].

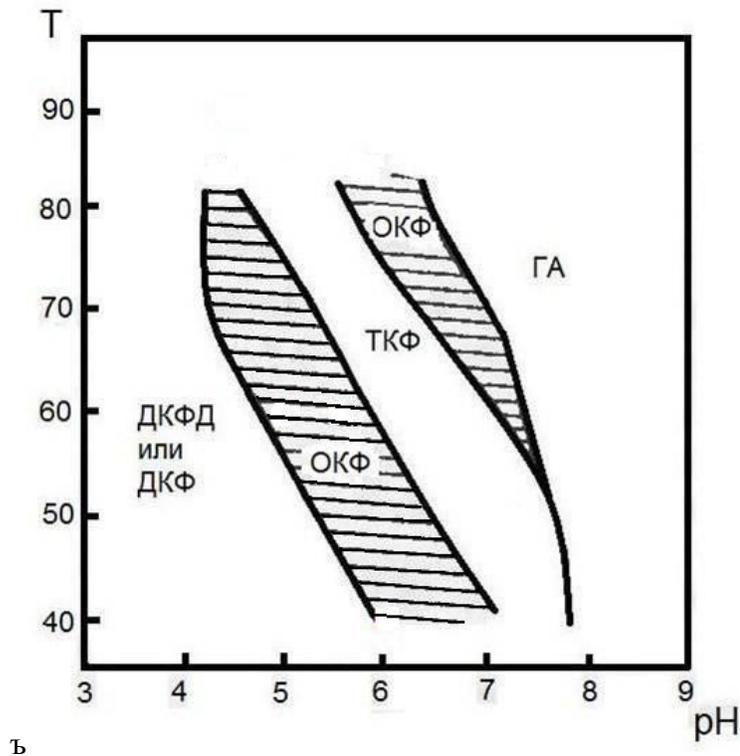


Рисунок – 1.7 pH-T диаграмма условий образования ОКФ при гидролизе малорастворимых фосфатов кальция [41]

Области существования и образования ОКФ при гидролизе брушита и α -ТКФ в зависимости от pH и температуры проведения гидролиза представлены на рис. 2.7. При анализе данной схемы можно сделать вывод, что ОКФ получается гидролизом монетита или брушита при pH от 5 до 7, а гидролиз α -ТКФ приводит к образованию ОКФ при нейтральных pH.

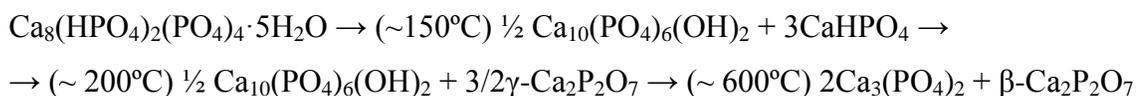
1.4.4 Свойства ОКФ

ОКФ в растворах является метастабильной фазой, однако, в кристаллическом виде достаточно стабилен на воздухе. Как метастабильная фаза, ОКФ переходит в брушит в кислых растворах и гидролизуется до ГА в нейтральной и щелочной области pH. Гидролиз ОКФ с соотношением Ca/P не равному 1,33 приводит к образованию кальцийдефицитного гидроксиапатита с соотношением Ca/P = 1,59 [69]. Процесс гидролиза ОКФ в гидроксиапатит является необратимым, однако, есть данные, что ОКФ стабилен в воде при pH 6 и температуре 40°C в течение 9 суток [41].

Как было упомянуто выше, существует возможность вводить некоторые органические соединения, например, дикарбоновые кислоты, в слой Б структуры ОКФ, что увеличивает соотношение Ca/P в получившемся интеркаляте. Пластинчатая слоистая структура ОКФ при этом сохраняется. Однако, эти манипуляции необходимо проводить еще на стадии синтеза ОКФ, т.к. в готовый продукт введение крупных анионов уже затруднительно.

1.4.5 Термические превращения ОКФ

Октакальциевый фосфат является достаточно стабильной на воздухе при комнатной температуре фазой. Однако, при нагревании он претерпевает следующие изменения [41]:



Температуры образования как конечных ПФК и ТКФ, так и промежуточных продуктов сильно зависят от способа, которым был синтезирован исходный октакальциевый фосфат. При нагревании с достаточно небольшой скоростью можно частично удалить воду из слоя Б октакальциевого фосфата. Так, при температуре 200-250°C образуется частично лишенный воды, нестабильный ОКФ с «коллапсированной» структурой [86, 87]. Продукт обладает структурой, схожей с оригинальным ОКФ, однако, он практически лишен воды, поэтому его межплоскостное расстояние d меньше, что наблюдается по смещению пиков на дифрактограмме.

Термическое поведение «интеркалированных» ОКФ в литературе освещено не столь широко, однако отмечается, что процессы, происходящие при их термолитзе, проходят при более высоких температурах нежели для чистого незамещенного ОКФ [41].

1.4.6 Гидролиз ОКФ и его продукты

Как было упомянуто выше, ОКФ как метастабильная фаза, часто является предшественником ГА (рис. 1.9).

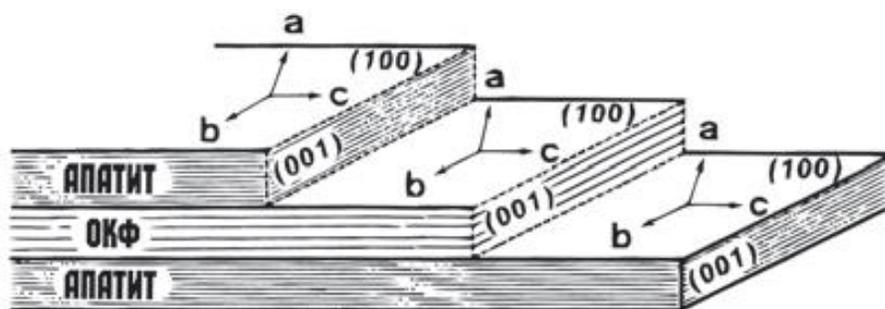


Рисунок 1.9 – Связь между октакальциевым фосфатом и гидроксиапатитом, октакальциевый фосфат и гидроксиапатит ориентированы по плоскостям [100] [88]

Формирование биологического апатита по мнению некоторых исследователей происходит через ОКФ [89, 90]. Трансформация октакальциевого фосфата в гидроксиапатит в организме может происходить как в результате непрерывного гидролиза, либо по механизму растворения ОКФ и осаждения ГА из перенасыщенного раствора [69, 90]. Поскольку в костной ткани содержится большое количество других ионов, то возможно они также влияют на гидролиз ОКФ. Например, фтор стимулирует процесс перехода ОКФ в ГА [89]. Ингибирующее действие на процесс гидролиза оказывали ионы Zn^{2+} и Mg^{2+} .

Отклонения от стехиометрии в ОКФ, достигаемые частичным гидролизом, интересны тем, что частично гидролизованный ОКФ имеет соотношение $Ca/P=1,37$, эффективно повышает образование костной ткани, подавляет воспалительные реакции и проявляет более остеокондуктивные свойства по сравнению с β -ТКФ, следовательно, является перспективным как потенциальный компонент для имплантационных материалов [88, 91, 92]. Кроме того, интересны также продукты термолитза частично гидролизованного октакальциевого фосфата, однако, упоминаний в литературе об их исследованиях не найдено.

1.4.7 Материалы для тканевой инженерии на основе ОКФ

ОКФ обладает остеоиндуктивными свойствами, то есть способен инициировать образование новой костной ткани, чаще всего ОКФ используется в виде гранул и покрытий на титановых имплантатах [90-95]. Основным материалом для замены костной ткани на основе ОКФ являются гранулы [90, 93]. Эксперименты, проведенные на крысах линии Вистар, показали, что имплантирование гранул ОКФ в дефект кости ускоряет процесс ее регенерации [93]. Имплантированный ОКФ в среде организма переходит в кальциедефицитный апатит [92]. Также ряд исследований посвящен покрытиям ОКФ на титановых имплантатах. Отмечают, что покрытие из ОКФ способно вызывать образование костной ткани и способствовать лучшему закреплению имплантата в живом организме [94, 95].

Высказывают предположения, что остеоиндуктивность материалов вызвана способностью адсорбировать на своей поверхности протеины и остеобразующие клетки из окружающей биологической среды [96]. ОКФ способен адсорбировать протеины, возможно, это связано с его микроструктурой. Так, в исследовании [97] костный дефект заполняли гранулами с различной микроструктурой, формирование новой костной ткани происходило более активно в случае гранул, состоящих из ОКФ, что может быть связано с пластинчатой формой кристаллов ОКФ, которая, предположительно, способствует адгезии.

В основном, все исследования ОКФ и материалов на его основе включают сам порошок ОКФ, гранулы и покрытия. Цементные материалы на основе ОКФ известны мало, их прочность невелика, и, обычно, рассматривается скорее не столько ОКФ, сколько другие фосфаты кальция, образующиеся гидролизом из ОКФ при добавлении затворяющей жидкости [98, 99].

Поскольку ОКФ содержит большое количество кристаллизационной воды, а также является нестабильным при нагревании, технологий изготовления керамических материалов из ОКФ, использующих спекание, литературных источниках не представлено. Есть данные о разработках российских ученых керамических материалов на основе ОКФ. Материал «OctoFor» фирмы БиоНова [100] заявлен как «новый синтетический остеоиндуктивный керамический материал для замещения костных тканей на основе октакальциевого фосфата». Однако, никаких литературных данных об этом материале пока не представлено.

1.5 Керамические материалы

Керамика – это изделия или материалы из минерального сырья, которые получены спеканием порошковых заготовок при высоких температурах, при достижении которых происходит уплотнение и упрочнение заготовки под действием сил поверхностного натяжения [101]. Керамические материалы известны очень давно, вопросы их изготовления и технологии рассмотрены в целом ряде литературных источников [102-107]. Получение керамики включает в себя несколько стадий, на которых с материалом происходят различные физико-химические трансформации:

- подготовка порошков
- оформление заготовки-полуфабриката (компактирование)
- обжиг (спекание).

1.5.1 Подготовка порошков

На данном этапе рассматривается скорее аспект подготовки порошка, (а не его синтез) получение пригодного материала к дальнейшему компактированию и спеканию. Так, на данном этапе необходимо получить высокодисперсный порошок с развитой поверхностью частиц и высокодефектный. В качестве метода подготовки такого порошка из исходного сырья используют механический помол, сухой или в какой-либо среде, или используют химические методы дезагрегации.

Помол приводит к получению частиц с нужным распределением по размерам, гомогенизацию порошковой смеси в случае разных по составу порошков и создание максимального количества дефектов в порошке. Движущей силой измельчения является обычно внешнее механическое воздействие. При увеличении поверхностной и внутренней энергии частиц меняется соотношение между поверхностной и объемной энергиями, и происходит агрегация частиц, то есть слипание. На ход протекания процесса влияет множество факторов. Внешние факторы, такие как интенсивность подвода энергии, состояние газовой среды помола (например, влажность, химический состав, давление), наличие ПАВ, температура и т. д. И внутренние факторы, такие как предыстория получения порошка, наличие дефектов решетки, присутствие концентраторов напряжений (вплоть до введения их преднамеренно, например, посредством предварительного воздействия большим градиентом температуры) [102]. Условия измельчения существенно облегчает наличие жидкости при помолу (мокрый помол). При мокром помолу происходит образование коллоидных частиц, препятствующих агрегации, снижается наклеп поверхности, ее

аморфизация, что приводит к собственно измельчению, поэтому при мокром помоле достигается более высокая степень измельчения, чем при сухом. При этом механический помол требует больше временных затрат из-за малой энергонапряженности используемых агрегатов. Высокодисперсные порошки чаще всего получают не механическим измельчением, а химическими методами, например, сублимационной сушкой, методом соосаждения или из прекурсора, который при термообработке или спекании может дать целевые фазы. К контролируемым параметрам пресс-порошков относятся:

- насыпная масса [г/см^3];
- сыпучесть [$\text{см}^3/\text{сек}$ или г/сек];
- влажность или содержание другого удалимого растворителя в процентах или [г/см^3].

1.5.2 Получение заготовки-полуфабриката

Этот этап разбивается в свою очередь на две стадии: формование, т. е. придание полуфабрикату необходимой формы с использованием той или иной связки — пластифицирующей добавки (в том числе воды), а затем удаление этой связки. Керамические порошки представляют собой систему, состоящую из твердой минеральной части, жидкой фазы (воды) и воздуха. Для получения высокоплотного спрессованного полуфабриката из пластичных масс целесообразно использовать порошки типа монофракционных с выбором конечного давления, обеспечивающего полное устранение расположенных между частицами свободных промежутков за счет пластической деформации частиц. Получаемый полуфабрикат должен быть нужной формы и однороден по химическому, фазовому и гранулометрическому составу и плотности на микро- и макроуровне.

В настоящее время при производстве керамических материалов применяют различные методы формования: прессование на гидравлических или пневматических прессах в пресс-формах, изостатическое прессование (газовое, жидкостное), горячее литьё под давлением из термопластичных шликеров, мундштучное прессование на экструзионных машинах, горячее прессование, взрывное (детонационное) формование, вибрационное уплотнение и пр.

В лабораторных условиях наиболее часто для получения керамических материалов используется полусухое прессование или холодное прессование в пресс-формах, поскольку данный метод является простым и его результаты легко воспроизводимы. Начало

прессования керамического порошка сопровождается его уплотнением за счет разрушения агрегатов частиц, смещения частиц относительно друг друга и их сближения. Это является первой стадией уплотнения. При этом происходит частичное удаление воздуха из системы. Следующая (вторая) стадия уплотнения характеризуется пластической необратимой деформацией частиц и неразрушенных агрегатов. При этом увеличивается контактная поверхность между частицами. В этой стадии уплотнения может иметь место упругое сжатие воздуха, который не успел удалиться из порошка. На третьей стадии уплотнения наблюдается упругая деформация частиц (и макроскопическая упругая деформация прессовки как целого). Такие деформации наиболее вероятны для тонких удлиненных частиц в виде игл и пластинок, которые могут изгибаться по схеме зажатой консоли или балки, опирающейся на две опоры. Последняя стадия уплотнения сопровождается хрупким разрушением частиц, при котором прессовка получает наибольшее уплотнение и наибольшее сцепление вследствие сильного дальнейшего развития контактной поверхности. Для осуществления хрупкого разрушения требуется очень большое давление, которое при сухом прессовании большинства керамических изделий практически не достигается [107, 108]. Различные типы взаимодействия частиц порошка представлены на рис. 1.10.

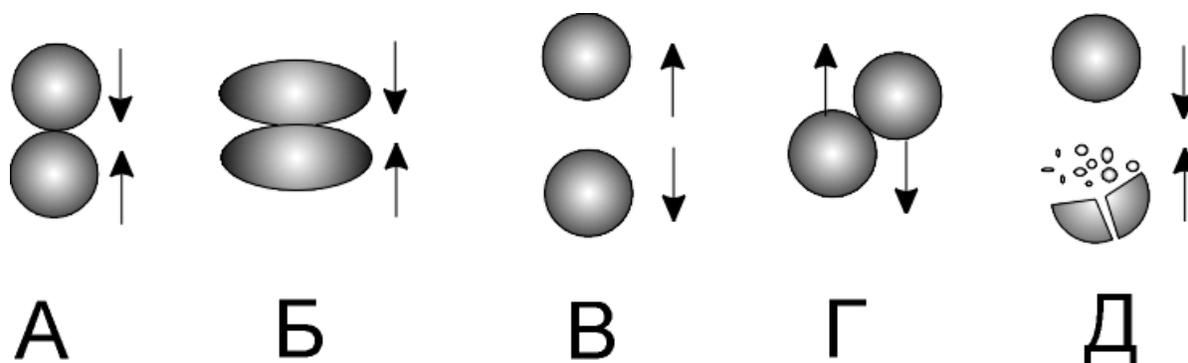


Рисунок 1.10 – Взаимодействие частиц при прессовании: а) контакт без деформации; б) пластическая деформация; в) отталкивание (упругое взаимодействие); г) скольжение; д) разрушение (хрупкая деформация).

По мере возрастания давления происходит интенсивное увеличение плотности материала, происходит укладка частиц в основном за счет их скольжения и контактов без деформации с разрушением арок и мостиков, образуемых частицами (участок а, рис. 1.11), затем плотность начинает увеличиваться менее интенсивно и при достижении некоторого давления, характерного для каждого порошка с данными свойствами, почти полностью прекращается. Этот участок не всегда ярко выражен на реальных кривых прессования

(участок б). На участке (в) наблюдается хрупкое разрушение или пластическая деформация. Так, для каждого порошка с присущими ему прессовочными свойствами существует определенное давление, превышать которое не имеет смысла, так как за его пределами дальнейшего уплотнения прессовки почти не происходит, а может произойти деформация прессовки, которая в дальнейшем вызовет проблемы при спекании. Вопросу установления зависимости между силовыми параметрами и плотностью материала при различных способах силового прессования уделяется большое внимание. Зависимость между плотностью и давлением прессования называют кривой прессования. Под истинной кривой прессования понимается зависимость между давлением прессования и плотностью прессовки, находящейся под давлением [108, 109].

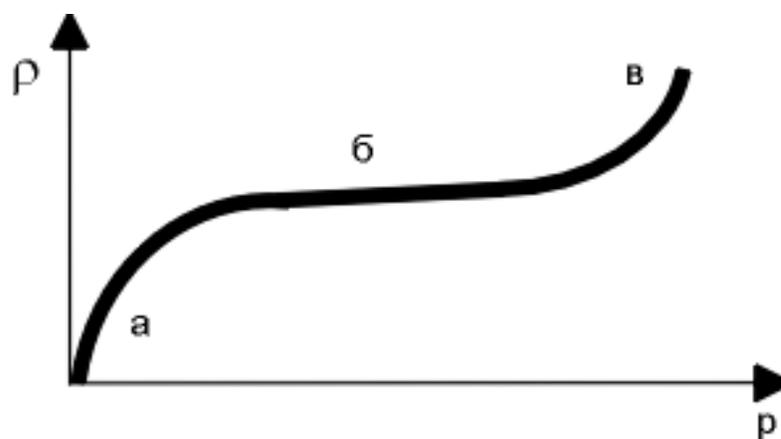


Рисунок 1.11 – Зависимость плотности изделия от давления прессования (кривая прессования) [109].

После извлечения заготовок происходит некоторое обратное расширение прессовок за счет действия сил упругой деформации частиц что ведет иногда к дальнейшему возрастанию пористости изделий. Чтобы предотвратить такое явление, прибегают к выдержке заготовок при заданном давлении для релаксации напряжений. Ещё одним способом уменьшить пористость полученного после спекания материала является прессование при пониженном давлении или в вакууме, этим самым достигается уменьшение количества захватываемого заготовками воздуха.

Факторы, определяющие качество прессовки, в значительной степени зависят от длительности приложения прессующей нагрузки. Наихудшие результаты получаются при ударном прессовании, наилучшие – при плавном приложении нагрузки. При этом

увеличивается плотность прессовки, возрастает ее равномерность, снижается упругое последствие и воздух наиболее полно удаляется из прессуемого порошка.

Для изделий, спрессованных из порошков, характерными являются так называемые трещины расслаивания. Они возникают на боковых поверхностях прессовки, перпендикулярно направлению прессующего усилия. В производственном обиходе их возникновение объясняют обычно «перепрессовкой» изделия, что указывает на чрезмерно большое прессовое давление, которое якобы и является причиной их возникновения. Чаще всего их возникновение объясняют упругим расширением запрессованного воздуха (первый фактор) и упругим сжатием самой формы (второй фактор), в которой прессуется изделие. Оба эти фактора, несомненно, играют определенную роль в возникновении трещин расслаивания. Но, кроме того, отдельные участки прессуемого изделия при одном и том же коэффициенте сжатия, и при одном и том же общем давлении прессования получают неодинаковое уплотнение и стараются сместиться относительно друг друга. В силу этого в изделии возникает «барический рельеф» (третий фактор), соответствующий различным давлениям и смещениям, которые испытывали отдельные участки изделия во время его прессования. Концентраторы напряжений на границах неравноплотных участков и являются зародышами трещин расслаивания. Для предотвращения трещин расслаивания рекомендуется применять порошки с возможно большей однородностью. При медленном прессовании запрессованный воздух более равномерно распределяется в прессуемом порошке, в результате чего предотвращается образование отдельных, более опасных зон, в которых усилия превышают прочность прессовки в момент конца ее сжатия.

Для облегчения прессования иногда в порошок вводят временную технологическую связку или пластификатор, к которому предъявляются определенные требования:

- обеспечение пластифицирующего эффекта при небольшом количестве, добавляемом в порошок;
- должен равномерно распределяться в порошках;
- простота удаления (высокая летучесть при невысокой температуре);
- отсутствие неустраняемых примесей, которые могут загрязнить изделие;
- низкая абразивность и коррозионная активность для уменьшения износа пресс-форм;

В качестве пластифицирующих веществ используют растворы органических высокомолекулярных соединений (полимеров) в воде (поливиниловый спирт - ПВС,

метилцеллюлоза - МЦ и пр.), в органических растворителях (растворы каучуков в бензине, полиметилметакрилата в летучих растворителях и т.п.). Используют также парафины, глицерин, различные масла. В качестве твердых пластификаторов иногда берут графит, нитрид бора и пр., если это не ухудшает эксплуатационных свойств получаемых керамических изделий. Как смазки выступают обычно некоторые из пластификаторов, а также стеариновая кислота или стеараты, пальмитаты, олеаты (мыла) [109]. Увеличение содержания временной технологической связки облегчает возможность пластической деформации, поэтому прессование требует значительно меньших усилий. Формуемая масса сопротивляется внешнему воздействию примерно так же, как и при полусухом методе прессования: равноплотность массы может нарушаться, образуются локальные уплотнения и менее плотные области, в которые выдавливается связка. Ее перераспределение облегчает взаимное перемещение более плотных областей, но на последующих стадиях сушки и обжига может приводить к нарушению сплошности на микро- и макроуровне вследствие образования пор и трещин.

Удаление технологической связки путем ее испарения (сушки) или термического разложения определяет качество заготовки, поступающей в обжиг, и тем самым в большой степени и качество готового изделия. При выжигании органических связок возникают затруднения, связанные с удалением продуктов пиролиза. Заготовка на всем протяжении процесса должна быть достаточно пустотной, чтобы обеспечить выход образующихся газов на поверхность. Чем больше связки, тем больше проблем возникает с ее удалением.

1.5.3 Спекание

1.5.3.1 Общие закономерности спекания керамических материалов

Спекание – процесс получения прочного, практически беспористого камневидного тела из сформованной порошковой массы под действием высоких температур. Обязательным следствием спекания является упрочнение материала. Спекание обычно (но не всегда) сопровождается усадкой и уменьшением пористости, и всегда должно сопровождаться упрочнением материала.

При обжиге прессовок происходят следующие процессы:

- 1) уплотнение материала, связанное с уменьшением количества, размеров и формы пор;
- 2) рекристаллизация, т.е. рост зерен керамики, процесс, сопровождающийся миграцией высокоугловых границ;

3) снижение остаточных (после прессования) напряжений, изменение плотности и распределения дефектов; при этом не происходит миграции высокоугловых границ;

4) образование жидкой фазы, полиморфные превращения, химические реакции.

На свойства керамики обычно оказывают влияние первые два процесса – уплотнение и рекристаллизация. Условно в спекании выделяют 5 стадий:

1. припекание частиц (на этой стадии создаются и увеличиваются контакты между соседними частицами порошка, но границы частиц сохраняются);
2. основная стадия спекания (происходит образование и обособление двух фаз: фазы вещества и фазы пустоты (пор));
3. образование замкнутых пор (рубежом является относительная плотность ~85%);
4. удаление закрытых пор;
5. образование структуры стационарного (а в пределе и термодинамического) устойчивого распределения конденсированных фаз – микроструктуры керамики.

Движущей силой всех стадий является стремление поликристаллической системы к минимуму свободной энергии, при этом механизмы массопереноса могут быть различными. Указанная последовательность стадий – условна, они могут протекать одновременно. Уплотнение и упрочнение, как правило, идут не симбатно.

1.5.3.2 Элементарные акты спекания и припекание частиц

Описаны два элементарных акта спекания, детализирующих атомистический механизм массопереноса:

1) Ползучесть под действием сил поверхностного натяжения [105, 110]. При этом происходит «затекание» термопластичного материала в поры, сопровождаемое деформацией (усадкой). Различают непороговые механизмы (диффузионную ползучесть), при которых деформации происходят при сколь угодно малых напряжениях. Сюда относится кооперативное перемещение атомов в вязкотекучем (аморфном) теле – механизм, впервые предложенный Я.И. Френкелем и обобщенный на деформацию блочного кристалла (механизм Набарро-Херринга-Лифшица). При пороговых механизмах (в основном это модели дислокационной ползучести) ползучесть возникает при некотором критическом напряжении, связанном с преодолением рельефа Пайерлса или дислокационных стопоров. Источником механического напряжения является капиллярное (лапласовское) давление или внешняя нагрузка.

2) Диффузионно-вакансионный механизм (предложен Б.Я. Пинесом) [110]. В пористом кристаллическом теле всегда существует градиент концентрации вакансий. Вблизи искривленных поверхностей (например, пор) концентрация вакансий больше, чем вдали от этой поверхности. Это приводит к возникновению диффузионного потока вакансий от поры в объем кристалла. Согласно Б.Я. Пинесу «пора испаряется в кристалл», а ее место занимают атомы.

Формирование контакта между частицами традиционно рассматривают на модели припекания двух соприкасающихся однородных твердых шаров. Термодинамической причиной транспорта вещества в зону контакта является разность химпотенциала вещества на выпуклой (тело шара) и вогнутой (зона растущего перешейка) поверхностях. В зависимости от механизма массопереноса изменяется кинетика роста радиуса контактного круга – x , и наблюдается или не наблюдается сближение центров шаров – Δl , т.е. усадка материала. Относительная роль того или иного механизма массопереноса зависит от размера частиц и температуры спекания.

1.5.3.3 Уплотнение и рекристаллизация

Рассматривая рост зерен в керамике, различают процессы:

- 1) первичной рекристаллизации,
- 2) собственно роста зерна,
- 3) вторичной рекристаллизации.

При первичной рекристаллизации в подвергнутой пластической деформации массе образуются центры кристаллизации и рост свободных от напряжений зерен новообразований. Первичная рекристаллизация может играть значимую роль при заметных пластических деформациях и обычно в керамических материалах не наблюдается. Следует, тем не менее, отметить значительные рекристаллизационные явления в прессовках нанопорошков еще на начальных стадиях спекания, когда благоприятно ориентированные наночастицы сливаются в крупное зерно, а поры, первоначально равномерно распределенные в объеме прессовки, локализуются вокруг таких выросших зерен. Формально, это явление имеет черты вторичной рекристаллизации (см. ниже), Я.Е. Гегузин относит его к «внутреннему спеканию» [110], когда уплотнения как такового не наблюдается, а происходит коалесценция и перераспределение пор. Отличительной особенностью первичной рекристаллизации является то, что движущая сила процесса – градиент объемной концентрации дефектов.

Рост зерен происходит вне зависимости от того, произошла или нет первичная рекристаллизация, и проявляется в увеличении среднего размера зерна. Характер распределения зерен по размерам при этом не меняется. Движение границы зерна происходит к центру ее кривизны и обусловлено разностью химического потенциала с двух сторон границы:

$$\Delta\mu = 2\alpha\omega(1/r_1 + 1/r_2), \quad (1.9)$$

где α - поверхностная энергия, ω - атомный объем, r_1, r_2 - радиусы кривизны границы.

Случай энергетически равноценных границ зерен соответствует шестигранникам в плоскости и кубооктаэдрам в пространстве. При этом крупные зерна, часто имеющие более шести сторон, будут расти за счет мелких, имеющих меньше шести сторон. Таким образом, *движущей силой* процесса являются неуровновешенность зернограницного натяжения в тройных стыках зерен, выявляемая по отклонению – $\Delta\phi$, двугранного угла между границами от равновесного 120° и кривизна границ – r . Поскольку радиус кривизны зерна пропорционален его диаметру, то скорость роста зерна обратно пропорциональна его размеру G ; отсюда получается закон роста зерен:

$$G - G_0 = k \cdot t^{1/2}. \quad (1.10)$$

Реально показатель степени времени меньше 0.5 и лежит в диапазоне 0,1-0,5. Одной из причин этого является замедления роста зерен включениями примесных фаз или поверхностью образца.

Вторичная рекристаллизация (в иностранной литературе используется аббревиатура AGG от англ. abnormal grain growth) проявляется в так называемом аномальном росте зерна, когда образуются центры кристаллизации, и происходит рост небольшого количества зерен за счет мелкозернистой массы. Движущей силой вторичной рекристаллизации является градиент размеров ближайших зерен ΔG или градиент поверхностной энергии $\Delta\alpha$ у плоскостей разных зерен, параллельных наружной поверхности образца. Несмотря на накопленный ряд эмпирических закономерностей вторичной рекристаллизации, полная картина явления остается неясной. Существенно, однако, что это явление часто вызывают *примеси*, образующие на границе зерна пленку расплава или аморфной фазы.

Уплотнение материала (сопровождающееся усадкой) связано с удалением пор (выходом их на поверхность керамики). Существуют два принципиальных механизма, сопровождающих твердофазное спекание:

1) удаление поры путем *диффузии вакансий в объеме* кристаллов-зерен, описываемое законом

$$R^3 - R_0^3 \propto t, \quad (1.11)$$

2) удаление поры путем *диффузии по границам зерен*, описываемое законом

$$R^4 - R_0^4 \propto t, \quad (1.12)$$

где R_0 и R – начальный и текущий радиус поры, соответственно; t – время.

Следует отметить, что уменьшение свободной энергии пористого тела может быть достигнуто не только удалением пор, но и также их *коалесценцией* (сопровождаяемой часто ростом зерен). При этом размер пор возрастает, но уменьшается их число, и, таким образом, падает суммарная поверхность пор, а, следовательно, и поверхностная энергия материала. Важно подчеркнуть, что этот процесс *не сопровождается усадкой*. По этой причине процесс иногда называют «внутренним спеканием» (в англоязычной литературе coarsening).

1.5.3.4 Основные технологические факторы, влияющие на процесс спекания. Роль примесей.

Ниже перечислены основные параметры процесса спекания и их роль:

1) *температура* – ускоряет процессы диффузии (объемной, поверхностной, зернограничной); существует эмпирическое правило Таммана $T_{\text{спекания}} = (1/2 - 3/4)T_{\text{плавл}}$;

2) *сырая плотность* прессовки – должна быть как можно больше;

3) *однородность* прессовки – в случае неоднородной прессовки уплотнение и рекристаллизация будут протекать в разной степени в местах с разной плотностью; агломераты частиц, кроме того, являются потенциальными зародышами вторичной рекристаллизации;

4) *атмосфера* спекания – способствует дефектообразованию, может определять механизм массопереноса;

5) *примеси* – используемые в качестве спекающих добавок, должны усиливать диффузию, подавлять рост зерен и подвижность границ, подавлять процессы испарения;

6) *распределение частиц по размерам* – должно быть узким, чтобы не провоцировать процесс вторичной рекристаллизации (это, однако, препятствует достижению высокого уровня сырой плотности прессовки);

7) *размер частиц* порошка – в принципе, должен быть небольшим, поскольку движущая сила спекания – уменьшение поверхностной энергии тела.

Роль примесей двояка: а) они могут образовывать жидкие или аморфные фазы (на границах зерен) и кардинально изменять механизм спекания, вплоть до запуска процесса вторичной рекристаллизации; б) сегрегированная на границе зерна примесь снижает подвижность границы, может блокировать быстрые пути зернограницной диффузии, а также испарение материала с поверхности.

1.5.3.5 Особые случаи спекания

Спекание предполагает массоперенос, который для твердого вещества реализуется путем твердофазной диффузии и за счет переноса вещества через газовую фазу. Это достижимо для веществ с ионным типом химической связи или для веществ с высокой упругостью насыщенного пара. Плохо спекаются тела с *ковалентным* типом связи или ионные тела с очень *крупными* (и/или многозарядными, а потому и малоподвижными) ионами, например, *тетраэдрическими анионами*: ортосиликат-, фосфат-ионами. Выходом из такого положения может стать: 1) *жидкофазное спекание*, в присутствии специальной добавки, создающей расплав и смачивающей поверхность спекающихся частиц; упомянем здесь лишь классический пример – фарфор, где алюмосиликатные фазы (плохо спекаемые за счет твердофазной диффузии) уплотнены за счет достаточного количества высокотемпературной стеклофазы [102]; 2) *реакционное спекание*, здесь диффузионный поток вызван химической реакцией (т.е. очень большой разностью химипотенциалов); один из примеров реакционное спекание ковалентной SiC керамики из порошков кремния и углерода [102]. Следует подчеркнуть, что в последнем случае спекание приводит к упрочнению, но совсем необязательно к уплотнению материала.

1.5.4 Микроструктура керамики

Свойства керамических материалов во многом определяются микроструктурой зерен. Такие свойства как прочность, ползучесть и др. можно варьировать, изменяя микроструктуру керамик. Высокую прочность имеет керамика с малым размером зерна, однородной микроструктурой и не практически не имеющая дефектов. Если частицы спекаемого вещества имеют исходно малый размер, то одним из видов контроля микроструктуры получаемой керамики является выбор правильного режима спекания.

Вклад и последовательность трех основных процессов, протекающих в спекаемом теле – *уплотнения, рекристаллизации и коалесценции пор*, неизвестны а priori. Возможны два крайних сценария спекания:

- а) удаление пор (уплотнение), сопровождаемое ростом зерна;

б) коалесценция пор и рост зерен (и пренебрежимо малое уплотнение).

В сценарии типа а) движущаяся сквозь ансамбль пор межзеренная граница испытывает торможение, а попавшие на границу поры удаляются по механизму зернограницной диффузии. Торможение могут вызвать также выделения второй фазы или сегрегировавшие на границе примеси. В иностранной литературе по спеканию это явление обозначают, как (в зависимости от тормозящего агента) *pore drag*, *precipitate drag*, *solute drag*. По мере удаления пор (уплотнения) границы начинают двигаться быстрее и реже пересекают поры. Последние вынуждены растворяться по медленному механизму объемной диффузии, с которым конкурирует процесс коалесценции пор. Результирующая микроструктура выглядит как совокупность крупных зерен, содержащих в центре относительно крупные поры. Это событие называют отделением границ от пор (*pore/grain boundary separation*). Очевидно, что оно негативно в плане получения качественной плотной керамики. Для распознавания описанных выше явлений используют построение карт спекания (рис. 1.12), предложенных в разное время Дж.Бруксом [111], М.Яном [112] и М.Хармером [113]. Подобные карты строят в координатах «размер зерна – плотность керамики» ($G - \rho$) и на них отмечают область значений (G, ρ) для которых наблюдается отделение границ от пор (ограничена параболической кривой на рис. 1.12). Процесс спекания наносят в виде траектории (совокупности точек (G, ρ) из опыта по изотермическому спеканию).

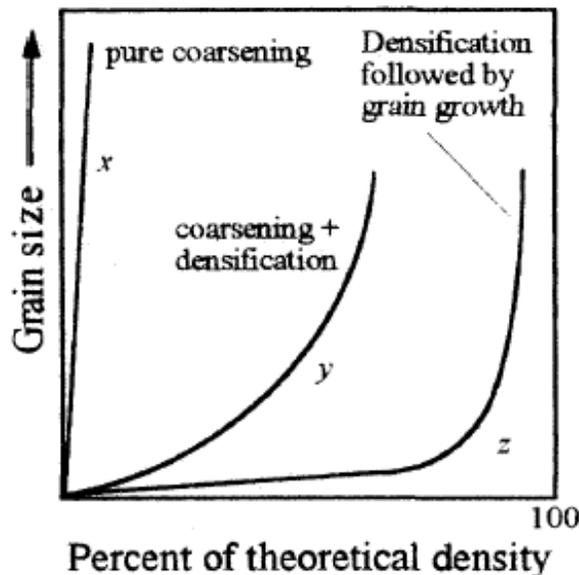


Рисунок 1.12 – Зависимость размера зерна от относительной плотности [113].

1.5.5 Плотная кальцийфосфатная керамика

Плотную кальцийфосфатную керамику удобно использовать как модельный образец, на котором можно изучать механизмы формования, спекания, микроструктуру керамики из выбранных фосфатов кальция перед тем, как перейти к пористой и макропористой керамике. Также при помощи плотных керамических образцов целесообразно оценивать острую цитотоксичность и механические свойства. Для плотной керамики общепринятыми являются такие характеристики, как прочность при изгибе и растяжении, трещиностойкость [41]. Плотная керамика может быть получена прессованием или шликерным литьем с последующим спеканием без приложения давления, горячим одноосным или изостатическим прессованием или другими методами формования, применяемые в керамической технологии. Для интенсификации процесса уплотнения используют активирующие добавки или проводят спекание в различных атмосферах. Плотность керамики стараются довести до 80-90 процентов от теоретической, рассчитанной для фосфатов кальция ($3,156 \text{ г/см}^3$). Обычно в лабораториях используют полусухое одноосное прессование с добавлением или без добавления пластификатора. Обжиг прессованных порошков фосфатов кальция проводят при температурах от 1000-с. Рост зёрен начинается примерно при 800°C [41]. Время спекания обычно варьируется от 3 до 9 часов, при увеличении времени выдержки возможно появление вторичной рекристаллизации, аномальный рост зерна и коалесценция пор.

Закономерно большое количество исследований посвящено гидроксиапатитной керамике [1, 2, 11]. В последние годы внимание несколько сместилось с керамических материалов на основе чистого ГА в сторону β -ТКФ, бифазным материалов, содержащих ГА и ТКФ, и керамики из анион-модифицированного ГА [37, 38, 44]. Аспекты получения керамики, содержащей ПФК фазу, не получили должного отражения в литературных источниках из-за предположительно негативного эффекта ПФК на остеогенез. Гидроксиапатитную керамику спекают при температуре не выше 1300°C , чтобы не допустить разложения ГА. Материалы на основе β -ТКФ спекают при температуре 1200°C , т.к. переход β -ТКФ в α -ТКФ происходит в интервале от 1250 - 1400°C и сопровождается 7%-ным увеличением объёма [40], что может вызывать трещины в получившемся образце. При работе с керамическими материалами, содержащим β -ПФК, нужно иметь в виду, что при 1140 - 1179°C β -форма превращается в α - $\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$. Этот переход сопровождается изменением объёма, что, как и в случае ТКФ-керамики является фактором, способствующим растрескиванию образца. Поэтому, если целью является получение керамики из β -ПФК,

спекание необходимо проводить при температурах не выше 1100°C. Температурно-временные параметры процесса спекания зависят от предыстории порошка, способа его получения, дисперсности и от фазового состава, влияющих на активность при спекании.

1.5.5.1 Спекание ГА

Спекание (сокращение удельной поверхности) ГА-керамики начинается около 500°C, а уплотнение материала (по данным дилатометрии) начинается с 850°C. На процесс спекания оказывает влияние парциальное давление паров воды атмосферы отжига [114-116]. Согласно литературным данным, H₂O является катализатором процесса припекания частиц, (что и было подтверждено экспериментально). Припекание частиц порошка при невысоких температурах идет по механизму поверхностной диффузии и контролируется процессом адсорбции-десорбции водяного пара на поверхности ГА. При более высоких температурах припекание осуществляется по механизму транспорта через газовую фазу. При температурах больше 850°C начинают проявляться механизмы объемной и зернограничной диффузии, отвечающие за приводящий к уплотнению массоперенос. Важность водяных паров для спекания ГА указывает на возможный массоперенос тетраэдрического фосфатного аниона через газовую фазу в виде фосфорных кислот.

1.5.5.2 Спекание ТКФ и ПФК

На данный момент систематические исследования спекания керамик на основе ТКФ и на основе ПФК не проводились. Сравнение условий спекания и микроструктур ГА и ТКФ указывает на меньшие скорости уплотнения и рекристаллизации, что, по-видимому, связано с отсутствием атмосферы водяных паров, имманентно присущих ГА.

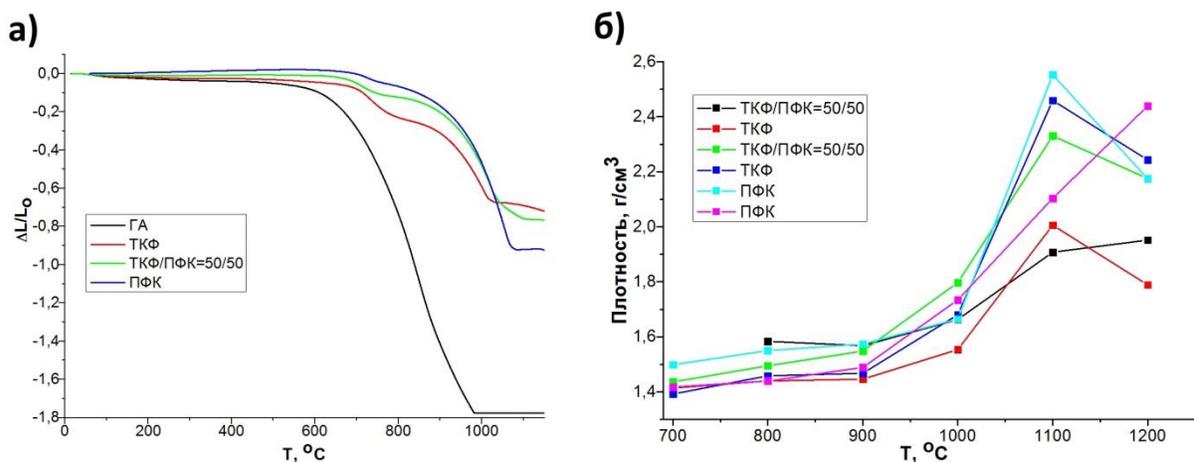
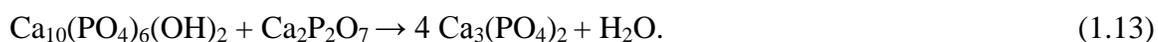


Рисунок 1.13 – а) Дилатометрические кривые уплотнения, и б) плотности спекленных керамических образцов [50].

В случае же ПФК, наличие очень крупного пирофосфатного аниона практически исключает возможность его твердофазной диффузии. Таким образом, склонность к спеканию падает в ряду ГА – ТКФ – ПФК (рис 1.13.).

1.5.5.3 Спекание композитов ТКФ/ПФК и ГА/ПФК

Спекание ГА/ПФК сопровождается твердофазной реакцией:



Это способствует улучшению спекания за счет усиления диффузионного потока вследствие химической реакции. Механизм массопереноса, установленный методом контактных пар, включает диффузию Ca^{2+} и O^{2-} (из OH-групп) от ГА к ПФК через слой продукта ТКФ и перенос фосфата через газовую фазу, причем поток водяных паров направлен от ГА к ПФК.

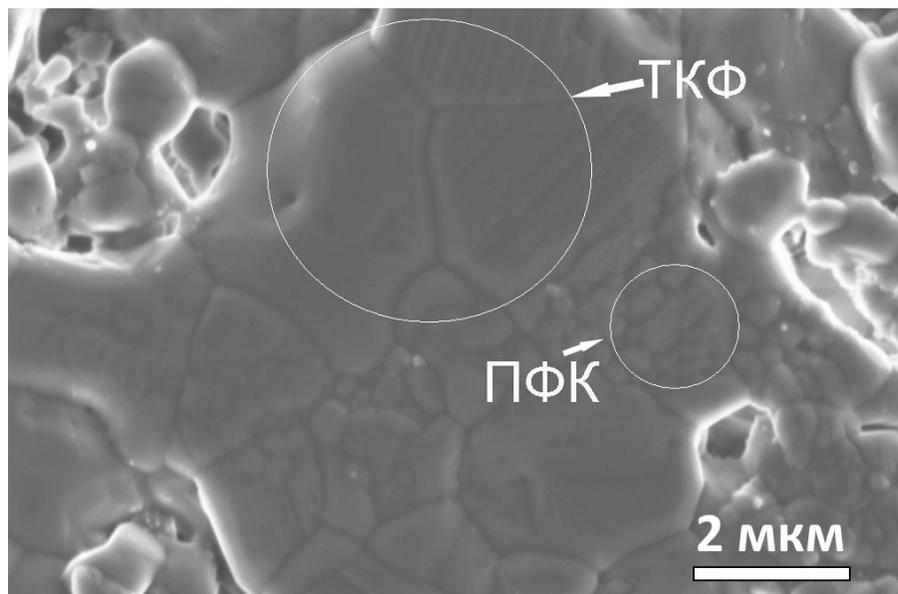


Рисунок 1.14 – Микрофотография образца композита ТКФ/ПФК=50/50 после обжига при 1100 °С в течение 6 часов [50].

Микроструктура композита дает отчетливое представление о различных скоростях диффузионных процессов в ТКФ и ПФК (рис. 1.14.) [50]. Авторы [47, 48, 65] отмечают, что остаются открытыми вопросы о времени спекания, возможности введения каких-либо спекающих добавок в порошковые материалы, содержащие ПФК.

1.5.5.4 Спекание композитов ТКФ/ГА

Непосредственное спекание механических смесей ГА и ТКФ используется редко. В некоторых случаях целесообразно синтезировать ГА с заданным содержанием ТКФ путем проведения твердофазных реакций [40]. Главной проблемой при получении композиционных материалов являются разные скорости (и, следовательно, температуры) спекания β -ТКФ и ГА. Это означает, что для поддержания состава на требуемом уровне, температура спекания керамики должна быть отрегулирована согласно ее номинальному составу.

1.5.6 Пористая керамика

В медицине используют как плотно спеченную, так и пористую керамику, в зависимости от требований, предъявляемых к несущей способности имплантируемого устройства. Требуемый размер пор составляет как минимум 100-135 мкм (в соответствии с размером остеобластов), поры должны быть взаимосвязаны для более эффективного проникновения тканевых жидкостей, необходимо отметить, что пористость в идеале должна быть бимодальной или многомодальной, также должна существовать система каналов между порами, чтобы обеспечить адгезию клеток и адсорбцию протеина [35, 36]. Пористая структура имитирует живую костную ткань и позволяет растущей костной ткани свободно прорасти в имплантат (рис. 1.15).

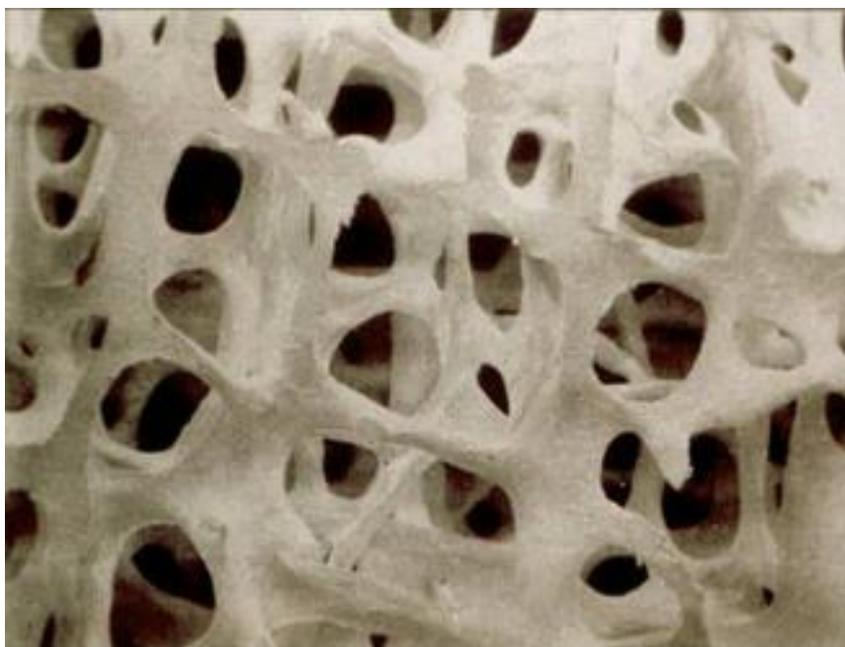


Рисунок 1.15 – Структура минеральной составляющей костной ткани на макроуровне.

Однако, пористость на порядки уменьшает прочность материала, поэтому пористый имплантат не может находиться под значительной нагрузкой [40]. Современные подходы к

разработке синтетических имплантатов предусматривают получение пористой керамики, содержащей взаимопроникающие канальные поры, с достаточной высокими прочностными характеристиками.

Существует достаточно много способов получения пористой керамики [117-120]. Выделяют следующие подходы:

- формирование пористости спеканием частиц с определенной формой и размером;
- получение пор методом удаляемых при обжиге добавок;
- формирование пор вспениванием;
- формирование систем пор методом удаления полиуретанового каркаса, пропитанного шликером;
- образование пор заморозкой шликера с последующей сублимационной сушкой.

В основном, керамику на основе фосфатов кальция получают методом выгорающих добавок; пропиткой и последующим обжигом органических (полиуретановых) губок.

1.5.6.1 Получение пористой керамики методом реплик

Одним из наиболее используемых методов для создания пористости является метод реплик или репликации форм. Суть данного метода в заполнении (пропитке) высокопористого ячеистого материала с требуемой системой пор (темплата) суспензией, содержащей целевые фосфаты кальция. Обычно используют эластичные пенополиуретановые заготовки (губки), которые пропитывают концентрированной керамической суспензией (фосфат кальция+связующий агент, например поливиниловый спирт). Суспензию наносят и отжимают несколько раз, затем заготовку осторожно высушивают, затем обжигают, удаляя заготовку (обычно при 250-380°C для удаления пенополиуретана) и осуществляя спекание фосфатов кальция (зависит от природы фосфата кальция) (рис. 1.16)



Рисунок 1.16 – Получение пористой керамики методом реплик [121].

Так, авторы [122] использовали пенополиуретановую губку, которую пропитывали однократно суспензией ГА/ТКФ в 2 %-ном растворе поливинилового спирта. Керамику обжигали при 1200°C. Полученные материалы имели размер пор от 150 до 500 мкм и открытую пористость до 87 %. Однако прочность их на сжатие составила всего 0,03 - 0,05 МПа.

Размер и форма пор керамики наследуется от полимерной матрицы. Метод позволяет получать высокопористые материалы с различными по размеру порами, в том числе с крупными и сообщающимися. К его недостаткам можно отнести: значительную потерю прочности материала, сильную усадку при обжиге, которая может приводить к деформации материала и появлению трещин [123].

1.5.6.2 Получение пористой керамики методом выгорающих добавок

Суть данного метода заключается в смешении керамического шликера с добавкой, формирующей поры при выгорании (рис. 1.17).

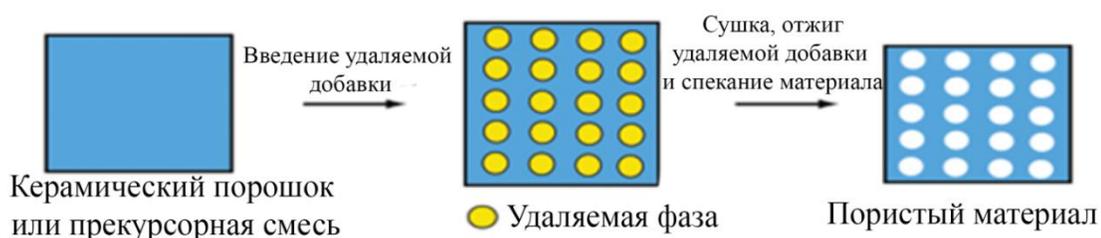


Рисунок 1.17 – Получение пористой керамики методом выгорающих добавок [121].

В качестве выгорающих добавок используют материалы, которые полностью разлагаются до начала активной усадки керамики, чаще всего органические соединения: частицы стеариновой кислоты, шарики из полистирола, сферы полиметилметакрилата, поливинилацетата (ПВА), нафталина [124, 125]. Например, керамику ГА-ТКФ получали путем введения в шликер сфер из полиметилметакрилата размером 210-210 мкм. Керамику обжигали при 1000°C с выдержкой при 600°C для удаления полиметилметакрилата. Пористость после спекания составляла до 65%, размер пор 190 мкм, каналов между пор – от 10 до 40 мкм [126, 127]. В качестве удаляемой добавки также используют неорганические соли или металлы, которые можно удалять химическим путем, например, травлением или растворением, однако, для кальцийфосфатных материалов это неприменимо.

Размер, количество и форму пор легко контролировать подбором выгорающей добавки, однако, процесс смешения добавки и шликера часто требует тщательной отработки для достижения удовлетворительного результата.

1.5.6.3 Получение пористой керамики методом шликерного литья

Метод заключается в заполнении пористых форм под давлением керамическим шликером. Так, требуется изготовить форму, подготовить дисперсную фазу и дисперсионную среду, приготовить шликер, затем выполнить собственно литье, вынуть отливку и высушить ее, обжечь и спечь отливку. В качестве шликера выступает концентрированная суспензия порошка в жидкости. Растворитель (дисперсионная среда) может быть неорганическим (вода) или органическим (ацетон и др.) в зависимости от того, в какой среде устойчив используемый порошок. Для улучшения свойств суспензии используют поверхностно-активные вещества (ПАВ), например, олеиновую кислоту. В качестве форм, в которые отливаются полученные суспензии, используются пористые заготовки. Метод достаточно зависим от природы материала форм, характеристик шликера, дисперсной и дисперсионной сред, их взаимодействия друг с другом. Для каждого материала требуется выбрать жидкую среду, подходящий размер частиц твердой фазы, подходящие ПАВ [128]. Недостатком данного метода можно считать достаточно длительное время отладки технологии, т.к. параметров, которые могут потенциально влиять на получаемый продукт, достаточно много.

1.6 Технологии 3D-прототипирования

Технологии 3D-печати (аддитивные технологии, быстрое прототипирование, цифровое производство) – метод, позволяющий в короткие сроки получить физический трехмерный объект на основе смоделированной компьютерной модели. Можно выделить три группы методов [129]:

- порошковая 3D-печать, представляющая собой химическое связывание порошка “склеивающим” агентом, создавая единичный слой;
- термоэкструзионная печать, осуществляемая при помощи выдавливания жидких суспензий (быстро затвердевающих на воздухе) или экструзии термопластичного полимера через сопло;
- стереолитографические методы, включающие полимеризацию или спекание порошкового материала под действием лазерного излучения.

Для получения кальцийфосфатной керамики можно использовать все вышеперечисленные типы методов, однако, наиболее технологически адаптивным является термоэкструзионная печать выгорающих 3D-форм (каркасов), заполняемых впоследствии суспензией на основе выбранного фосфата кальция при помощи шликерного литья. В этом случае достаточно подобрать соотношение количество растворителя, ПАВ и необходимое давление для литья в формы. В случае других методов быстрого прототипирования необходимо учитывать большее количество параметров. Основным материалом для изготовления 3D-каркасов является АБС (сополимер акрилонитрила с бутадиеном и стиролом).

Важным моментом, который нужно учесть при создании каркасов, является то, что остеокондуктивные свойства требуют от имплантата пористых и связанных пор макроскопического размера, занимающих от 50 до 90 % объема материала. Очевидно, что требования высокой прочности и высокой проницаемости противоречат друг другу. На рис. 1. 18 представлены трехмерные минимальные поверхности (ТМП) – биоморфные архитектуры, которые в теории могут обладать очень хорошей проницаемостью при сохранении удовлетворительных прочностных характеристик. Очевидно, что для получения керамики такой формы необходимо создать инвертированные выгорающие каркасы ТМП.

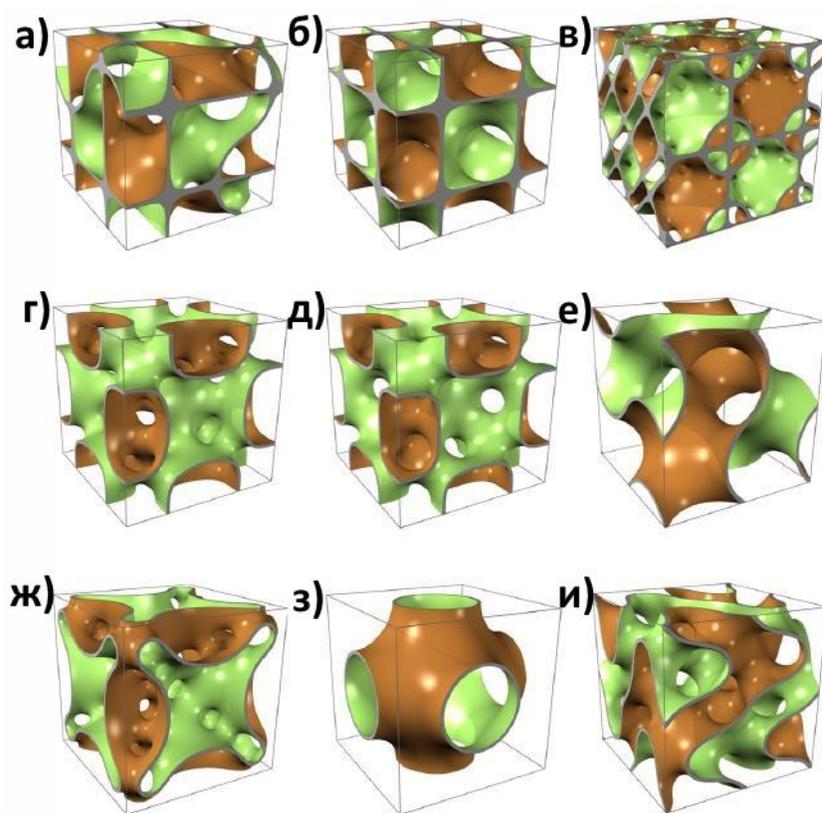


Рисунок 1.18 – Модели трехмерных минимальных поверхностей с наибольшими теоретическими индексами проницаемости а) “C(Y)”, б) алмазная архитектура, в) “C(D)”, г) “Крыло летучей мыши”, д) “F-RD”, е) гироид, ж) “Манта 35”, з) примитивная структура, и) архитектура Фишера-Коха

1.7 Оценка биоактивности материалов

Биоактивность материала – способность к взаимодействию с организмом, в частности, к образованию связи между материалом и окружающей костной тканью, остеоинтеграции (т.е. возможности инициировать рост новой костной ткани на границе кость-имплантат). В случае *in vitro* тестов две характеристики могут служить своеобразной оценкой поведения синтетических имплантатов в реальном контакте с костной тканью: 1) растворимость этого материала в среде, имитирующей межтканевую жидкость, 2) слой новообразованного апатита на поверхности материала из данного раствора [1].

Среди требований, которые адресуют биоактивным материалам, применяемым в медицинской практике для восстановления целостности костной ткани, на первом плане стоят относительно высокая скорость растворения (на уровне десятков мкм в год) и активная

роль поверхности в биохимических реакциях, протекающих на границе раздела кость/имплантат, с участием клеток, специфических для процесса остеосинтеза. Материалы, используемые в настоящее время (керамика на основе ГА, полученного твердофазным методом), растворяются медленно и остаются внутри естественной кости даже по прошествии 3-5 лет после операции. Поэтому ведется интенсивный поиск новых материалов с повышенным уровнем резорбции. Существует, однако, мнение, что керамика, полученная с использованием α -ТКФ ($PR_{\alpha\text{-ТКФ}} \sim 10^{-29}$), растворяется столь быстро, что растущая кость не успевает заполнить появляющиеся полости [10]. Представляется, что должны существовать различные по своим резорбционным характеристикам материалы, конкретные представители которых могли бы выбраны исходя из требований конкретного клинического случая.

В качестве модельной среды в испытаниях на биоактивность используется SBF-раствор (англ. SBF – Simulated Body Fluid) при 37°C и pH, близким к физиологическим. Этот раствор идентичен по своему химическому составу (концентрации ионов) человеческой межтканевой жидкости (плазме крови). Многочисленные работы показывают, что оценка биоактивности материалов, выполненная в модельной среде, если и не заменяет экспериментов *in vivo*, то хотя бы даёт априорную оценку биоактивности, актуальную в большинстве (~ 80 %) случаев: для различных по природе, составу, проявляемым свойствам и принципу действия материалов биомедицинского назначения [130].

На рис. 1.19. представлены кривые накопления ионов кальция при растворении основных компонентов ТКФ/ПФК композитов в воде и динамика культивирования фибробластов человека (ФЧ). Оценка количества жизнеспособных клеток (ПЖК) показывает, что показатель ПЖК составляет 100 и более процентов во все сроки (исключение - 7-е сутки) для ФЧ при их культивировании на бифазной кальцийфосфатной керамике β -ТКФ/ β -ПФК. Учитывая такую стабильность в биологическом поведении клеток, материалы этого класса можно рассматривать как перспективные кандидаты в качестве 3D матрицы для культур клеток при биоинженерии костной ткани.

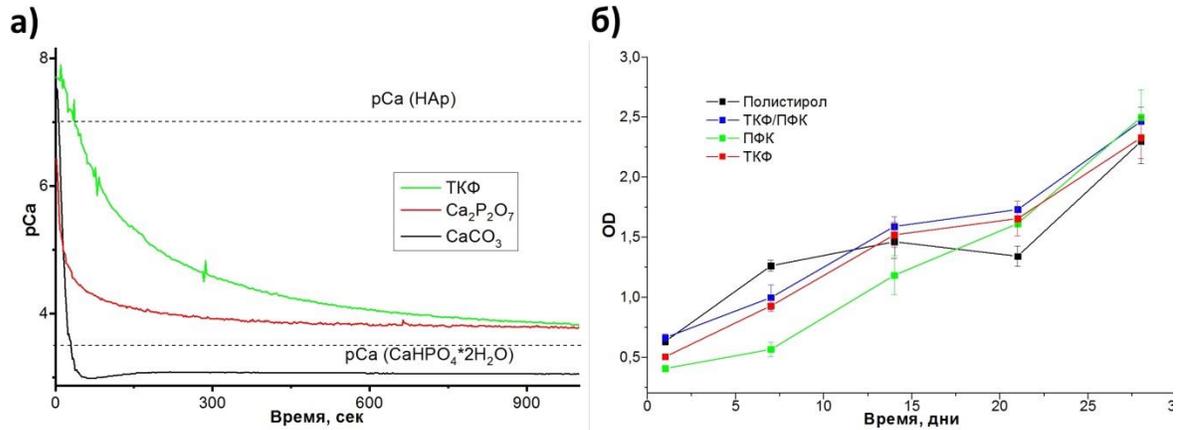


Рисунок 1.19 – а) Зависимость pCa от времени для различных материалов. б) Кривые оптической плотности раствора формазана (МТТ-тест) в динамике культивирования ФЧ человека на полистироле (контроль) и образцах кальцийфосфатных материалов (опыт).

1.8 Выводы из анализа литературы

Керамике из синтетического ГА и смесей на его основе посвящено достаточно большое количество научных работ, в последние годы оформилась четкая тенденция к композиционным материалам на основе бифазных и многофазных смесей. В этой тенденции особо активно развивается интерес к высокорезорбируемым композитам с Ca/P меньше, чем 1.67. Это как бифазная керамика ТКФ/ГА (Ca/P=1.5 – 1.67), так и материалы с Ca/P менее 1.5, к которым относится композиты ТКФ/ПФК (Ca/P=1.0 – 1.5). Как и для получения композитов ТКФ/ГА, так и для ТКФ/ПФК в качестве подходящего прекурсора может выступать ОКФ и его замещенные формы. Однако разработка основ получения высокорезорбируемых бифазных композитов из ОКФ-прекурсора сдерживается следующими моментами, которые предполагается прояснить в данной работе:

- 1) Условия синтеза ОКФ и его замещенной формы, позволяющие синтезировать продукт, максимально пригодный для последующего получения бифазной керамики заданного состава, несомненно требуют уточнения. Таковыми условиями является весь набор параметров синтеза: pH, температура, состава буферного раствора, тип исходного субстрата. В настоящее время практикуется эмпирический подход к выбору условий, без опоры на количественные характеристики гетерогенных и ионных равновесий в растворах, из которых осаждают октакальциевый фосфаты. Широко известная в литературе диаграмма Монмы, построенная в координатах pH-температура и представляющая область стабильности фазы ОКФ, также требует уточнения, особенно в

случае замещенного ОКФ. Не вполне очевиден и фундаментальный характер подобной диаграммы, поскольку ОКФ является метастабильной фазой, которая в растворе устойчива лишь кинетически.

- 2) Возможность варьирования содержания дикарбосилата в структуре замещенного ОКФ неизвестна, однако, это является принципиальным моментом, потому что количество внедренного дикарбосилата позволяет менять соотношение Са/Р в бифазной керамике и, следовательно, получать керамические композиты, различающиеся по фазовому составу.
- 3) Литературные данные о процессах, происходящих при разложении ОКФ, противоречивы и требуют уточнения. Процесс термообработки ОКФ, являющийся важным этапом получения керамики, исследован в недостаточной степени, особенно в области кинетики процесса и микроморфологии получаемых продуктов. Для замещенного ОКФ сведения о его термоллизе практически отсутствуют. По имеющимся данным можно предположить, что термоллиз не следует проводить до полного фазового разделения; по-видимому, остановиться на этапе образования высокодефектных продуктов термоллиза, частицы которого, в случае топотактического характера разложения прекурсора, могут наследовать пластинчатую морфологию исходного ОКФ.
- 4) Различные методы получения макропористой керамики (метод реплик, метод выгорающих добавок, аддитивные технологии) освещены в литературных источниках достаточно хорошо применительно к традиционным кальций-фосфатным материалам – ГА и ТКФ. В то же время, в литературе незаслуженно мало внимания уделено получению макропористой керамики, не содержащей фазу гидроксиапатита и/или трикальцийфосфата.

2 Экспериментальная часть

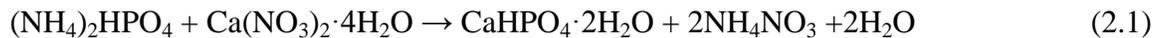
2.1 Подготовка образцов

2.1.1 Синтез незамещенного октакальциевого фосфата

Синтез ОКФ проводили гидролизом брушита в буферном растворе уксусной кислоты и ацетата натрия $\text{CH}_3\text{COOH}/\text{CH}_3\text{COONa}$ при 25°C и $\text{pH}=5,75$.

2.1.1.1 Синтез брушита

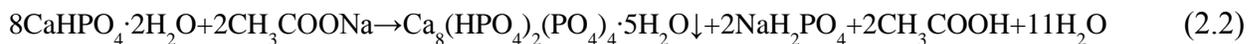
Дигидрофосфат кальция двухводный ($\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, брушит) получали методом осаждения из водных растворов солей. Для синтеза использовали 400 мл 0,2 М раствора гидрофосфата аммония $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ (марка “ч.д.а.”), к которому при непрерывном перемешивании на магнитной мешалке добавляли 400 мл 0,2 М раствора нитрата кальция четырехводного $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (марки “х.ч.”). Образовавшуюся в процессе реакции суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 10-15 минут. Реакцию образования брушита можно записать следующим образом:



По истечении 10-15 минут перемешивание останавливали, осажденный продукт реакции промывали дистиллированной водой, затем фильтровали с использованием воронки Бюхнера. Полученный брушит сушили при температуре 25°C в течение суток.

2.1.1.2 Получение ОКФ

Буферный раствор готовили добавлением к 0,1М раствору соли ацетата натрия трехводного $\text{CH}_3\text{COONa} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (марка «х.ч.») раствора ледяной уксусной кислоты при непрерывном перемешивании. pH буферной смеси контролировали при помощи pH-метра и доводили до значения $\text{pH}=5,75$. Приготовленный буферный раствор нагревали до 60°C , сохраняя при этом $\text{pH}=5,75$. Брушит (10 г), полученный по реакции 3.1, добавляли в приготовленный буферный раствор. Длительность синтеза составляла 60 минут. Протекающий гидролиз можно описать следующим уравнением реакции:



Через час перемешивание прекращали, полученный осадок промывали дистиллированной водой, фильтровали на воронке Бюхнера и сушили в сушильном шкафу при температуре 60°C в течение 24 часов.

Также проводили синтез ОКФ при следующих условиях:

1. $\text{CH}_3\text{COONa}/\text{CH}_3\text{COOH}$ pH 6,5; T= 40°C

2. $\text{CH}_3\text{COONa}/\text{CH}_3\text{COOH}$ pH 4,5; T=85-90°C
3. $\text{CH}_3\text{COONa}/\text{CH}_3\text{COOH}$ pH 5,75; T=40°C
4. $\text{CH}_3\text{COONa}/\text{CH}_3\text{COOH}$ pH 5,0; T=60°C
5. $\text{K}_2\text{HPO}_4/\text{KH}_2\text{PO}_4$ pH 5,75; T=60°C

2.1.2 Синтез «замещенного» октакальциевого фосфата (з-ОКФ)

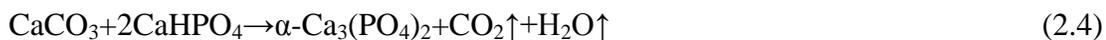
Получение «замещенного» ОКФ проводилось гидролизом брушита и α -ТКФ в буферных растворах янтарной кислоты и сукцината натрия $\text{H}_2\text{Suc}/\text{Na}_2\text{Suc}$ (где $\text{Suc} = \text{OOC}(\text{CH}_2)_2\text{COO}^{2-}$) и лимонной кислоты и цитрата натрия $\text{H}_3\text{Cit}/\text{Na}_3\text{Cit}$ (где $\text{Cit} = \text{C}_3\text{H}_5\text{O}(\text{COO})_3^{3-}$).

2.1.2.1 Синтез α -ТКФ

Трехкальциевый фосфат получали при помощи твердофазной реакции из монетита и карбоната кальция CaCO_3 (х.ч.). Монетит CaHPO_4 синтезировали из брушита, полученного по реакции 3.1 путем отжига при температуре 200°C в течение суток:



Перед синтезом проводили смешение компонентов в планетарной мельнице (соотношение порошок:ацетон:шары=1:1:3) типа Pulverisette (Fritsch, Германия) Твердофазный синтез осуществляли при температуре 1400°C в течение 1 часа по следующей реакции:



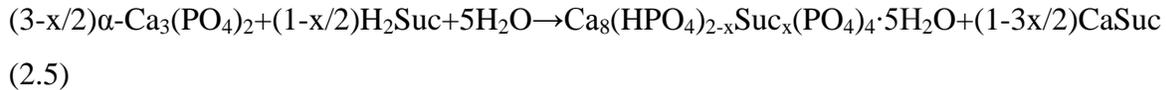
2.1.2.2 Получение з-ОКФ из α -ТКФ

Порошок α -ТКФ из расчета 0,5 г на 50 мл H_2O засыпался в соответствующий буферный раствор при контролируемом pH=5,5 и pH=6 и температурах 60°C и 40°C соответственно [13]. Синтез проводили при постоянном перемешивании. Время синтеза составляло от 3 до 20 часов для янтарного буфера и от 3 часов до нескольких суток для цитратного буфера. Контроль pH и температуры осуществлялся аналогично синтезу чистого ОКФ. Синтез осуществлялся в следующих условиях:

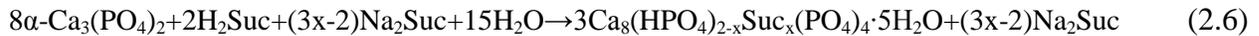
1. $\text{H}_6\text{C}_4\text{O}_4/\text{Na}_2\text{Suc}$ pH=5,75 T=60°C
2. $\text{H}_6\text{C}_4\text{O}_4/\text{Na}_2\text{Suc}$ pH=6,0 T=40°C
3. $\text{H}_8\text{C}_6\text{O}_7/\text{Na}_3\text{Cit}$ pH=5,75 T=60°C
4. $\text{H}_8\text{C}_6\text{O}_7/\text{Na}_3\text{Cit}$ pH=6,0 T=38-40°C

Полученный порошок отмывали декантацией, затем фильтровали при помощи воронки Бюхнера и сушили в сушильном шкафу при температуре 60°C в течение 24 часов. Схему синтеза з-ОКФ можно представить следующими реакциями:

при $x < 0,67$



при $x > 0,67$



2.1.2.3 Получение з-ОКФ из брушита

Гидролиз брушита проводил в серии буферных растворов следующих составов при следующих условиях:

1. $\text{CH}_3\text{COOH} / \text{Na}_2\text{Suc}$ pH=5,75 T=60°C
2. $\text{H}_6\text{C}_4\text{O}_4 / \text{Na}_2\text{Suc}$ pH=5,75 T=60°C
3. $\text{H}_8\text{C}_6\text{O}_7 / \text{Na}_3\text{Cit}$ pH=5,75 T=60°C
4. $\text{H}_6\text{C}_4\text{O}_4 / \text{Na}_2\text{Suc}$ pH=6,0 T=38-40°C

Буферные растворы готовили по методике, описанной выше, затем нагревали до нужной температуры, контролируя pH. Навеску брушита, полученного по реакции 3.1, в количестве 10 г. добавляли в приготовленный буферный раствор и выдерживали заданное время при постоянном перемешивании. Через час полученный продукт промывали дистиллированной водой, фильтровали с помощью Бюхнера и сушили в сушильном шкафу при температуре 60°C в течение 24 часов.

2.1.3 Синтез «гидролизованного» ОКФ

Октакальциевый фосфат, полученный по реакции 3.2. вносили в ацетатный буферный раствор с pH=6,5, предварительно нагретый до 70°C. Время синтеза составляло 1, 3, 6 часов. По прошествии этого времени полученный продукт промывали дистиллированной водой, затем фильтровали на воронке Бюхнера и сушили в сушильном шкафу при температуре 60°C в течение 24 часов.

Перед проведением гидролиза была дана оценка стабильности чистого незамещенного ОКФ, полученного по реакции 3.2., в буферном растворе (pH=5,5-5,75, 60°C). ОКФ выдерживали в течение нескольких суток, пробы отбирались через 3, 12, 24 и 72 часа.

2.1.4 Термолиз порошков ОКФ и з-ОКФ

Термическое разложение порошков чистого и замещенного ОКФ проводили в диапазоне температур 200-700°C. Порошки перетирали через сито с размером ячеек 400 мкм, затем помещали в тигель и вносили в печь, предварительно разогретую до заданной температуры обработки. Термолиз проводился в течение 2 часов. Порошки были охарактеризованы различными методами исследования и использованы для дальнейших экспериментов.

2.1.5 Получение порошков для приготовления керамики из смеси ТКФ и ПФК и ТКФ и ГА (контрольные образцы)

Смесь β-ТКФ и β-ПФК в соотношении 2:1, а также смесь β-ТКФ и ГА соотношении 2:0,2 получали с целью сравнить свойства полученной из нее керамики с керамикой, полученной из продуктов термолиза ОКФ.

2.1.5.1 Получение пирофосфата кальция термическим разложением брусита

Для получения пирофосфата брусит, полученный по реакции (2.1), перемещали в тигель и отжигали в муфельной печи при 600°C в течение 5 часов:



Пробы полученного пирофосфата отбирались на проведение рентгенофазового анализа.

2.1.5.2 Получение β-трехкальциевого фосфата

Получение трикальциевого фосфата осуществляли твердофазным методом по реакции (2.6):



Для этого навески исходных веществ (CaCO_3 (х.ч.) и $\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$, полученного по реакции (2.5) помещали в барабан из стабилизированного оксида циркония шаровой мельницы планетарного типа Pulverisette (фирма Fritsch, Германия) с набором шаров для помола из корунда ($\alpha\text{-Al}_2\text{O}_3$). Масса шаров составляла ≈ 50 г, масса порошковой смеси исходных веществ – 10 г для обеспечения эффективности помола и смешения реагентов, помол проводили с использованием ацетона в качестве жидкой среды в течение 5 минут на средней скорости вращения. После этого барабаны открывали и помещали в сушильный шкаф на 30 минут для испарения ацетона. Сухую смесь протирали через полиэфирное сито Saatilene HiTech™ с размером ячеек ~ 200 мкм. Затем основную массу засыпали в алундовый тигель и проводили отжиги при температуре 900°C в течение 14 в муфельной печи Истра

(Россия). Полученный в ходе отжига порошок перетирали в агатовой ступке и проводили рентгенофазовый анализ.

2.1.5.3 Получение механической смеси β -ТКФ/ β -ПФК

Полученные по реакциям (2.5 и 2.6) порошки β -Ca₂P₂O₇ и β -Ca₃(PO₄)₂ в соотношении 1:2 смешали помолом в планетарной мельнице. В качестве среды помола был выбран ацетон (х.ч.). Помол осуществляли в той же мельнице планетарного типа, которую использовали для смешения исходных реагентов. Смесь после помола оставляли сохнуть для удаления ацетона. Высушенный порошок протирали через сито с размером ячеек ~200 мкм.

2.1.5.4 Получение механической смеси β -ТКФ/ГА

Полученный по реакции 2.6 порошок β -Ca₃(PO₄)₂ смешали помолом в планетарной мельнице с порошком синтетического гидроксиапатита Ca₁₀(PO₄)₆(OH)₂ (ч.д.а.) в соотношении 2:0,2. В качестве среды помола использовался ацетон (х.ч.). Помол осуществляли в мельнице планетарного типа Pulverisette (фирма Fritsch, Германия) с набором шаров для помола из корунда (α -Al₂O₃). Смесь после помола оставляли сохнуть для удаления ацетона. Высушенный порошок протирали через сито с размером ячеек ~200 мкм.

Порошки, полученные термолизом ОКФ при 450, 600 и 700°C, з-ОКФ при температурах 450 и 600 °C, а также смесь порошков β -Ca₂P₂O₇ + β -Ca₃(PO₄)₂ в соотношении 1:2 и β -Ca₃(PO₄)₂ + Ca₁₀(PO₄)₆(OH)₂ в соотношении 2:0,2 использовали для дальнейшего приготовления керамики.

2.1.6 Подготовка порошков

Порошки, полученные термолизом ОКФ и з-ОКФ при температурах, выбранные на основе анализа экспериментальных данных, использовались для дальнейшего получения плотных образцов керамики следующих составов: β -ТКФ/ β -ПФК и β -ТКФ/ГА. Отобранные порошки дезагрегировали в планетарной мельнице в течение 5 минут в ацетоне (х.ч.), (соотношение порошок:ацетон:шары=1:1:3), оставляли сохнуть до полного высыхания ацетона, а затем перетирали через сито размером ячеек 400 мкм.

2.1.7 Получение керамики

2.1.7.1 Плотная керамика

Порошки, полученные термолизом ОКФ и з-ОКФ при температурах, выбранных на основе анализа экспериментальных данных, использовались для дальнейшего получения плотных образцов керамики следующих составов: β -ТКФ/ β -ПФК и β -ТКФ/ГА. Для

облегчения процессов компактирования была использована пластифицирующая добавка (пластификатор) в. В порошок вводили парафин (х.ч.), растворенный в тетрахлориде углерода CCl_4 (ч.д.а), в соотношении 10% по массе порошка, полученную пасту тщательно перемешивали и сушили под тягой в течение 60 минут. Затем высушенный порошок просеивали через сито с размером ячейки 400 мкм. Эта процедура облегчала процесс прессования и уменьшала вероятность образования трещин и «перепрессовки» во время компактирования.

Порошки прессовали в виде таблеток массой ≈ 0.2 г и балок $4,5 \times 0,5 \times 0,5$ (для механических испытаний). Компактирование проводилось в одноосном режиме на ручном прессе типа Carver C при давлении ~ 200 -600 МПа. Полученные компакты отжигали при температурах 1000, 1050 и 1100°C в течение 3, 6 и 9 часов при скорости нагрева 5°C/мин, образцы охлаждали с печью. С целью удаления пластификатора проводили выдержку при температуре 250°C в течение 2 часов.

2.1.7.2 Пористая керамика, полученная методом реплик

Пенополиуретановая губка (ППУ), размер пор которой составлял несколько сотен микрон, использовалась для получения макропористой керамики из термолизованного ОКФ. Порошок наносили на губку в виде водной суспензии с соотношением вода:порошок=5:1 по массе. Чтобы улучшить адгезию порошка, в суспензию вносили поливиниловый спирт в соотношении 1 мл на 100 г порошка. Губку пропитывали в суспензии, затем удаляли излишек порошка (отжим) и сушили при температуре 25°C в течение 24 часов. Обжиг проводили при 1100°C в течение 3 часов, с нагревом 1°C/мин для удаления ППУ каркаса.

2.1.7.3 Пористая керамика, полученная методом выгорающих добавок

Для создания системы пор в порошки термолизованного ОКФ вводили полистирольные шарики размером 500 мкм. Порошки смешивались с шариками в соотношении 80:20%, 50:50% и 40:60% по объему. В порошки предварительно (в ряде экспериментов) вводили пластификатор – парафин, растворенный в тетрахлориде углерода, по методике, описанной ранее. Полученную массу прессовали в таблетки диаметром 8 мм, высотой 2 мм одноосным прессованием при давлении 100-200 МПа. Полученная смесь использовалась для одноосного одностороннего прессования в таблетки (диаметр – 8 мм, высота – 2 мм, давление – 100-200 МПа). В ряде экспериментов в ходе прессования в пресс-форму добавляли ацетон, который играл роль растворителя полистирола и способствовал слипанию шаров для последующего создания сети разветвленных пор. Обжиг проводили при

1100°C в течение 3 и 6 часов. Для удаления полистирольных шариков проводился плавный нагрев со скоростью 2°C/мин и выдержка при 400°C в течение 2 часов.

2.1.7.4 Пористая керамика, полученная методом шликерного литья

Полимерные формы, которые впоследствии заполнялись шликером, создавались при помощи термоэкструзионного принтера ZMorph (ZMorph 3d, Польша) на основе термопластичных полимеров: акрилонитрилбутадиенстирола (АБС) и полилактида (ПЛА). Модели форм разрабатывались в программе SolidWorks и представляли собой структуры Кельвина с количеством пор около 30% по объему. Формы печатались в виде пористых цилиндров с диаметром 12 мм и высотой 6 мм. Размер экструзионной фильеры составлял 300-400 мкм, а разрешение печати – 150 мкм. Температура экструзии варьировалась от 200°C для ПЛА до 240°C для АБС. Для улучшения адгезии АБС к операционному столику подбирались температура столика от 60 до 120°C, а также наносимое на него вещество – раствор АБС или поливинилацетат ПВА.

Шликеры для заполнения форм готовили на водной и на парафиновой основе. В первом случае шликеры представляли собой концентрированную водную суспензию порошков с соотношением вода:порошок= 5:1. Для облегчения диспергирования в суспензию вводили полиметакрилат аммония (Darvan C-N, 25% раствор, $\rho=1,11$ г/см³, соотношение дисперсант:порошок=1:100). В ряде экспериментов для улучшения заполнения форм в порошки вводили не воду, а жидкий парафин Paraffin-Wax, температура плавления которого $T_{пл.}=50-52^\circ\text{C}$. Порошок вводили в парафин с соотношением 1:6, в полученную пасту добавляли дисперсант ВУК W 969, затем тщательно перемешивали шпателем.

Полученные шликеры заливали в пресс-формы, в которых располагали напечатанные пластиковые формы, и медленно продавливали через форму. В случае шликеров, приготовленных на парафине прессование проводили при температуре 60°C. Полученные полуфабрикаты высушивали при 25°C в течение 24 часов, а затем проводили обжиг при температуре 1100°C с выдержкой 3-6 часов. Для серии экспериментов с литьем под давлением водный шликер вводили в тефлоновую ячейку при повышенном давлении азота (около 4 атм). Режим термообработки полученного полуфабриката оставляли неизменным.

2.2 Методы исследования образцов

2.2.1 Исследование условий синтеза порошков ОКФ

Для изучения области существования фосфатов кальция в системе α -ТКФ-ОКФ-брушит [13] проводили титриметрические измерения на автоматическом титраторе Titration

Excellence T-50 (Mettler-Toledo). Измерения проводили в режиме рН-титрования, где навеску 0,3 г α -ТКФ помещали в 50 мл деионизированной воды, или в режиме рН-статирования, для чего навеску растворяли в 50 мл растворе азотной или янтарной кислот при заданном рН. Кислоты добавляли со скоростью от 1 мкл/мин до 1 мл/мин. Исследования проводили в температурном интервале от 38°C до 60°C. Эксперимент проводили в двустенном стакане при постоянной температуре, которая поддерживалась с помощью термостата.

Границу превращения ОКФ в брусит и з-ОКФ в брусит определяли с помощью полученных кривых рН-титрования и программного обеспечения Hydra-Medusa. Аналогичные результаты были получены в программе MINTEQ v.3.1. Время синтеза ОКФ и з-ОКФ оценивали по результатам экспериментов по рН-статированию α -ТКФ азотной и янтарной кислотами при различных рН.

2.2.2 Рентгенографические исследования

Рентгенофазовый анализ (РФА) проводили по рентгенограммам, полученным с помощью дифрактометра Rigaku D/Max-2500 с вращающимся анодом (Япония). Съёмку проводили в геометрии Брегга-Брентано в режиме на отражение, используя $\text{Cu K}_{\text{ср}}$ излучение (ср. длина волны $\lambda=1.54183 \text{ \AA}$). Съёмку проводили в кварцевых кюветах без усредняющего вращения. Параметры съёмки: интервал углов от 2 до 60°, шаг по 2θ составил 0.02°, скорость регистрации спектров - 5°/мин. Качественный анализ полученных рентгенограмм проводили с помощью программы WinXPOW при использовании базы данных ICDD PDF-2.

Количественный анализ смесей проводился по методу Чанга с использованием корундовых чисел [131] и по методу градуировочных графиков [132].

Весовая доля по методу Чанга оценивалась по следующей формуле:

$$\omega_A = \frac{I_{iA} / (I/I_{\text{cor}}(A) \cdot I_{iA}^{\text{rel}})}{\sum_N I_{jN} / (I/I_{\text{cor}}(N) \cdot I_{jN}^{\text{rel}})} \quad (2.7)$$

где I_{iA} – измеренная интенсивность для i рефлекса фазы А, I_{jA}^{rel} – относительная интенсивность этого рефлекса в базе данных, $I/I_{\text{cor}}(A)$ – корундовое число для определяемой фазы А, I_{jN} , I_{jN}^{rel} , $I/I_{\text{cor}}(N)$ – соответствующие величины для всех компонентов исследуемой смеси (в том числе и А).

Погрешность измерения оценивалась исходя из того, что статистика счета квантов при определении интенсивности излучения подчиняется распределению Пуассона, т.е. погрешность измерения величины равна корню из этой величины.

Таблица 2.1 – Корундовые числа исследуемых фаз.

	Номер карточки в ICDD PDF-2	I/I _{cor}
ГА	73-1731	1,09
β-ТКФ	70-2065	1,25
β-ПФК	33-297	0,78

Соотношение между фазами в смесях ГА и β-ТКФ также определялись по следующим формулам [62]:

$$R_1 = \frac{I_{\text{ГА}(2\ 1\ 1)}}{I_{\beta\text{-ТКФ}(0\ 2\ 10)}}, \quad R_2 = \frac{I_{\beta\text{-ТКФ}(0\ 2\ 10)}}{I_{\text{ГА}(2\ 1\ 0)}} \quad (2.8)$$

$$R_1 \approx \frac{A_1 \cdot \omega\% \text{ГА}}{B_1 - \omega\% \text{ГА}}, \quad R_2 \approx \frac{A_2 \cdot \omega\% \beta\text{ТКФ}}{B_2 - \omega\% \beta\text{ТКФ}} \quad (2.9)$$

Table II. Fitting Parameters

Equation	$A_i \pm \Delta A_i^\dagger$	$B_i \pm \Delta B_i^\dagger$	Correlation coefficient
R_1 (Eq. (1))	0.93 ± 0.03	95.8 ± 1.2	0.9998
R_2 (Eq. (2))	5.45 ± 0.18	92.7 ± 0.5	0.9995

$^\dagger \pm \Delta$ is standard deviation, calculated from the analysis of variance.

Рисунок 2.1 – Параметры определения между фазами ГАП и β-ТКФ в смеси [62]

2.2.3 Растровая электронная микроскопия (РЭМ)

Микроструктуру ОКФ, продуктов их термоллиза, а также керамических образцов проводили с помощью растрового электронного микроскопа с автоэмиссионным источником LEO SUPRA 50VP (Carl Zeiss, Германия) и двулучевого электронно-ионного микроскопа NVision 40 (Carl Zeiss, Германия). Изображения получали во вторичных электронах при увеличениях до 100000х.

Для исследования микроструктуры керамических материалов проводили шлифование и полировку на шлифовальной машине DAP-V/Pedemin (Struers, Дания), на заключительном этапе полировки использовалась суспензия оксида алюминия с размером частицами < 100 нм. Затем проводили термическое травление полированной поверхности при температуре на 100-150° ниже температуры спекания в течение 30 минут для проявления микроструктуры. На часть образцов напыляли проводящий слой золота или углерода (напылительные установки Univex300 – Leybold, Германия; Fine Coat - JEOL, Япония), часть изучали без дополнительного проводящего слоя, используя низкие ускоряющие напряжения электронной пушки (1-3 кВ).

2.2.4 Инфракрасная спектроскопия (ИК)

ИК-спектры поглощения образцов записывали с помощью спектрометра Vertex 70, (Bruker, Германия) в диапазоне $400-4000\text{ см}^{-1}$, шаг сканирования 2 см^{-1} . Для проведения анализа образцы в порошковой форме смешивали с бромистым калием в соотношении 1 мг порошка на 150 мг KBr, а затем прессовали в виде таблеток диаметром 13 мм. Анализ спектров проводили на основании литературных и справочных данных.

2.2.5 Просвечивающая электронная микроскопия (ПЭМ)

Исследования образцов проводили на аналитическом просвечивающем электронном микроскопе Libra 200MC (Carl Zeiss, Германия). Для исследований в просвечивающем режиме образцы в виде суспензии (0,05 г порошка в 10-15 мл абсолютированного этилового спирта) наносили на медно-углеродную сетку. Изображения получали в режиме светлого поля. Для определения кристаллической структуры использовали метод дифракции с выделенной области. Ускоряющее напряжение электронной пушки составляло 200 кВ.

2.2.6 Термогравиметрический (ТГ) и дифференциальный термический анализ (ДТА)

ТГ и ДТА проводились на термоанализаторе Perkin Elmer Pyris (Perkin Elmer, США) и STA 409 PC Luxx (Netzsch, Германия). Скорость нагрева составляла 2,5, 5 и $10\text{ }^{\circ}/\text{мин}$, интервал температур $40^{\circ} - 1300^{\circ}\text{C}$. Измерения проводили как в воздушной атмосфере, так и в атмосфере аргона. Состав отходящих газов изучали с помощью квадрупольного масс-спектрометра Aëolos QMS 403 C (Netzsch, Германия) с нагревом капиллярной системы входного отверстия. Масса образца для анализа составляла около 10 мг.

2.2.7 Измерения насыпной плотности порошков и определение оптимального давления прессования

Для определения насыпной плотности порошков для приготовления керамики измеряли массу порошка, занимающего объем $1,5\text{ см}^3$.

Определение оптимального давления прессования для получения максимально плотных прессовок проводили при помощи построения истинных кривых прессования (графическая зависимость между давлением прессования и плотностью образца). Перемещение пуансона (Δl) при прессовании регистрировали с помощью часового индикатора, относительную плотность прессовки рассчитывали по формуле:

$$\rho_{\text{отн}} = \frac{m}{\rho_{\text{теор}} \cdot \pi \cdot r^2 \cdot (h_{\text{нач}} - \Delta l)} \cdot 100\% , \quad (2.10)$$

где m – масса навески, взятой для прессования, $h_{\text{нач}}$ – начальное положение пуансона при прессовании, $\rho_{\text{теор.}} = 3,1 \text{ г/см}^3$ – средняя теоретическая плотность фосфатов кальция, r – радиус пуансона в сантиметрах.

Затем строили зависимости $\rho_{\text{отн}}=f(p)$, по виду которых судили об оптимальном давлении прессования.

2.2.8 Измерения плотности и усадки

Для расчета геометрической и относительной плотности прессовок и образцов после обжига измерялись масса (с точностью до 10^{-4} г) и линейные размеры (с точностью до 10 мкм, микрометр). Плотность измерялась по формулам:

$$\rho = \frac{m}{\pi \cdot r^2 \cdot h} , \quad (2.11)$$

где m – масса образца в граммах, r и h – радиус и высота образца в сантиметрах.

$$\rho_{\text{отн}} = \frac{\rho}{\rho_{\text{теор}}} \cdot 100\% , \quad (2.12)$$

$\rho_{\text{теор.}} = 3,1 \text{ г/см}^3$ – средняя теоретическая плотность фосфатов кальция. Относительная ошибка измерения оценивалась сверху как сумме относительных ошибок измеряемых величин:

$$\varepsilon_{\rho} = (\Delta m / m + \Delta a / a + \Delta b / b + \Delta c / c) \times 100\% \quad (2.13)$$

2.2.9 Дилатометрические измерения

Измерение линейной усадки прессованных образцов проводили в политермическом режиме до $T = 1100^{\circ}\text{C}$ со скоростью нагрева $5^{\circ}/\text{мин}$ в горизонтальном дилатометре DIL 402 C (Netzsch, Германия). Обработка дилатометрических данных проводилась с помощью программ ProteusAnalysis и Origin8pro.

2.2.10 Рентгеноспектральный микроанализ (РСМА)

Для оценки однородности распределения фаз в керамических образцах проводили рентгеноспектральный микроанализ при помощи электронно-ионного микроскопа NVision 40 (Carl Zeiss, Германия), снабженном системой энергодисперсионного микроанализа INCA

Energy+ (Oxford Instruments, Великобритания), а также при помощи электронного микроскопа Leo SUPRA0VP, оснащенного системой энергодисперсионного микроанализа INCA Energy 300 (Oxford Instruments, Великобритания).

Образцы предварительно подвергали шлифовке, а также напыляли на них проводящий слой углерода (напылительная установка Univex300 – Leybold, Германия). Определение состава и картирование по Са и Р проводилось как для больших участков поверхности, размером 50x50 мкм, так и более локально – с областей размером 10 x10 мкм. Ускоряющее напряжение варьировали в диапазоне от 7 до 30 кВ.

2.2.11 Атомно-силовая микроскопия

Оценку шероховатости поверхности таблеток проводили методом атомно-силовой микроскопии на приборе NT-MDT NTEGRA Aura в полуконтактном режиме. Применялись алмазные кантилеверы фирмы Micromasch с острием не более 20 нм. Полученные данные обрабатывались с помощью программ «Nova» и «Gwyddion»

2.2.12 Механические испытания

Для механических испытаний прочности на изгиб были приготовлены образцы в виде балок 2×0,4×0,5 см. Балки спекали при 1100°C, время спекания 3 часа. Для оценки воспроизводимости значений прочности испытывали не менее 5 образцов. Измерения проводились на установке “Instron” методом трехточечного изгиба с жесткой системой нагружения при скоростях деформирования от 0,02 до 20 мм/мин. Образец устанавливали на двух опорах пресса, нагрузку прикладывали в середине и равномерно распределяли по ширине. Прочность рассчитывали по формуле:

$$R_{изг} = \frac{3Pl}{2bh^2}, \quad (3.13)$$

где P — нагрузка, установленная при испытании образца, Н; l — расстояние между осями опор (мм); b — ширина образца (мм); h — высота образца посередине (мм).

2.2.13 Биомиметическое тестирование in vitro

Исследование биоактивности материалов проводили с использованием раствора, моделирующего ионный состав межтканевой жидкости человеческого организма (SBF): pH = 7.4 (TRIS-буфер), 142 mM Na⁺, 5 mM K⁺, 1.5 mM Mg²⁺, 2.5 mM Ca²⁺, 147.8 mM Cl⁻, 27 mM HCO³⁻, 1 mM HPO₄²⁻, SO₄²⁻. Образцы массой 0,1 г помещали в 10 мл раствора SBF на 7 суток при 37 °C. Раствор обновляли раз в сутки. Осаждение апатита из модельного раствора на

поверхность компактного образца анализировали методом растровой электронной микроскопии.

2.2.14 Исследование адгезии и роста клеток на поверхности остеопластических материалов

Образцы керамики были стерилизованы в сухожаровом шкафу (180°C, 1 час). Для проведения данного испытания образцы материалов были помещены в лунки 24-луночного планшета для культивирования клеток (площадь лунки 1,9 см²).

Исследования проводили с использованием первичной культуры фибробластов мыши, полученных из кожно-мышечной ткани 13 дневных эмбрионов мышей линии C57BL/6-Tg(ACt^βEGFP)1Osb/J. Культура клеток на 6 пассаже была использована для тестирования материалов. Клетки высевали на поверхности образцов с плотностью 59 тыс./см² и культивировали в течение суток при температуре 37°C в атмосфере 5% CO₂ в среде ДМЕМ/F12 (1:1) с добавлением 5% эмбриональной телячьей сыворотки (ЭТС) и 100Ед/мл пенициллин/стрептомицина. Оценку жизнеспособности клеток, культивируемых на поверхности исследуемых материалов, проводили на микроскопе Axiovert 200 (Цейсс, Германия). Для проведения анализа использовали метод флуоресцентного окрашивания клеток красителями SYTO 9 (окрашивает все клетки в зеленый цвет) и иодидом пропидия (окрашивает в красный цвет ядра погибших клеток).

Для исследования морфологии клеток, культивируемых на поверхности субстратов, после завершения процесса культивирования образцы промывали 0,1 М фосфатным буфером, рН 7,4 и фиксировали 2,5% раствором глутарового диальдегида в фосфатном буфере при комнатной температуре в течение 2 часов. После завершения процесса фиксации образцы промывали в фосфатном буфере и проводили дегидратацию материала при 4°C два раза по 5 минут в 50%, 75%, 80%, 90% и абсолютном этаноле. После удаления этанола образцы дважды помещали на 30 минут в гексаметилдисилазан (HMDS), после чего высушивали на воздухе.

2.2.15 Исследование резорбции керамики

Для исследований резорбции керамик β-ТКФ/ГА и β-ТКФ/β-ПФК проводили серию экспериментов по рН-статированию в лимонной кислоте при рН=5. Измельченные образцы исследуемой керамики (около 50 мг) подвергались растворению в кислоте в определенном

промежутке времени. О степени растворения делали вывод по количеству потраченной рН-статирование лимонной кислоты.

2.2.16 Ионметрия растворов

Наблюдение и контроль рН проводилось на многоканальном иономере Эконикс-Эксперт-001 (Россия), оснащенном комбинированным электродом для измерения рН. Калибровку электрода проводили с использованием приготовленных по специальным аналитическим методикам растворов с известными концентрациями определяемых ионов и стандартных буферных растворов с заданным рН.

Для проверки диаграммы областей существования фосфатов кальция и выбранных условий синтеза ОКФ проводились титриметрические измерения на автоматическом титраторе Titration Excellence T-50 (Mettler-Toledo). Для этого навеску 0,3 г α -ТКФ растворяли в 50 мл деионизированной воды (рН-титрование) или в 50 мл растворе азотной или янтарной кислот при заданном рН (рН-статирование). Скорость добавления кислот варьировалась от 1 мкл/мин до 1 мл/мин. Температура исследований варьировалась от 38°C до 60°C (интервал - 5°C) и поддерживалась постоянной с помощью термостата и двухстенного стакана, в котором и происходил эксперимент. По кривым рН-титрования с опорой на теоретические кривые, полученные с помощью программного обеспечения Hydra-Medusa, определялась граница превращения ОКФ в брушит и з-ОКФ в брушит. Аналогичные результаты, но при различных температурах (25, 40, 50, 60°C) были получены в программе MINTEQ v.3.1. Из экспериментов по рН-статированию α -ТКФ азотной и янтарной кислотами при рН 5,5, 5,7 и 6 оценивалось время синтеза ОКФ и з-ОКФ.

Скорость растворения керамики β -ТКФ/ГА и β -ТКФ/ β -ПФК оценивалась из экспериментов по рН-статированию керамических гранул размером от 100 до 500 мкм в лимонной кислоте при рН 5. Для этого бралось 50 мг измельченных гранул исследуемой керамики, которые подвергались дальнейшему растворению. Степень растворения оценивалась исходя из количества потраченной на рН-статирование лимонной кислоты за определенный промежуток времени.

3 Результаты и их обсуждение

3.1 Синтез ОКФ

3.1.1 Условия синтеза слоистых фосфатов кальция

Октакальциевый фосфат является метастабильной фазой, существующей и образующейся в узком интервале рН и температуры. При выборе условий синтеза ОКФ опирались на модифицированную диаграмму Монмы [41] (рис. 3.1), обобщающую результаты синтезов ОКФ гидролизом брушита и α -ТКФ.

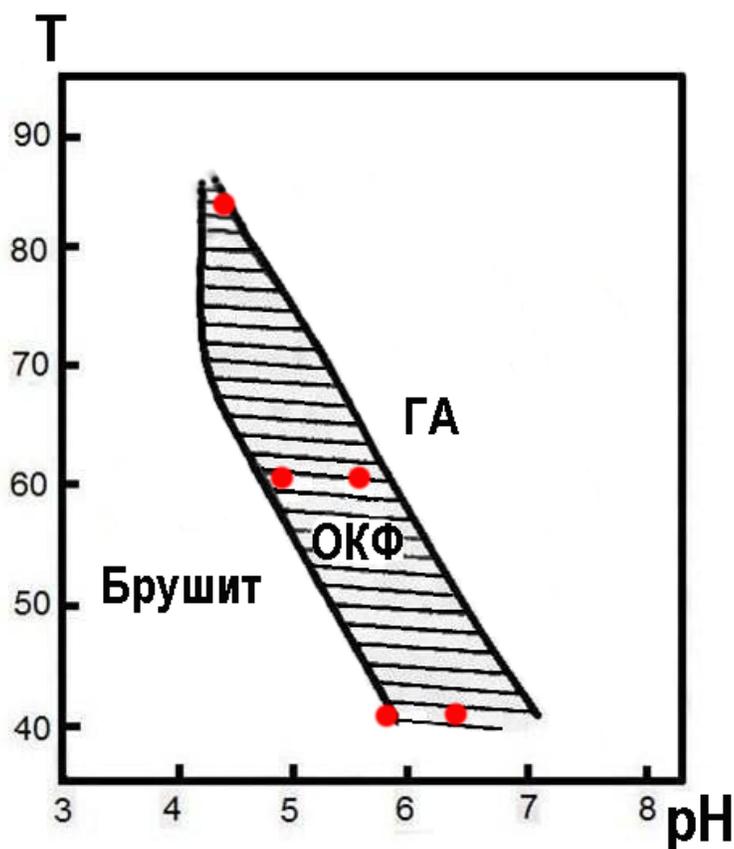


Рисунок 3.1 – рН-Т диаграмма областей существования октакальциевого фосфата по данным [41] с принятыми в настоящей работе условиями синтеза

В силу кинетического характера данной диаграммы условия образования чистого ОКФ в настоящей работе отличались от представленных в [41], в частности, положение границы брушит/ОКФ. Ситуация усложняется в случае замещенных ОКФ вследствие наличия остатков дикарбоновых кислот в среде синтеза и возможной конкуренции между вероятными продуктами реакции (ОКФ, β -ОКФ, дикарбоксилатами кальция). Для уточнения рН-Т

условий образования ОКФ в синтезах и понимания возможности перенесения этих результатов на синтезы замещенных ОКФ проводились два типа экспериментов по титрованию: рН-титрование – титрование путем непрерывного добавления титранта с постоянной скоростью и регистрацией рН раствора с осадком и рН-статирование – поддержание постоянного уровня рН при раствора с осадком при образовании ОКФ. Расчетные кривые ионных равновесий и изменения рН при добавлении кислоты к раствору, содержащему Ca^{2+} и PO_4^{3-} в соотношении $[\text{Ca}^{2+}]/[\text{PO}_4^{3-}]=1.5$, были сопоставлены с экспериментальными кривыми, полученным в ходе титрования в условиях непрерывного добавления титранта (рис. 3.2).

На теоретической кривой титрования (рис 3.2. б), рассчитанной исходя из известных констант ионных и гетерогенных равновесий в предположении, что кристаллизоваться в данных условиях могут лишь брушит $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ и ОКФ (рис.3.2. г), но не обладающий наименьшей растворимостью гидроксиапатит (в предположении возможности установления метастабильного равновесия брушит – ОКФ – раствор), видно три скачка рН. Участок, идущий горизонтально, при $\text{pH} \approx 6$ соответствует гетерогенной трехфазной системе: в растворе содержатся две твердые фазы – брушит и ОКФ (см.рис.3.2 г). Для понимания особенностей на кривой титрования полезно рассмотреть данное метастабильное равновесие с точки зрения правила фаз. Четырехкомпонентная система (Ca^{2+} - PO_4^{3-} - $\text{HNO}_3(\text{H}^+)$ - H_2O) при $p, T = \text{const}$, при постоянном соотношении концентраций, задающем $\text{Ca}/\text{P}=1.5$, находится в нонвариантном состоянии, поэтому для такой системы параметры состояния, в том числе и рН, остаются постоянными при незначительном изменении ее состава – добавлении кислоты. При дальнейшем добавлении кислоты, на следующей стадии, в системе присутствует две фазы – раствор и брушит, который начинает растворяться, далее оттитровывается комплекс $\text{CaH}_2\text{PO}_4^+$. В растворе накапливаются дигидрофосфатных анионы, и рН падает при добавлении кислоты (рис. 3.2 б, г).

На кривых, полученных экспериментально, эти стадии выглядят не столь отчетливо вследствие того, что процесс растворения и образования фосфатов кальция в условиях динамического титрования не может считаться равновесным. При титровании суспензии α -ТКФ азотной кислотой происходит падение рН из щелочной области (высокие значения рН вследствие гидролиза ортофосфатных анионов до гидрофосфатных), затем это падение замедляется (при $\text{pH}=7$) вследствие связывания H^+ , поступающих в раствор, при образовании ОКФ. Этот процесс продолжается до $\text{pH}=4,5$ (рис 3.2. а). Двухстадийный характер этого

процесса может иметь кинетическую природу, например, вследствие зародышеобразования новой фазы, а в целом слабое изменение рН на этой стадии (наклонный, а не горизонтальный участок, как на теоретической кривой, рис.3.2 б) вызвано нарушением невариантности, т.к. в системе помимо раствора находятся растворяющийся ТКФ, образующиеся ОКФ и брушит. При этом образование ОКФ и брушита идет медленнее поступления кислоты в раствор. Следовательно, для того, чтобы уточнить рН-границы области одновременного существования ОКФ и брушита, необходимо аппроксимировать линейной функцией вертикальные и горизонтальные участки кривых, по точке их пересечения определить рН, соответствующий границе перехода ОКФ-брушит. Построенная при этом область перехода ОКФ→брушит (рис. 3.2 в) немного смещена относительно аналогичной на диаграмме Монмы; но есть и качественное отличие: по нашим результатам однофазные области существования брушита (черные квадраты на рис. 3.2 в) и ОКФ (красные точки на рис.3.2 в) разделены двухфазной областью брушит-ОКФ. Последнее говорит о том, что уточняемая нами диаграмма не является равновесной фазовой диаграммой. На такой диаграмме в координатах интенсивных параметров поля соответствуют однофазным областям, а границы между этими полями – многофазным областям. С этой точки зрения диаграмма Монмы больше соответствует вышеприведенному описанию, однако расчетное положение границы ОКФ/брушит (рис.3.2, темно-синие треугольники) все же отклоняется от данных Монмы [42]. Это позволяет заключить, что подобные диаграммы в любом случае носят кинетический характер, и их необходимо корректировать в отношении конкретных методик и условий синтеза.

Расчетное положение границы сукцинатзамещенного з-ОКФ/брушит практически не отличается от таковой для чистого ОКФ/брушит. Это связано с тем, что константы гетерогенных равновесий для з-ОКФ достоверно неизвестны, и при расчете кривой титрования α -ТКФ янтарной кислотой в качестве возможных твердых фаз предполагались брушит и чистый ОКФ, и отличие от титрования α -ТКФ азотной кислотой состояло лишь в комплексообразовании ионов кальция сукцинатными анионами в растворе. Однако и экспериментальные данные по положению этих границ отличаются незначительно. Так, граница з-ОКФ/брушит сдвинута относительно границы ОКФ/брушит на 0.5 ед. рН в кислую область. Эти различия могут быть поняты исходя из того, что сукцинат-ион более слабое основание, чем гидрофосфатный анион, но, по-видимому, определяющее значение может иметь более медленная кинетика образования з-ОКФ по сравнению с чистым ОКФ.

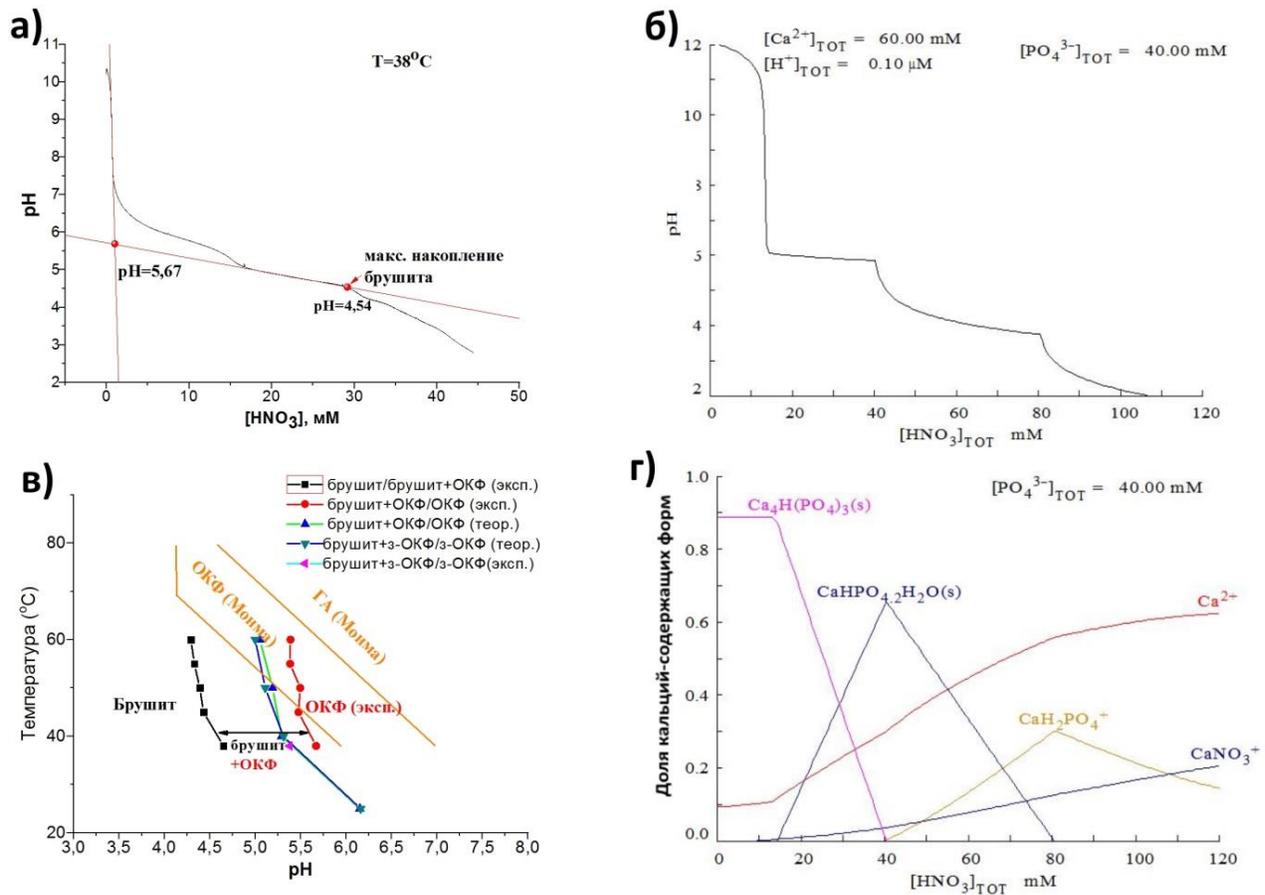


Рисунок 3.2 – а) экспериментальная кривая рН-титрования α -ТКФ (в количестве, соответствующем $[Ca^{2+}] = 60 \text{ mM}$) $0,1 \text{ M HNO}_3$, $T = 38^\circ\text{C}$; б) расчетная кривая рН-титрования, построенная с помощью программы Hydra-Medusa ($T = 25^\circ\text{C}$); в) диаграмма областей существования ОКФ-брушита: желтые линии – границы диаграммы Монмы, красная линия – граница брушит+ОКФ/ОКФ по результатам рН-титрования, черная линия – границы брушит/брушит+ОКФ по результатам рН-титрования; зеленая и синяя линии – границы брушит/ОКФ и брушит/ $\frac{1}{3}$ ОКФ, соответственно, по результатам расчета кривых титрования α -ТКФ азотной и янтарной кислотой, соответственно, в программе Visual MINTEQ 3.1; г) расчетная диаграмма зависимости доли кальций-содержащих форм в растворе от концентрации добавляемой азотной кислоты (Hydra-Medusa).

Определение границы ОКФ/ГА невозможно при титровании суспензии ГА, т.к. ГА является термодинамически стабильной фазой в отличие от ОКФ, поэтому при титровании ГА происходит его растворение до Ca^{2+} . В случае же титрования ОКФ и брушита растворами

щелочей, особенностей, связанных с выделением из раствора ГА, не наблюдается, и определить особые точки не представляется возможным. Фаза ОКФ, занимая в координатах рН-Т практически ту же область, что и ГА, не может находиться в равновесии с последним, в отличие, например, от брусита. Поэтому был сделан вывод о том, что положение границы ОКФ/ГА зависит от условий проведения эксперимента и предыстории ОКФ (в частности, наличии на его поверхности зародышей ГА), следовательно, целесообразно проводить синтез ОКФ, подбирая значения температуры и рН, ориентируясь по границе брусит/ОКФ (правый край полосы брусит+ОКФ - красная линия на рис.3.2 в).

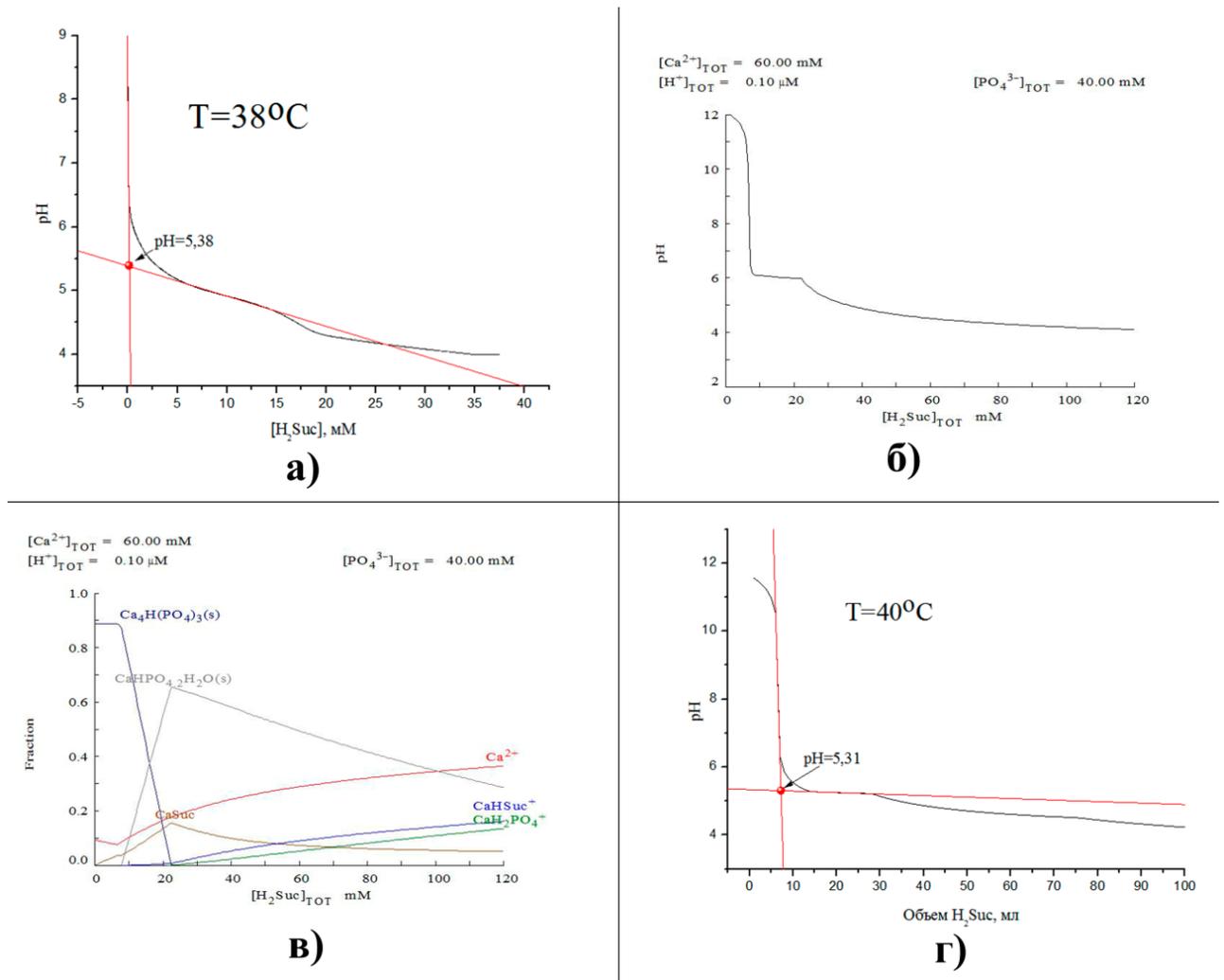


Рисунок 3.3 – а) Экспериментальная кривая рН-титрования α -ТКФ в количестве $[\text{Ca}^{2+}]=60 \text{ mM}$ раствором $0,1 \text{ M}$ янтарной кислоты при температуре $T=38^{\circ}\text{C}$; б) расчетная кривая зависимости количества кальций-содержащих форм в растворе от концентрации добавляемой янтарной кислоты, построенная при помощи программы Hydra-Medusa; в) расчетная кривая рН-титрования, построенная при помощи программы Hydra-Medusa

($T=25^{\circ}\text{C}$); г) расчетная кривая рН-титрования, построенная при помощи программы Visual MINTEQ v.3.1 ($T=45^{\circ}\text{C}$).

рН-статирование. Время образования продукта з-ОКФ определяли при помощи экспериментов по титрованию α -ТКФ 0,1 М янтарной кислотой при постоянном $\text{pH}=5,5$ (режим рН-статирования). Окончание протекания реакции определялось по кривой, выходящей на плато, время составляло около 4-5 часов (рис. 3.4 а). Время полного перехода ТКФ в з-ОКФ определяется по зависимости рН от времени эксперимента (рис. 3.4 б). Янтарная кислота перестает связываться и начинает поступать в раствор, рН начинает снижаться. Это происходит примерно через 500 минут от времени начала синтеза. Однако, уже примерно на времени синтеза 180 минут можно говорить о достаточно высоком проценте выхода продукта (более 85%). Так, для практического получения образцов было выбрано время синтеза равное 3 часам.

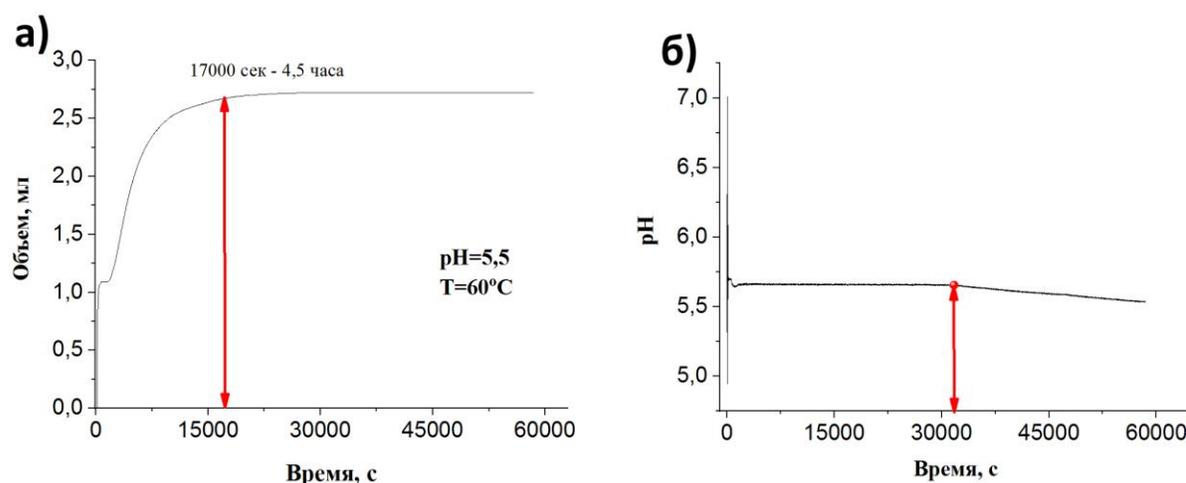


Рисунок 3.4 – рН-статирование α -ТКФ ($[\text{Ca}^{2+}]=60$ мМ): а) кинетическая кривая объема кислоты, затраченной на поддержание рН (пропорциональна накоплению продукта з-ОКФ) при титровании 0,1 М янтарной кислотой; б) точность поддержания значения $\text{pH}=5$ от времени титрования 0,1 М янтарной кислотой.

Эксперименты по рН-статированию α -ТКФ в 0,1 М азотной кислоте при постоянном $\text{pH}=5,5$ показали, что гидролиз с образованием незамещенного ОКФ заканчивается через 4 часа (рис. 3.5), что в несколько раз больше времени синтеза ОКФ гидролизом брусита в ацетатном буферном растворе (см.далее).

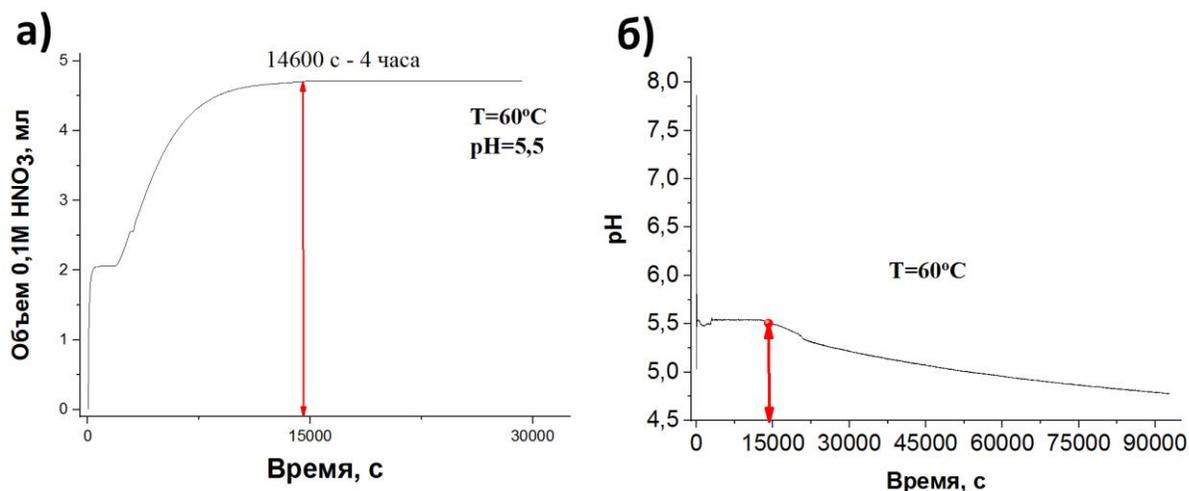


Рисунок 3.5 – pH-статирование α -ТКФ ($[Ca^{2+}] = 60$ мМ): а) титрование 0,1 М азотной кислотой; кинетическая кривая объема кислоты, затраченной на поддержание pH (пропорциональна накопления продукта ОКФ); б) кривая зависимости pH от времени pH-статирования при титровании 0,1 М азотной кислотой.

При выборе субстрата и буферного раствора при гидролизном синтезе ОКФ и з-ОКФ необходимо иметь в виду следующие соображения. В целом, брушит, как субстрат, предпочтительнее ТКФ, вследствие большей растворимости. Однако при синтезе сукцинатзамещенного з-ОКФ большое значение имеет и сродство конкурирующих за позицию в брушитном слое двухзарядных анионов к кальцию – сукцинатного аниона Suc^{2-} и гидрофосфат-иона. Это сродство, отражающее, фактически, жесткость аниона как льюисова основания с точки зрения теории жестких и мягких кислот и оснований, можно оценить, сопоставляя константы образования соответствующих ионных пар: $Ca^{2+} + HPO_4^{2-} \leftrightarrow CaHPO_4^0$ ($pK = -2.74$), $Ca^{2+} + Suc^{2-} \leftrightarrow CaSuc^0$ ($pK = -2.00$), т.е. кальций имеет большее сродство к гидрофосфат-иону. В этой связи синтез сукцинатзамещенного з-ОКФ (фазы с $Ca/P > 1$) гидролизом брушита (фазы с $Ca/P = 1$) в сукцинатном буфере выглядит малореалистично: вытеснение более слабым основанием избытка сильного основания. При гидролизе α -ТКФ ($Ca/P = 1.5$) в сукцинатном буфере до з-ОКФ (с $Ca/P < 1.5$) сукцинатному аниону необходимо лишь связать избыток кальция в сукцинатный комплекс, не конкурируя с гидрофосфат-ионом. Таким образом, существуют серьезные предпосылки выбора брушита в качестве субстрата для синтеза чистого ОКФ и α -ТКФ для синтеза сукцинатзамещенного з-ОКФ. Для дальнейшего уточнения и выбора метода синтеза различных ОКФ были проведены серии

экспериментов с использованием различных субстратов (брушит и α -ТКФ) и буферных растворов при различных рН и температурах.

3.1.2 Выбор метода синтеза незамещенного ОКФ

Максимальный выход целевого продукта при наименьшей продолжительности синтеза (1 час) отмечен в случае синтеза ОКФ гидролизом свежеприготовленного брушита в ацетатном буферном растворе при рН=5,75, температуре $T=60^{\circ}\text{C}$. Типичная рентгенограмма незамещенного ОКФ и его морфология представлены на рис. 3.6. Частицы порошка ОКФ характеризуются пластинчатой морфологией, лентообразные, вытянутые по направлению [001], иногда образуют сростки. Указанный метод синтеза отличается достаточной простотой, отсутствием постоянного контроля за рН (в отличие от метода *LeGeros* [81]), большим процентов выхода продукта за достаточно короткий срок.

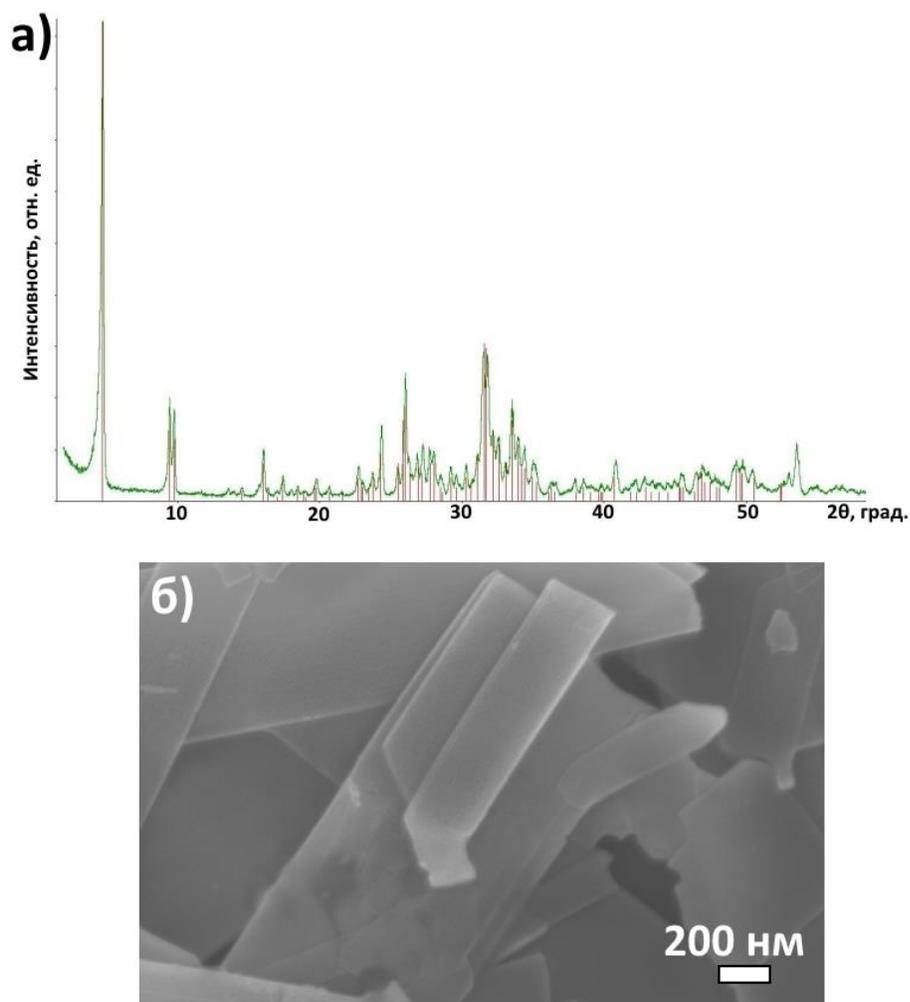


Рисунок 3.6 – Пример типичной рентгенограммы незамещенного ОКФ, полученного в ацетатном буфере при рН=5,75, $T=60^{\circ}\text{C}$ за 1 час. Штрих-диаграмма

соответствует карточке [79-423] базы ICDD PDF-2 (а); Изображение РЭМ морфологии ОКФ, синтезированного гидролизом брушита в ацетатном буферном растворе в течение часа при рН=5,75, температуре Т=60°С (б).

Условия, при которых проводили получение незамещенного октакальциевого фосфата, сведены в таблице 3.1.

Таблица 3.1 – Методы синтеза ОКФ.

Исходный реагент	Используемый буферный раствор	рН	Температура, °С	Время проведения гидролиза	Продукт
Брушит	Ацетатный	6,5	40	24 часа	ОКФ $d_{100} \approx 18.6 \text{ \AA}$, пластинчатые кристаллы с неровными краями, шириной 2–5 мкм, толщиной значительно меньше 1 мкм
	Ацетатный	5,75	60	40-60 минут	ОКФ, $d_{100} \approx 18.6 \text{ \AA}$, сферолитоподобные агломераты пластинчатых (лентовидных) кристаллов длиной в несколько десятков мкм, шириной в 5–6 мкм, толщиной менее 1 мкм
	Ацетатный	4,5	85	120 минут	ОКФ, $d_{100} \approx 18.6 \text{ \AA}$, сростки кристаллов призматической формы длиной несколько десятков мкм и толщиной 2–4 мкм, примесь ГА
	Ацетатный	5,75	40	24 часа	Брушит с незначительной примесью ОКФ

	Ацетатный	5,0	60	24 часа	Брушит с незначительной примесью ОКФ
	Фосфатный	5,75	60	24 часа	Брушит
α -ТКФ	Ацетатный	5,75	60	180-200 минут	ОКФ, пластинчатые кристаллы с неровными краями, шириной 5 мкм, толщиной 100-200 нм

3.1.3 Синтез з-ОКФ

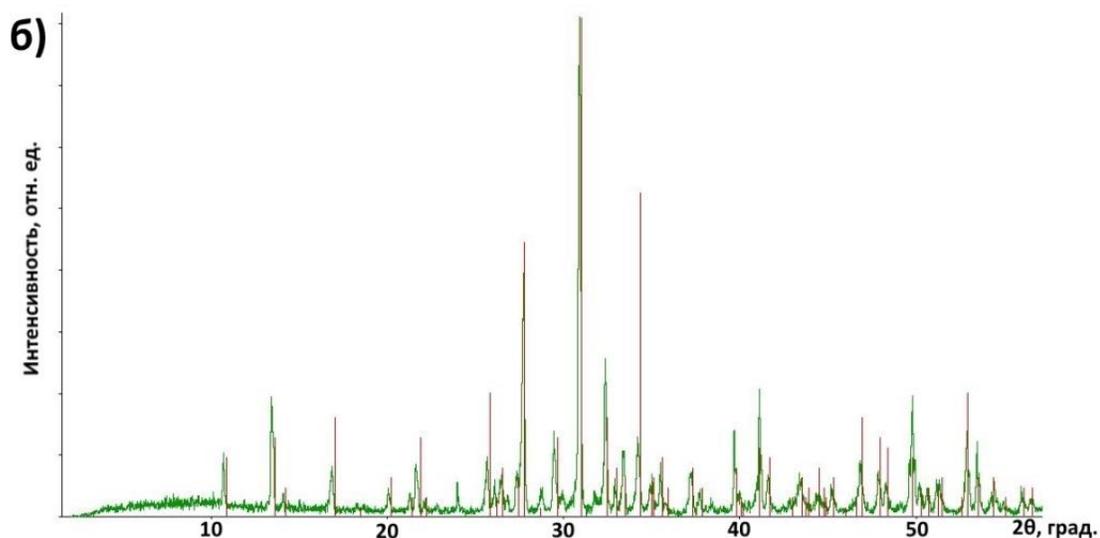
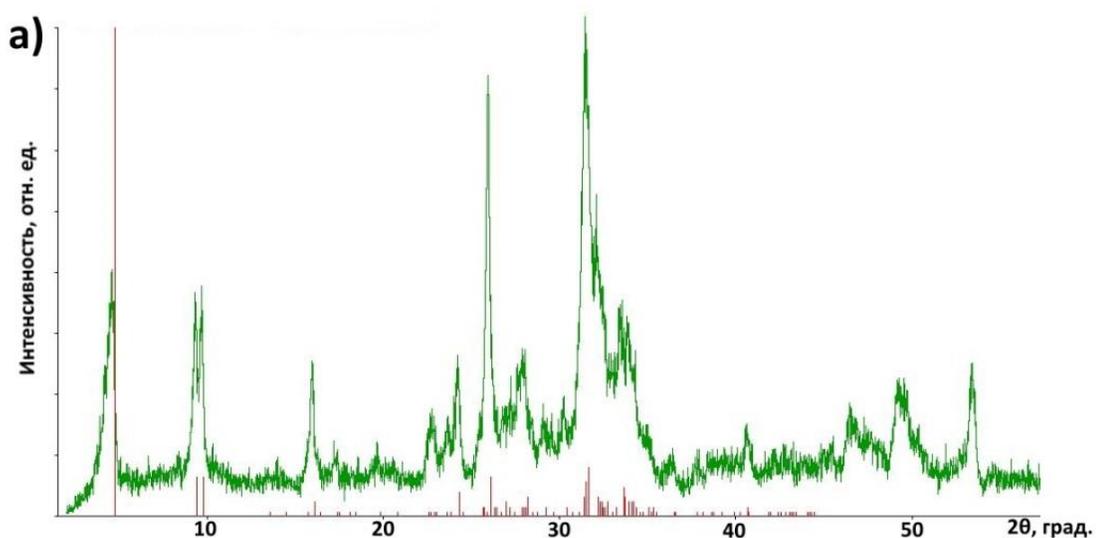
Как и при синтезе незамещенных ОКФ, при получении з-ОКФ в качестве прекурсоров использовались брушит и α -ТКФ. Замещенные ОКФ получаются путем обмена гидрофосфат-аниона в структуре ОКФ на остаток карбоновой кислоты, поэтому для проведения гидролиза использование ацетатного буфера является нецелесообразным, т.к. уксусная кислота одноосновна.

Условия синтеза выбирались на основании предыдущих исследований, а также литературных данных. Гидролиз α -ТКФ проводили в соответствии с данными, полученными в результате рН-статирования и титрования (см. раздел 3.1.1). Условия гидролиза брушита были выбраны по аналогии с таковыми для незамещенного ОКФ. В ряде экспериментов для того, чтобы обеспечить вхождение остатков дикарбоновых кислот в структуру ОКФ, время синтеза увеличивали до нескольких часов и даже суток. Условия проведенных экспериментов и получаемые при этом продукты описаны в таблице 3.2.

Рентгенофазовый анализ полученных образцов показал, что в случае гидролиза брушита конечным продуктом оказывается как ОКФ, так и з-ОКФ, в иногда можно наблюдать смесь этих продуктов (рис. 3.7). В случае гидролиза брушита в сукцинатном буферном растворе в ряде случаев образуется незамещенный ОКФ (рис. 3.7 а). β -ТКФ не гидролизует до ОКФ или з-ОКФ (рис. 3.7 б). Только гидролиз α -ТКФ в янтарном буфере приводит к образованию замещенного ОКФ, который можно описать формулой ОКФ $\text{Ca}_8(\text{HPO}_4)_{2-x}\text{Suc}_x(\text{PO}_4)_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, где $\text{Suc} = \text{OOC}(\text{CH}_2)_2\text{COO}^{2-}$. О произошедшей интеркаляции говорит характерный смещенный пик (100) в сторону меньших углов 2θ на рентгенограмме ОКФ, показывающий увеличение межплоскостных расстояний $d_{(100)}$ (от 18,64 до 21,96Å) в структуре и внедрению сукцинат-аниона в гидратированный слой ОКФ (рис. 3.7 в). Так, можно отметить, что роль фосфатного прекурсора не сводится только лишь к роли субстрата,

как предполагалось ранее. Возможно, различная растворимость использованных фосфатов задает начальную концентрацию гидрофосфата в равновесии, относительно которой сукцинат должен быть взят в необходимом количестве.

Внедрение цитрат-аниона гидролизом брушита не привело к образованию ОКФ, продуктом реакции оставался брушит даже по прошествии 3-х суток от начала синтеза. При гидролизе α -ТКФ в цитратном буферном растворе конечный продукт реакции представляет собой смесь ОКФ с меньшими межплоскостными расстояниями $d_{(100)}$ и не полностью прореагировавшего α -ТКФ (рис. 3.7 г), таким образом, замещения не происходит. Можно предположить, что внедрение цитрат-аниона в структуру ОКФ сопряжено с трудностями, возможно, это связано с размерами довольно крупного аниона лимонной кислоты.



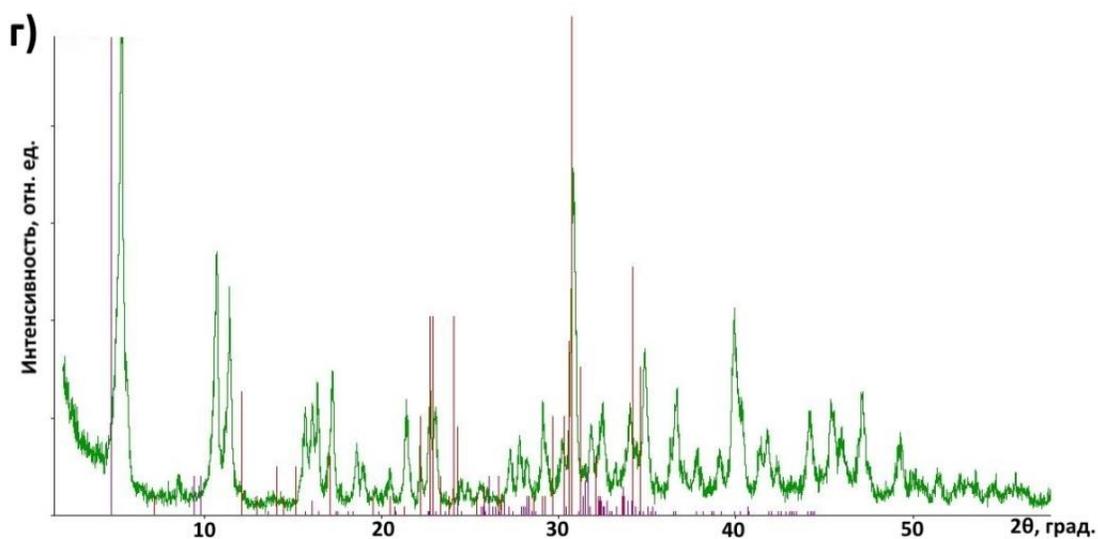
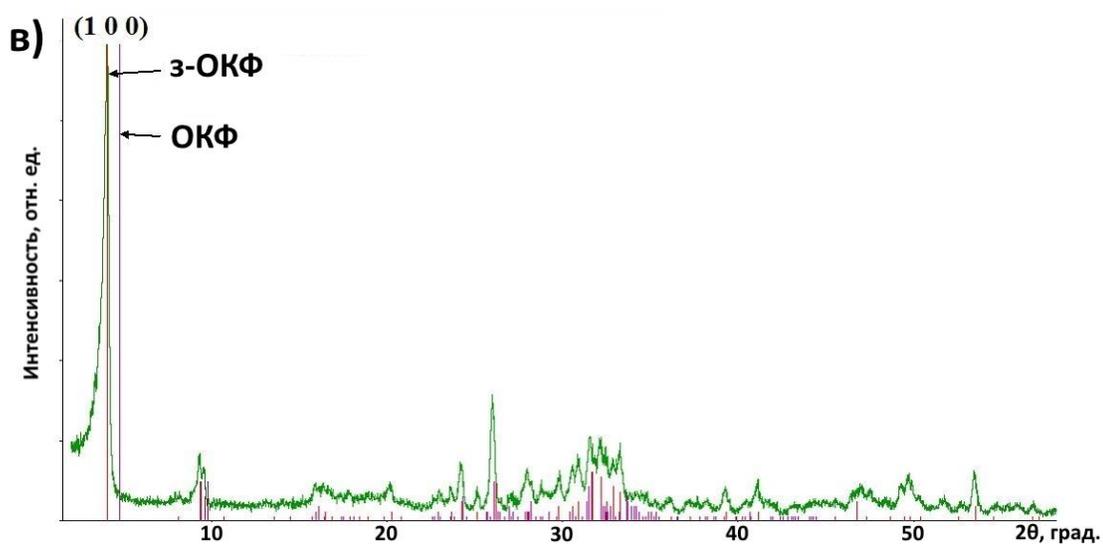


Рисунок 3.7 – Рентгенограммы полученных продуктов в результате гидролиза (штрих-диаграммы фаз из базы данных ICDD PDF-2): а) брушита, б) β -ТКФ, в) α -ТКФ - в сукцинатном буферном растворе; г) α -ТКФ в цитратном буферном растворе с нанесенными штрих-диаграммами фаз из базы данных ICDD PDF-2.

Морфология 3-ОКФ схожа с чистым ОКФ, полученный порошок представляет собой пластинчатые частицы, иногда образующие сростки (рис. 3.8).

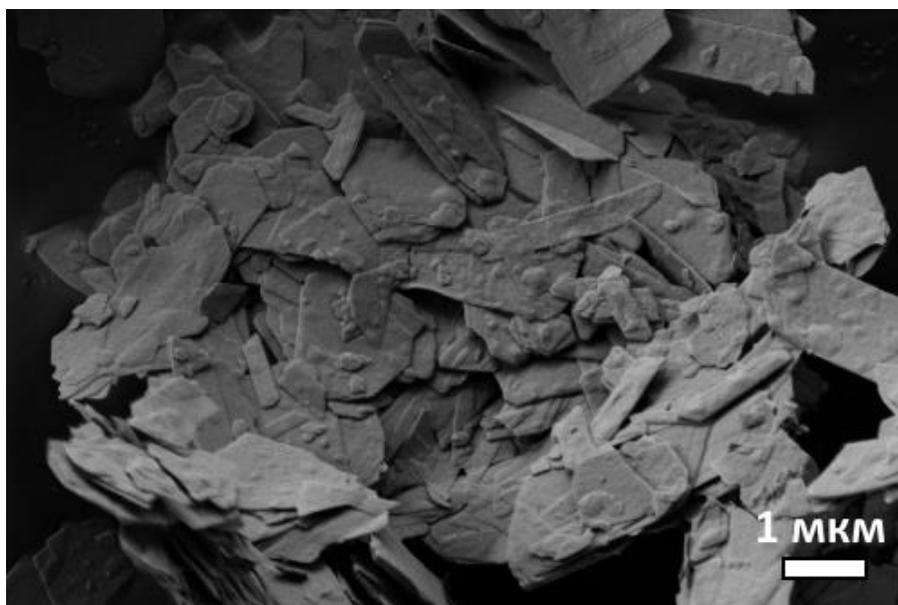


Рисунок 3.8 – Изображение РЭМ морфологии замещенного ОКФ.

Таблица 3.2 – Методы синтеза з-ОКФ

Исходный реагент	Используемый буферный раствор	pH	Температура, °C	Время проведения гидролиза	Продукт
Брушит	Сукцинатный	6	40	20 часов	з-ОКФ, в ряде случаев незамещенный ОКФ
	Сукцинатный	5,75	60	60 минут	з-ОКФ, в ряде случаев незамещенный ОКФ
	Цитратный	5,75	60	3 суток	Брушит
	Сукцинатно-ацетатный	5,75	60	60 минут	з-ОКФ с примесью незамещенного ОКФ
α -ТКФ	Сукцинатный	5,75	60	3 часа	з-ОКФ, $d_{100} \approx 21.9 \text{ \AA}$, пластинчатые (лентовидные) кристаллы длиной 5–10 мкм, шириной 2–5 мкм, толщиной значительно менее 1 мкм

	Сукцинатный	6	40	20 часов	з-ОКФ
	Цитратный	5,75	60	3 часа	Смесь ОКФ и α -ТКФ
	Цитратный	6	40	20 часов	Смесь ОКФ и α -ТКФ

Так, для дальнейшего получения з-ОКФ был выбран гидролиз α -ТКФ в янтарном буферном растворе рН=5,5-5,75 при 60°C в течение 3 часов.

3.1.4 Определение степени замещения в з-ОКФ

В формуле з-ОКФ $\text{Ca}_8(\text{HPO}_4)_{2-x}\text{Suc}_x(\text{PO}_4)_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ количество внедрившегося в структуру сукцинат-аниона обозначено как x , который потенциально может изменяться от 0 до 2. Управление условиями синтеза (рН, температура, концентрация сукцината в буферном растворе, вероятно, время реакции) может предположительно влиять на степень замещения: $x = f(\text{pH}, T, t, C_{\text{буф}})$. Для оценки предполагаемого влияния условий синтеза была осуществлена попытка реализации двухуровневого трехфакторного планирования эксперимента типа 2^3 (табл. 3.3) по интеркаляции сукцинат-аниона гидролизом α -ТКФ в янтарном буфере при различных рН, T и концентрации сукцината натрия ($C_{\text{буф}}$); при этом количество ТКФ, задающее общую концентрацию $\text{Ca}^{2+}=60$ мМ и время синтеза 2 часа были неизменными.

Таблица 3.3 – Факторный план 2^3 эксперимента по исследованию зависимости степени замещения x от условий синтеза

№ синтеза	1	2	3	4	5	6	7	8
рН	+(6)	-(5,5)	-	+	+	-	-	+
$T, ^\circ\text{C}$	+(60)	+	+	+	-(40)	-	-	-
$C_{\text{буф}}, \text{M}$	+(0,1)	+	-(0,25)	-	-	-	+	+

Данные рентгенофазового анализа (рис. 3.9) свидетельствуют о том, что замещение происходит в случаях 1-5 и 8, в синтезах же под номерами 6 и 7 можно наблюдать образование брусита, вероятно из-за повышенной кислотности среды (рН=5,5) в сочетании с низкой для образования ОКФ температурой ($T=40^\circ\text{C}$).

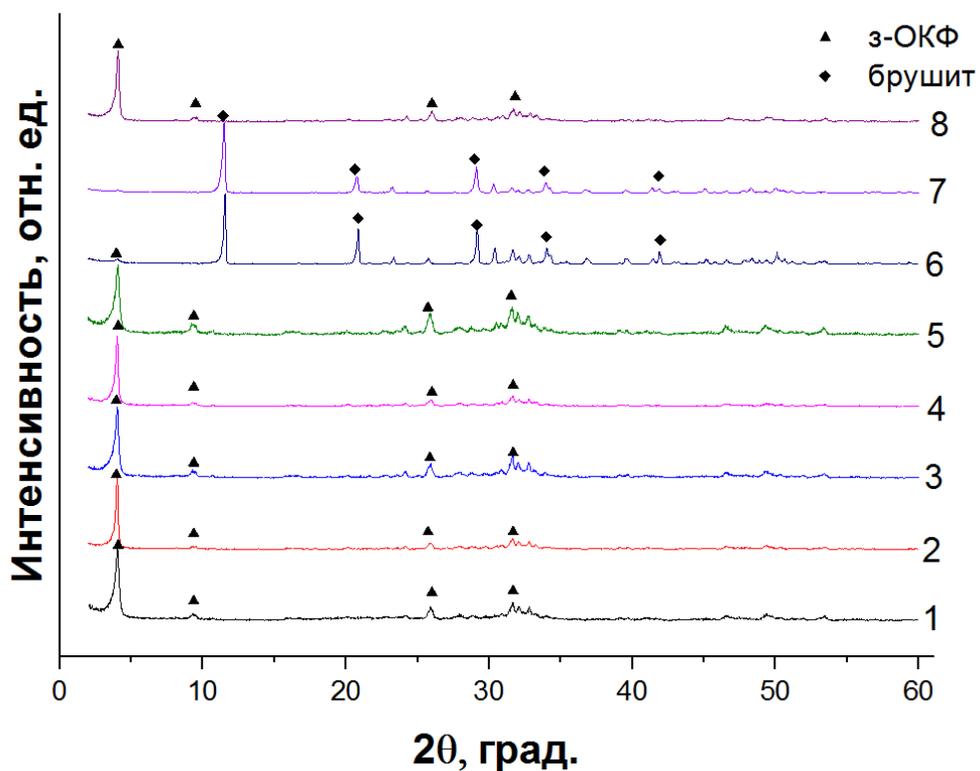


Рисунок 3.9 – Рентгенограммы состава продуктов факторного эксперимента по внедрению сукцинат-аниона в структуру ОКФ.

Для определения степени замещения, полученные 3-ОКФ подвергались термообработке при $T=1100^{\circ}\text{C}$, $t=3$ часа. Рентгенофазовый анализ полученных порошков показал, что образцы 1с-5с и 8с представляют собой смеси β -ТКФ и ГА (рис. 3.10) соотношение Са/Р в которых в среднем составляет $1,55\pm 0,02$, что соответствует степени замещения $\chi=0.85\pm 0,05$ (табл. 3.4).

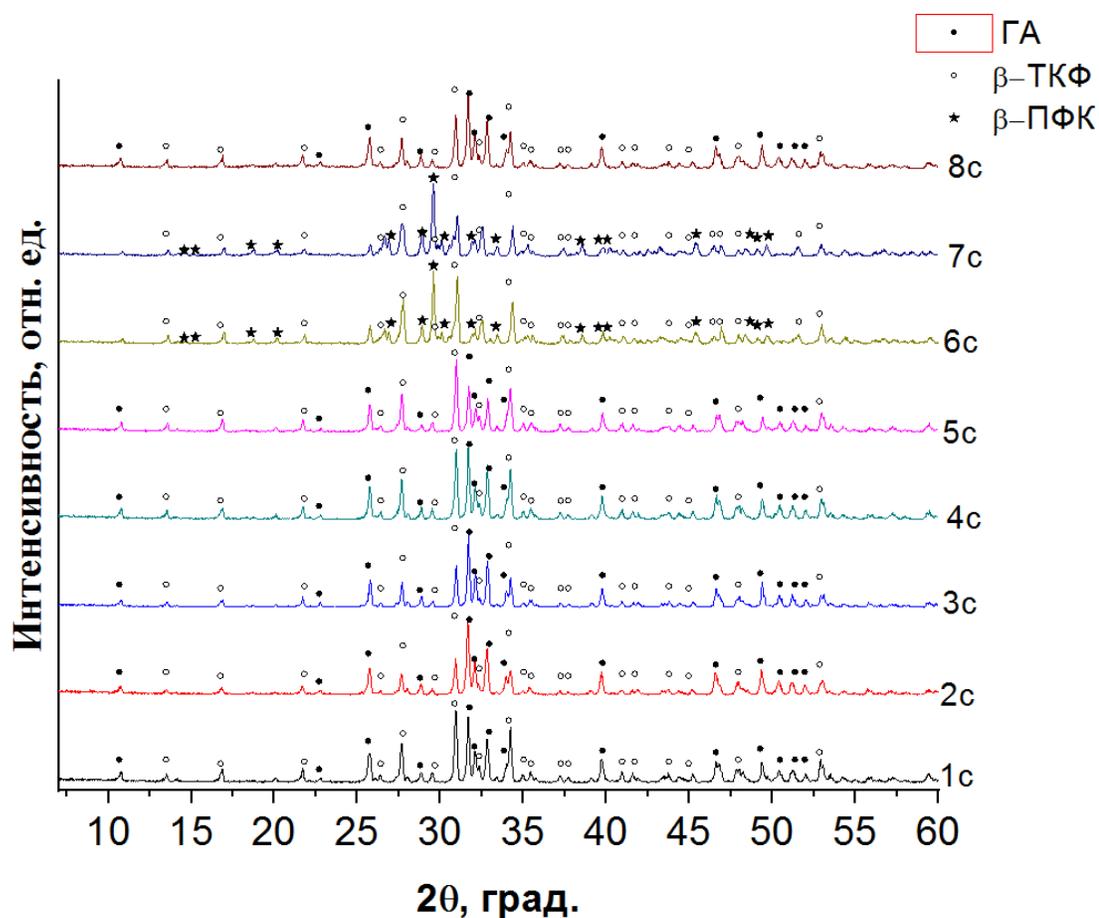


Рисунок 3.10 – Рентгенограммы смесей, полученных после обжига замещенных фосфатов, синтезированных в ходе опытов 1-8 факторного эксперимента.

Таблица 3.4 – Соотношение Са к Р и расчет степени замещения X в «интеркалятах» 1-5 и 8.

Условия синтеза (сукцинатный буфер)				Ca/P=8/(6-X)	
№ синтеза	pH	T, °C	C _{буф} , M	Ca/P	X
1с	6	60	0,1	1,54±0,01	0,81±0,01
2с	5,5	60	0,1	1,57±0,01	0,91±0,04
3с	5,5	60	0,25	1,57±0,01	0,89±0,03
4с	6	60	0,25	1,55±0,01	0,82±0,01
5с	6	40	0,25	1,53±0,01	0,78±0,01
8с	6	40	0,1	1,56±0,01	0,86±0,02

Условия гидролиза практически не влияют на состав 3-ОКФ, и, следовательно, на состав продуктов его термолита – бифазной смеси β -ТКФ и ГА. Можно также предположить, что: 1) замещенные ОКФ не являются твердыми растворами, представляют из себя фазы с частичным замещением гидрофосфата на дикарбоксилаты с $x \approx 1$, 2; 2) при заданном избытке сукцината 3-ОКФ с $x < 1$ получить не удалось, возможно, для осуществления такого эксперимента нужно использовать смешанный буферный раствор, например ацетатно-сукцинатный.

3.1.5 Синтез «гидролизованного» ОКФ

Основной задачей данной части работы являлось получение апатитоподобной фазы из чистого ОКФ, которая будет обладать варьируемым соотношением Са/Р в зависимости от условий гидролиза, что позволит регулировать скорость резорбции получаемого материала в организме.

Перед проведением гидролиза была дана оценка стабильности чистого незамещенного ОКФ в буферном растворе при стандартных условиях синтеза ($\text{pH}=5,5-5,75$, 60°C) в течение нескольких суток. Было проведено несколько серий подобных экспериментов, в результате которых было показано, что часть октакальциевых фосфатов, полученных при одинаковых условиях, обладающих сходным фазовым составом, отвечающим чистому ОКФ, что было подтверждено методом РФА, переходят в гидроксиапатит по прошествии трех часов, в отличие от другой части ОКФ, остающейся стабильной в течение нескольких суток (до 72 часов). При исследовании менее стабильной серии ОКФ при помощи растровой микроскопии при высоких увеличениях на некоторых пластинчатых кристаллах характерной для ОКФ морфологии были обнаружены иглообразные частицы фазы, предположительно, гидроксиапатита (рис. 3.11).

Эти кристаллы могли сыграть роль затравки для более скорого перехода ОКФ в гидроксиапатит, однако, их количество настолько мало, что обнаружить и оценить его количество методом РФА не представляется возможным [88-90]. Однако, следует также отметить, что наличие небольшого количества гидроксиапатита не влияет на свойства получаемой из ОКФ керамики, а также на процесс его термолита.

Для проведения частичного гидролиза был модифицирован основной метод синтеза ОКФ путем смещения в более щелочную область значений pH ацетатного буферного раствора ($\text{pH}=6,5$), также для ускорения процесса термолита температуру синтеза повысили на 10°C (до 70°C). Пробы отбирались через 1, 3, 6 часов.

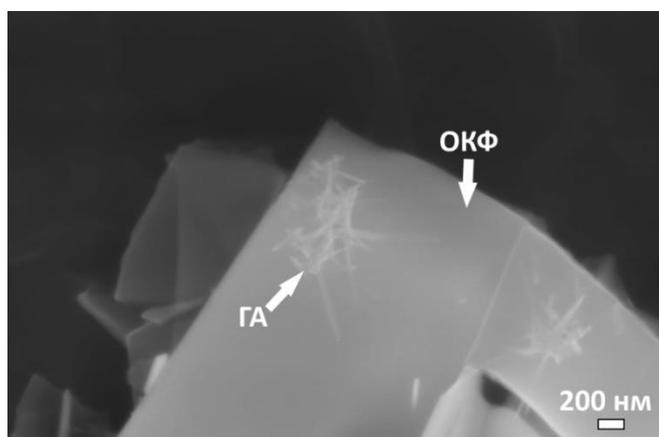


Рисунок 3.11 – Изображение РЭМ гидроксиапатита, образующегося на поверхности кристалла ОКФ.

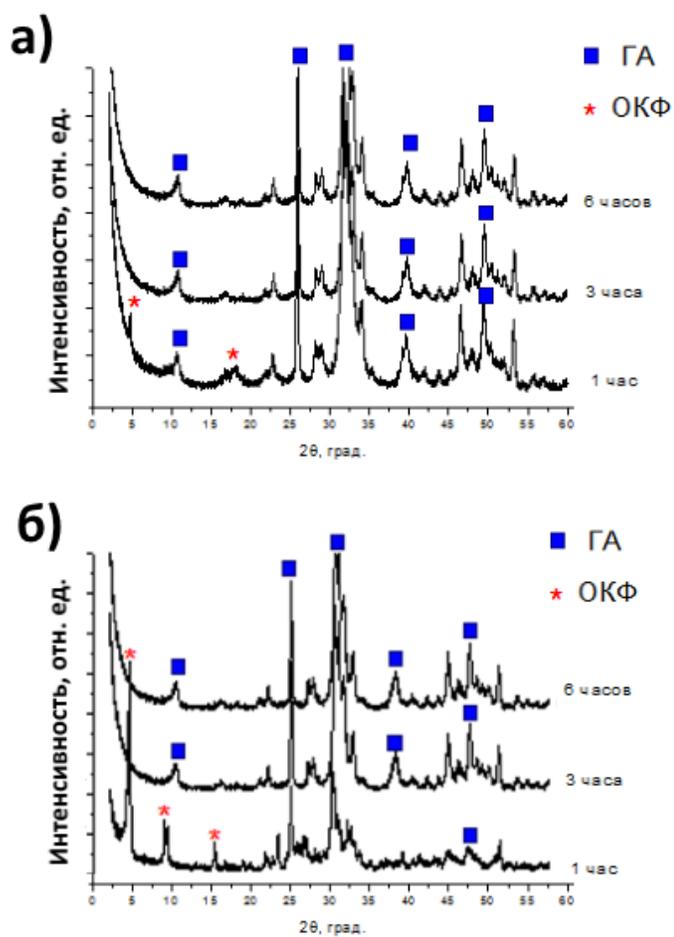


Рисунок 3.12 – Рентгенограммы продуктов гидролиза ОКФ: «нестойкая серия» серия (а); «устойчивая серия» (б).

На основании полученных можно сделать вывод, что проблема стабильности ОКФ вследствие наличия или отсутствия примеси ГА в исходном порошке сохраняется и в экспериментах по получению апатитоподобных продуктов. Так, в ряде случаев, переход ОКФ в ГА осуществлялся уже по истечении часа от начала гидролиза (рис. 3.12 а), а в ряде случаев ОКФ не подвергался гидролизу несколько дольше (рис. 3.12. б). По-видимому, микропримеси ГА в исходном ОКФ оказывают влияние на смещение равновесия в сторону более интенсивного протекания гидролиза до гидроксиапатита. Кроме того, можно отметить в принципе довольно высокую сложность дифференцирования фаз ОКФ и ГА в смеси из-за близости их кристаллографических структур [133], что ограничивает метод РФА для характеристики не только количественного, но и качественного определения ОКФ и ГА в смеси.

3.1.6 Роль брушита в процессе синтеза ОКФ

Успешный синтез ОКФ при использовании брушита и отрицательный результат в случае монетита, позволили предположить, что роль брушита не сводится только к созданию в растворе необходимого пересыщения по ионам кальция и фосфатным ионам. Рис. 3.13 свидетельствует как минимум о гетерогенном зародышеобразовании ОКФ на поверхности брушита. Можно сделать и более сильное предположение о псевдоморфном росте ОКФ на брушите. При этом вследствие рассогласования периодов решетки псевдоморфного слоя ОКФ и брушитного субстрата, происходит накопление упругой энергии, и по достижению определенной критической толщины ленты ОКФ, уровень механических напряжений превышает предел прочности связи на интерфейсе брушит/ОКФ, и происходит отслаивание ОКФ-ленты в раствор. Этот сценарий возможен, по-видимому, в самом начале синтеза, когда поверхность (010) брушитного кристалла еще является гладкой, и не покрылась ямками травления (см. правую часть кристалла на рис. 3.13). Отслоившиеся от брушита ОКФ кристаллы растут в дальнейшем, по-видимому, уже в растворе, и роль брушита на этом этапе сводится к созданию необходимого кальцийфосфатного фона.

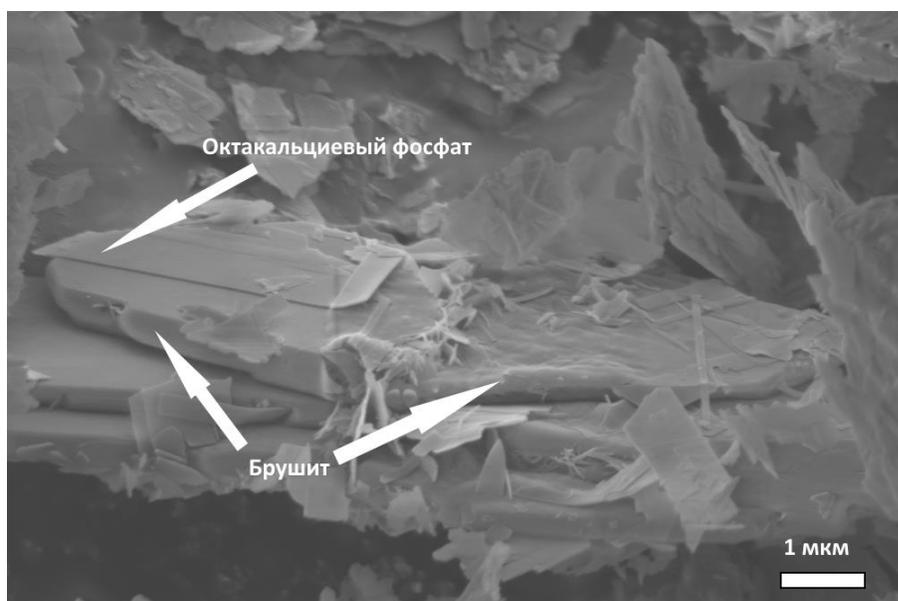


Рисунок 3.13 – Изображение РЭМ образования ОКФ на поверхности брушита.

Проведенный нами анализ эпитаксии ОКФ на брушите позволяет в качестве исходного предположения выдвинуть следующие ориентационные соотношения:

$$(010)_{\text{брушит}} \parallel (100)_{\text{ОКФ}}, [101]_{\text{брушит}} \parallel [001]_{\text{ОКФ}}.$$

Первое следует из параллельности наиболее развитых поверхностей обоих кристаллов. Второе – отражает параллельность двух цепей сильных связей, и известную вытянутость брушитной ленты вдоль оси c . Тем не менее, расчет рассогласования вдоль направления сильных связей дает величину $f_{[001]_{\text{ОКФ}}} = (6.83-6.24)/6.24 \cdot 100\% = 9.5\%$, которая приближается к граничному значению, при котором еще возможна эпитаксия. Улучшения ситуации можно добиться, повернув (100) ОКФ слой на (010) брушитном субстрате так, чтобы угол между [100] брушита и [010] ОКФ составлял 36° , затем продеформировать (растянуть) ОКФ слой так, чтобы относительная деформация вдоль направления [010] составляла бы 0.15%, а вдоль [001] составляла бы 0.21%. При этом возникает двумерная решетка совпадающих узлов (РСУ), однако угол между направлениями сильной связи $[101]_{\text{брушит}}$ и $[001]_{\text{ОКФ}}$ становится равным 29.6° . Для окончательного решения вопроса о возможности эпитаксии была проведена попытка проанализировать брушит, подвергшийся частичному гидролизу до ОКФ, методом ПЭМ. Несмотря на наличие достаточно большого количества исследований [88, 133-139], характеризующих ориентационные отношения для системы ОКФ-ГА, исследования, посвященные изучению интерфейса ОКФ-брушит, не обнаружены. Однако, в работе [45], рассматривающей брушит, как предшественник ГА при биоминерализации, предложены

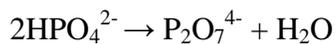
эпитаксиальные соотношения между этими двумя фазами. В любом случае, наличие ориентаций, позволяющих значительно снизить рассогласование решеток контактирующих фаз, указывает и на возможность минимизации энергетического барьера при гетерогенном зародышеобразовании.

3.2 Термолиз слоистых фосфатов кальция

Для определения последовательности процессов, происходящих при термической обработке ОКФ и брушита, использовали методы термического анализа и высокотемпературные рентгенографические исследования. Исследование термолиза брушита как представителя слоистых фосфатов кальция рассматривалось детально в достаточно большом числе работ [40, 41], однако в данном случае будет проведено сравнение этих процессов с родственной фазой – ОКФ и замещенными ОКФ. Изучение термического поведения ОКФ проводилось с целью определения условий для получения наиболее перспективных с точки зрения фазового состава и микроструктуры порошков для последующего приготовления керамики.

3.2.1 Термические превращения брушита

Потерю массы при разложении брушита оценивали на основе данных термогравиметрического анализа, представленного на рис. 3.14. Потери массы, рассчитанные по этим данным, представлены в Таблице 3.5. На первых двух ступенях происходит удаление двух молекул воды из кристаллической решетка брушита, что соответствует потере массы при 130 и 184°C. На этих стадиях происходит образование монетита CaHPO_4 . Следующей стадией можно считать удаление воды из гидрофосфат-иона монетита с образованием пирофосфата кальция, что происходит в температурном интервале 180 - 450°C:



При температуре 500-560°C кривая потери массы выходит на плато, что объясняется тем, что вода полностью уходит из системы. Согласно литературным данным [41] на этой стадии происходит образование γ -ПФК, который переходит в β -модификацию ПФК при дальнейшем нагреве.

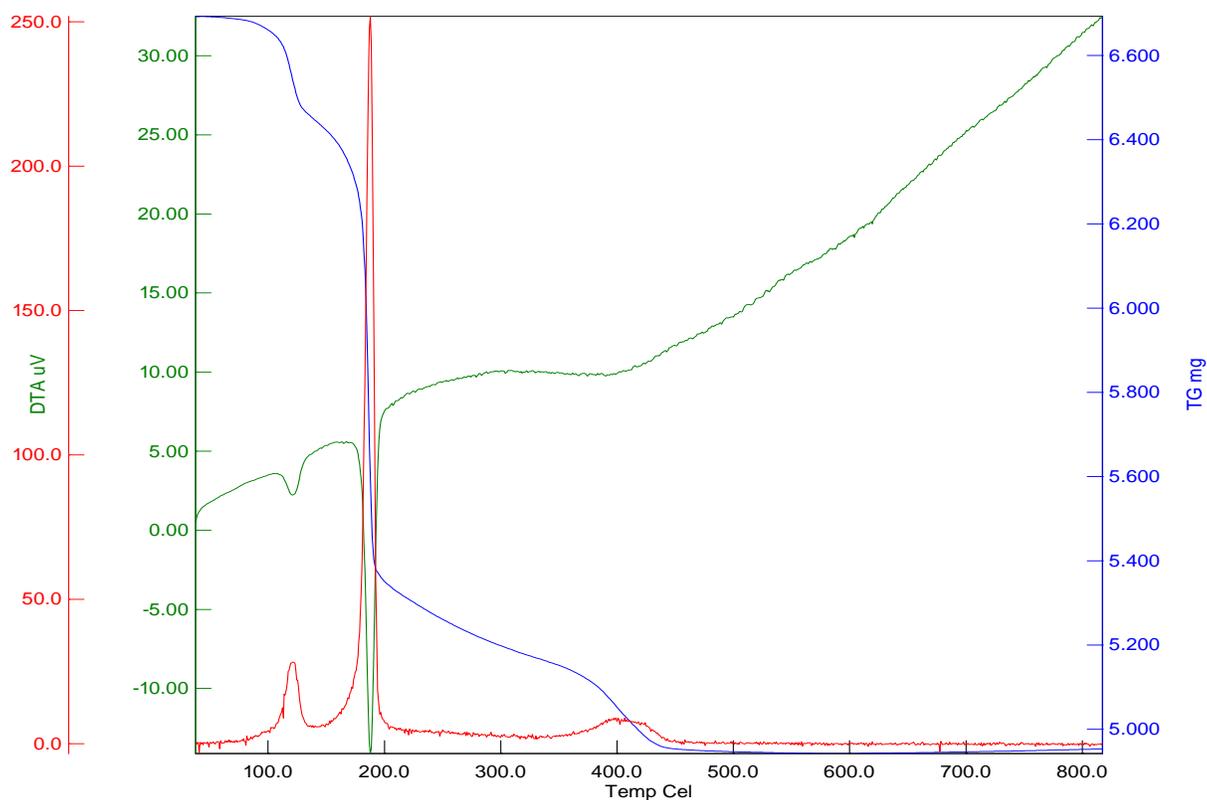


Рисунок 3.14 – Термограмма брушита.

Таблица 3.5 – Потеря массы образца брушита

%	m, мг	M, г/моль	T, °C
100	6,693	172+18x	37
89,53	5,992	154	184
79,07	5,292	136	230
73,83	4,942	127	560

Результаты высокотемпературных рентгенографических (рис. 3.15) коррелируют с данными термического анализа и подтверждают образование монетита в интервале температур 180-200°C. Пики, характерные для ПФК, появляются на дифрактограммах при 390°C, с одновременным ослабеванием пиков монетита. ПФК представлен узкими пиками высокой интенсивности.

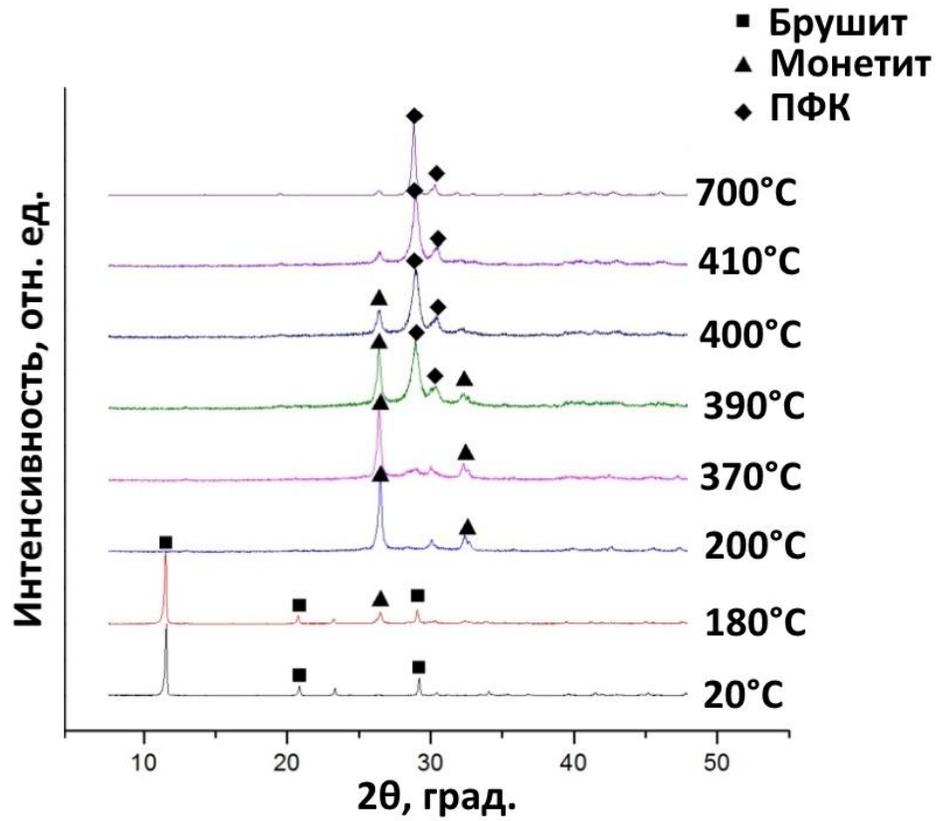


Рисунок 3.15 – Результаты высокотемпературной рентгенографии для брушита.

Поскольку отмечается, что структура γ -ПФК не изучена, говорить о том, при каких температурах происходит переход ее в β -форму, затруднительно. Однако, если сравнить рентгенограмму базы ICDD, отвечающую γ -ПФК, с рентгенограммой β -ПФК, можно предположить, что γ -ПФК является, скорее, переходным высокодисперсным дефектным β - $\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$ (рис 3.16).

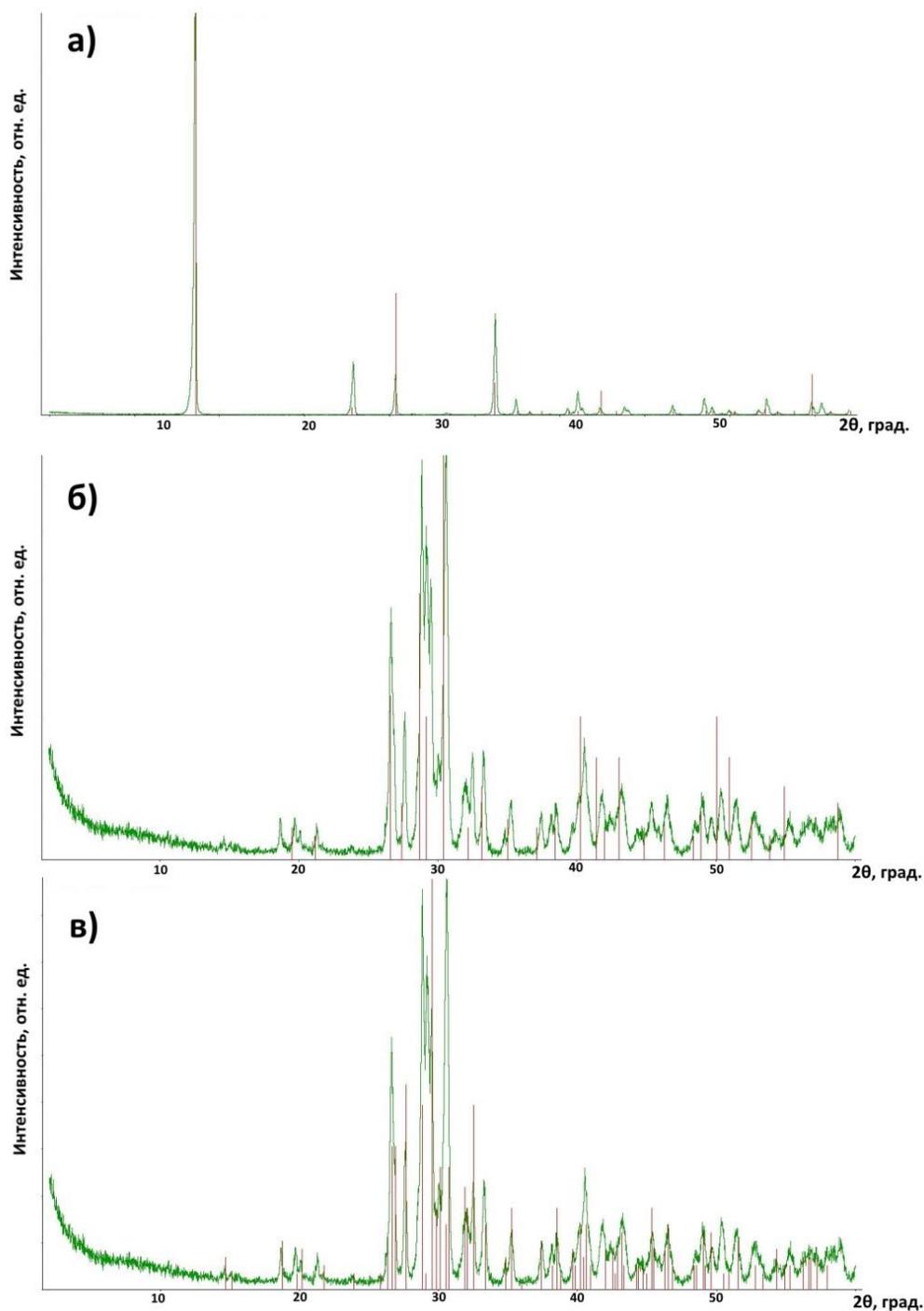


Рисунок 3.16 – Рентгенограммы брушита (а) и продуктов его термоллиза при 600°C: γ -пирофосфата кальция (б) и β -пирофосфата кальция (в) с нанесенными штрих-диаграммами фаз из базы данных ICDD PDF-2.

Микроструктура брушита и продуктов его термоллиза представлена ниже на изображениях РЭМ (рис. 3.17). Хорошо видно, что частицы хоть и сохраняют исходный

габитус брушита, вплоть до самых высоких температур, однако, речь не идет о топотактическом наследовании его структуры, образующиеся частицы разориентируются, образуя сросшиеся веером пластины.

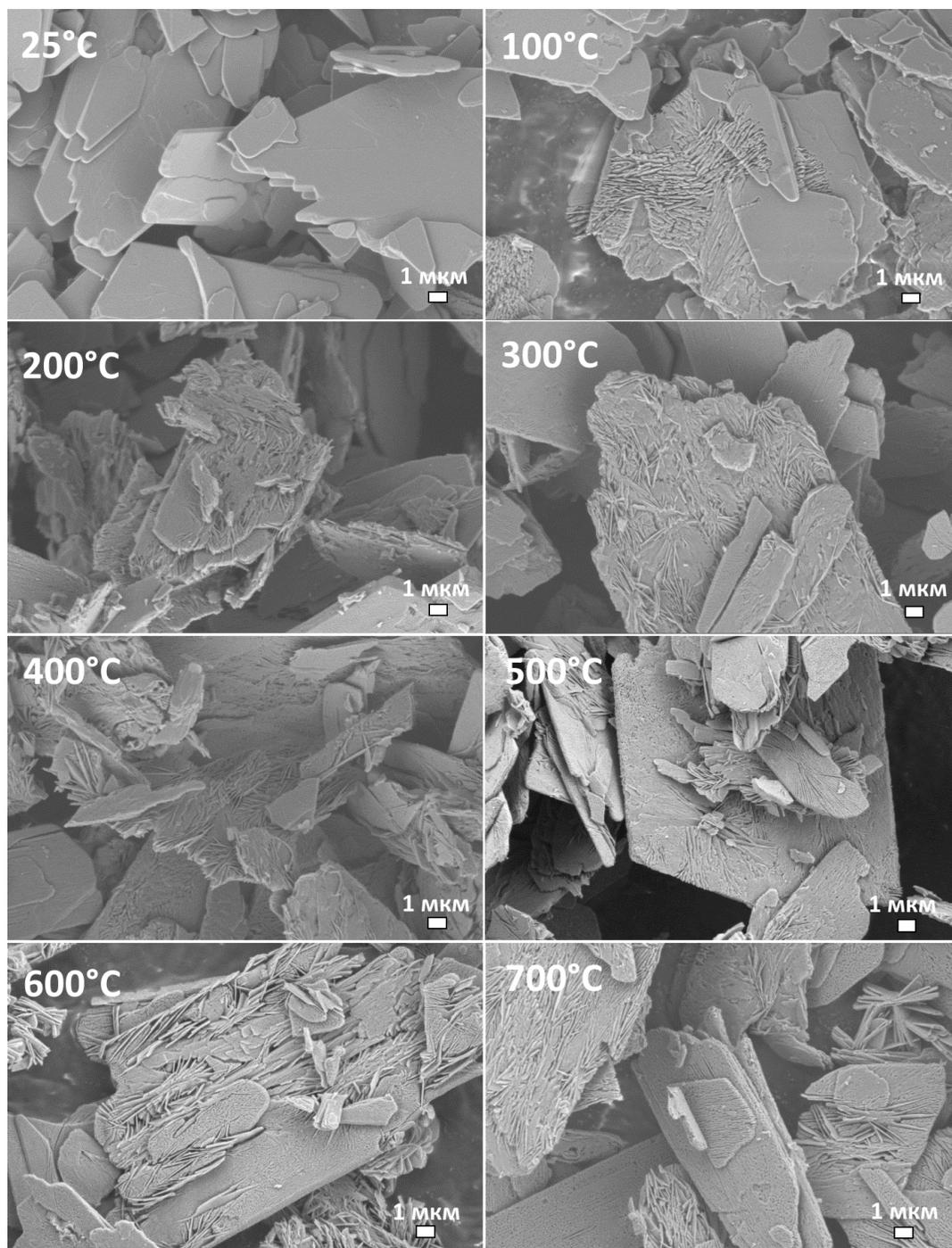


Рисунок 3.17 – Изображения РЭМ эволюции микроструктуры брушита при термолизе.

При внесении брушита в уже нагретую печь, то есть при быстром термолизе брушита, микроструктура последнего отличается от брушита, обработанного при медленном нагревании до 600 °С (рис. 3.18).

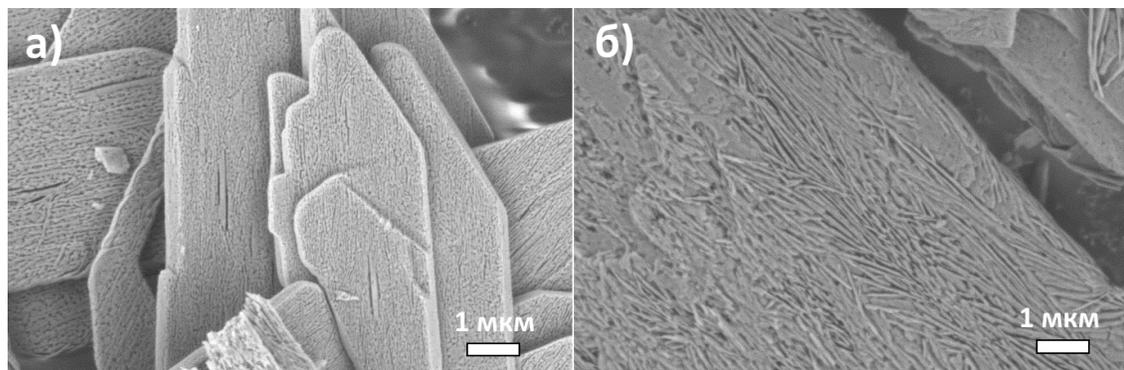


Рисунок 3.18 – Изображения РЭМ микроструктуры брушита при быстром (а) и медленном (б) термолизе при 600°С.

При медленном термолизе разложение брушита идет через стадию образования монетита (небольшие сросшиеся пластинки), что подтверждают данные высокотемпературного рентгеновского эксперимента; впоследствии образующийся пирофосфат кальция наследует морфологию монетита. При быстром же разложении преимущественно образуется высокодефектный пирофосфат кальция, который наследует морфологию исходного брушита (ориентация призматических кристаллов пирофосфата вдоль пластинки исходного брушита). Вероятно, именно его относят к фазе γ -пирофосфата кальция.

3.2.2 Термические превращения незамещенного ОКФ

Для оценки термического поведения ОКФ было проведено термогравиметрическое исследование, термический рентгенофазовый анализ, а также рентгенофазовый анализ и ИК-спектроскопия продуктов термического разложения ОКФ при различных температурах.

Термограмма незамещенного ОКФ представлена на рис. 4.16. При анализе кривой потери массы можно заключить, что формула полученного октакальциевого фосфата $\text{Ca}_8(\text{PO}_4)_4(\text{HPO}_4)_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$, где $x=6-7$. Скорее всего, значительную долю составляет адсорбированная вода. Термогравиметрический анализ и дифференциальный термический анализ (рис. 3.18) обнаруживают потерю массы (до 15-18 %) при нагреве до 1000°С, проходящую в несколько этапов.

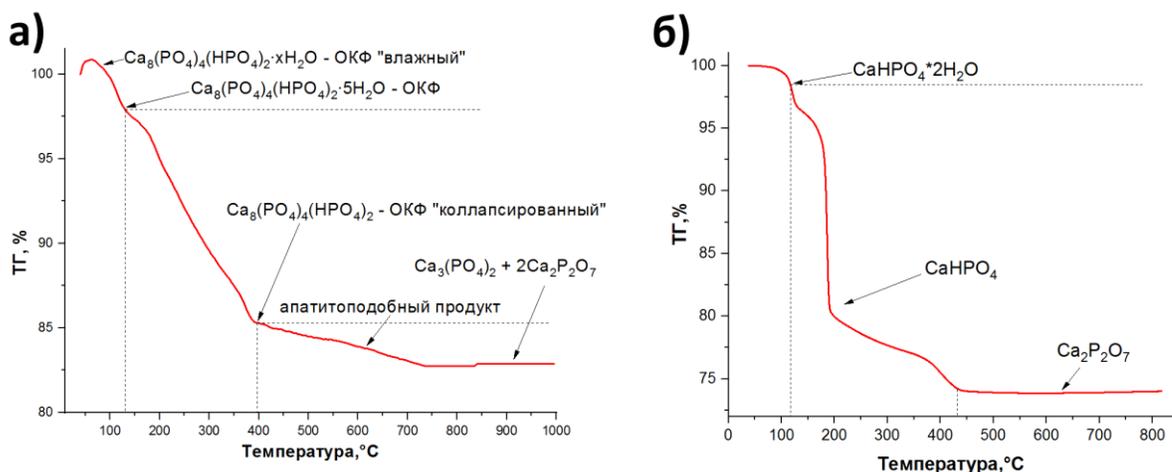


Рисунок 3.18 – Сравнение ТГ-кривых ОКФ (а) и брусита (б)

Первый этап (≈ 4 вес.%, в интервале от 100 до 125°C) можно связать с удалением адсорбированной воды. Достаточно сложно установить стадии, на которых удаляется кристаллизационная вода (как, допустим, у брусита (рис. 3.18. б)), однако, вероятно, при температурах около 400 °C этот процесс заканчивается.

Фазовый состав продуктов термолиты незамещенного ОКФ, представлен в таблице 3.6 (данные РФА и высокотемпературной рентгенографии). Следует отметить, что в случае с ОКФ, обработанном в интервале от 300 до 500 °C, интерпретация рентгенограмм затруднена ввиду как близости пиков исследуемых фаз (ОКФ и ГА), так и ввиду высокой дефектности получающегося продукта, выражающейся в уширении пиков на рентгенограмме (рис.3.19).

Таблица 3.6 – Фазовый состав продуктов термического разложения ОКФ

Температура разложения	Состав продукта (по данным РФА и ИК-спектроскопии)	Содержание воды, х (по данным ГА)
200 °C	ОКФ «коллапсированный»	2-3
250 °C	ОКФ «коллапсированный»	2,5
300 °C	ГА, γ -ПФК(?)	2
350 °C	ГА, γ -ПФК(?)	1,5
400 °C	ГА, γ -ПФК(?)	1
450 °C	ГА, γ -ПФК(?)	0,5
500 °C	ГА, γ -ПФК(?)	0,3
550 °C	ГА, β -ПФК	0,3
600 °C	ГА, β -ПФК, β -ТКФ	0,2

650 °С	ГА, β-ПФК, β-ТКФ	0,2
700 °С	β-ПФК, β-ТКФ	0,1

Продукты разложения ОКФ при температурах 450, 600 и 700°С, которые были использованы для приготовления керамики, были исследованы методами ИК-спектроскопии, РФА и при помощи электронно-микроскопических методов (РЭМ и ПЭМ). Ниже представлены рентгенограммы и ИК-спектры получившихся продуктов термоллиза (Рис. 4.19) и изображение морфологии получившихся продуктов (рис. 3.20).

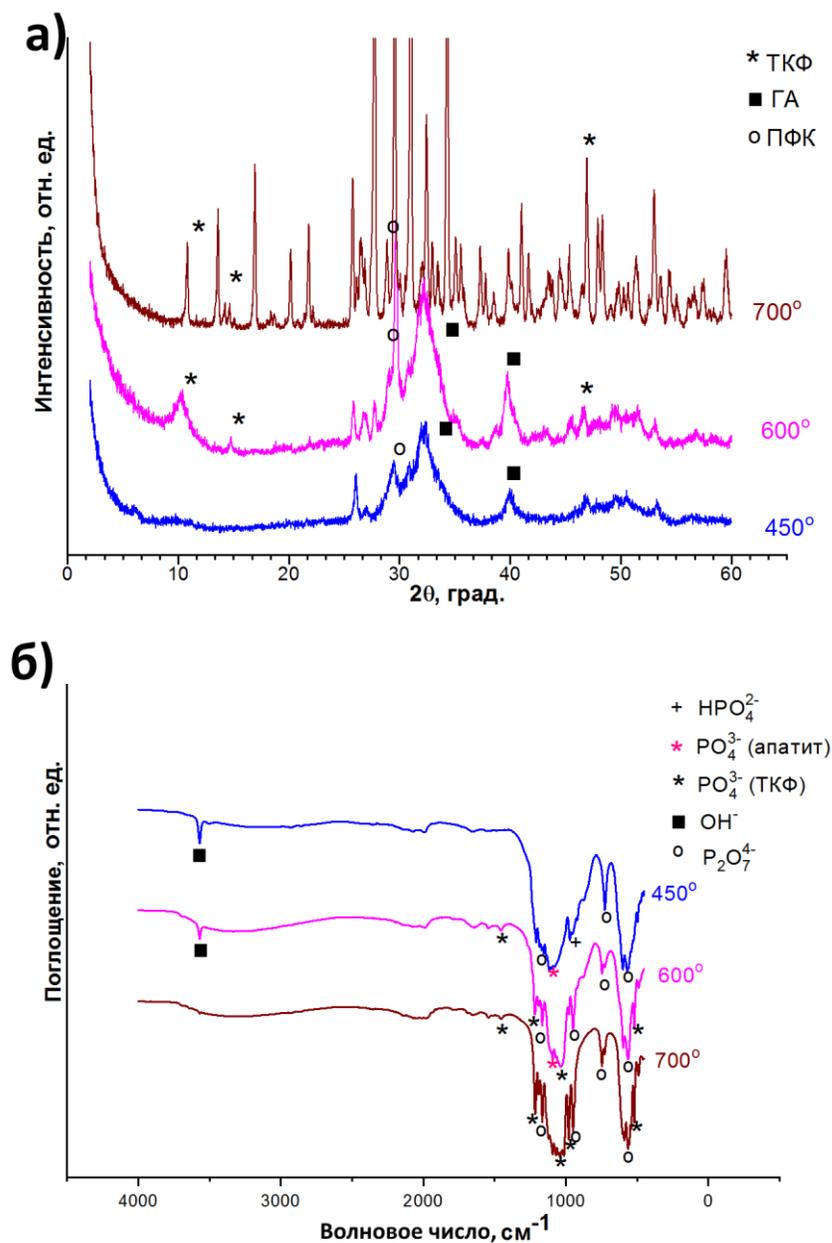


Рисунок 3.19 – Рентгенограммы (а) и ИК-спектры (б) продуктов термоллиза ОКФ при 450, 600 и 700 °С.

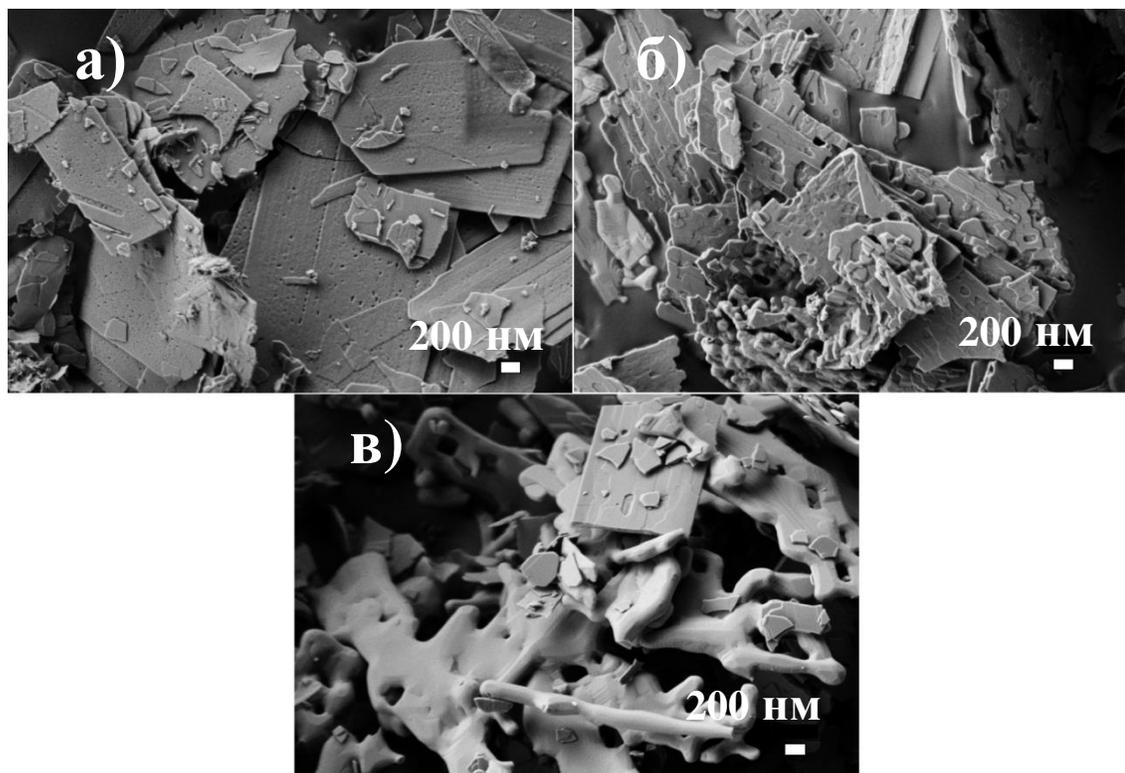


Рисунок 3.20 – Изображения РЭМ продуктов термической обработки ОКФ: а) 450 °С; б) 600 °С; в) 700 °С.

Разложение ОКФ происходит при температурах более высоких, чем было описано в литературе. Температурный интервал от 200°С до 300°С предположительно характеризуется образованием частично обезвоженного «коллапсированного» ОКФ – «Ca₈(PO₄)₄(HPO₄)₂» (рис. 3.21) и его переходом в дефектную апатитоподобную фазу с Ca/P=1.33 при температурах от 300 до 500°С. При 700°С исчезает колебание на 3500 см⁻¹, относящееся к (ОН)-группам апатита, что говорит о полном термоллизе ОКФ. Методом ИК-спектроскопии были зафиксированы слабые колебания Н-О-Р групп брушитного слоя HPO₄²⁻ (970 см⁻¹) у полученного при температуре 400-450°С порошка с одновременным присутствием колебаний Р-О-Р (групп пирофосфат-аниона (P₂O₇)⁴⁻) на 720 см⁻¹. Состав данного продукта можно предположить с учетом данных термогравиметрии, фазового анализа и ИК-спектроскопии, формулой Ca_{8□_x}(HPO₄)_{2-x}(PO₄)₄(P₂O₇)_{y□_(x-y)}(OH)_{(2x-4y)□_(2-2x-4y)} (при 2x-4y<2, y≤x/2), где □ - вакансия. Разложение этого промежуточного продукта происходит около 700°С, далее результатом термоллиза является смесь β-ТКФ и β-ПФК. Образование одного из заявляемых в литературе промежуточных соединений – монетита, СаНРО₄, зафиксировать не удалось.

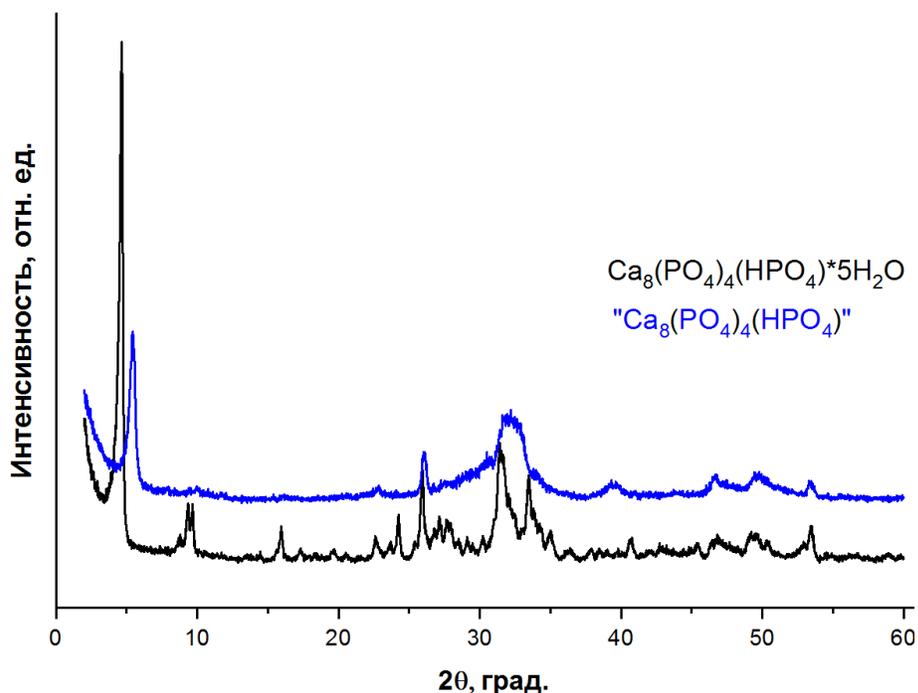


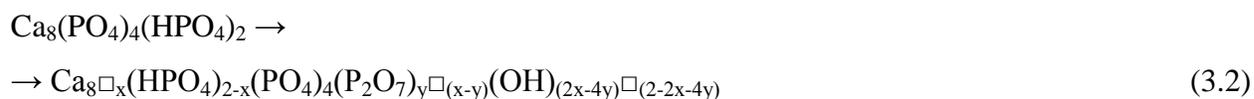
Рисунок 3.21 – Рентгенограммы октакальциевого фосфата и «коллапсированного» ОКФ.

Таким образом, по результатам проведенных исследований, термические превращения незамещенного ОКФ можно описать в виде следующей последовательности стадий::

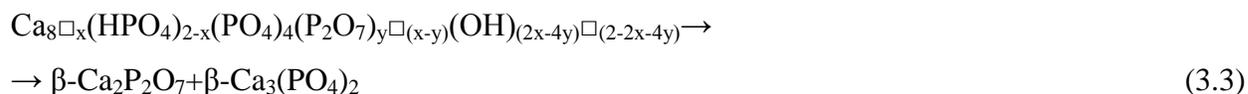
При 200°C:



В интервале 350-550°C:



В интервале 600-700°C:



Микроструктура ОКФ, обработанного при 450 °C напоминает пластинчатую структуру исходного ОКФ (рис. 3.20), дополнительное изучение данного продукта с использованием методов высокоразрешающей электронной микроскопии показывает, что при достаточно быстром удалении воды из ОКФ при разложении образуются структуры, сохраняющие исходную форму, но обладающие значительной дефектностью (рис. 3.22).

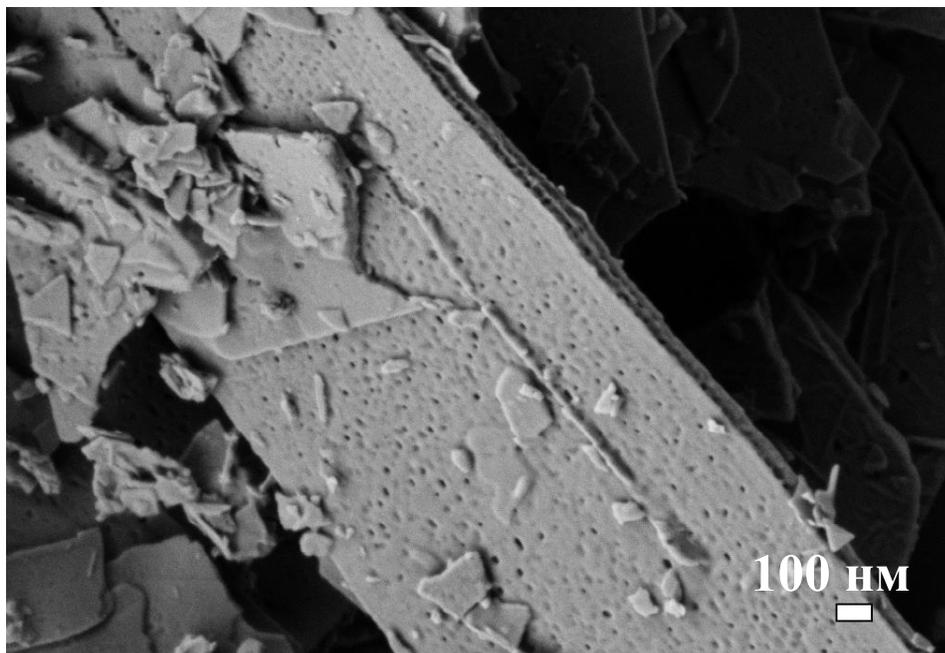


Рисунок 3.22 – Изображение РЭМ ОКФ, обработанного при 450 °С.

Исследование, проведенное при помощи просвечивающей электронной микроскопии и электронной дифракции, не позволило вычлнить какие-либо домены, которые можно было бы трактовать как нанокристаллы фаз ПФК и ГА, что подтвердило предположение о наследуемости структуры ОКФ продуктами его термолиза (рис. 3.23).

На изображении 3.22 и 3.33 в четко видна пористая структура термолизованного образца, расстояние между порами сопоставимо с размером самих пор. Образовавшиеся поры соединены между собой каналами, т.е. образец содержит не только продольные, но и поперечные поры. Дифракционные картины, полученные от частиц ОКФ и ОКФ-450, практически идентичны и представляют собой дифракцию от монокристалла, что доказывает, что продукт сохраняет свою кристаллическую структуру и после частичного термолиза. Споставляя эти данные с данными ИК-спектроскопии, можно с уверенностью предсказать наличие апатитоподобного прекурсора (ОКФ-450), отличающегося высокой степенью дефектности. Поэтому здесь и далее в описании продукта термолиза ОКФ при температурах 400-450 °С будет использоваться термин апатитоподобный продукт.

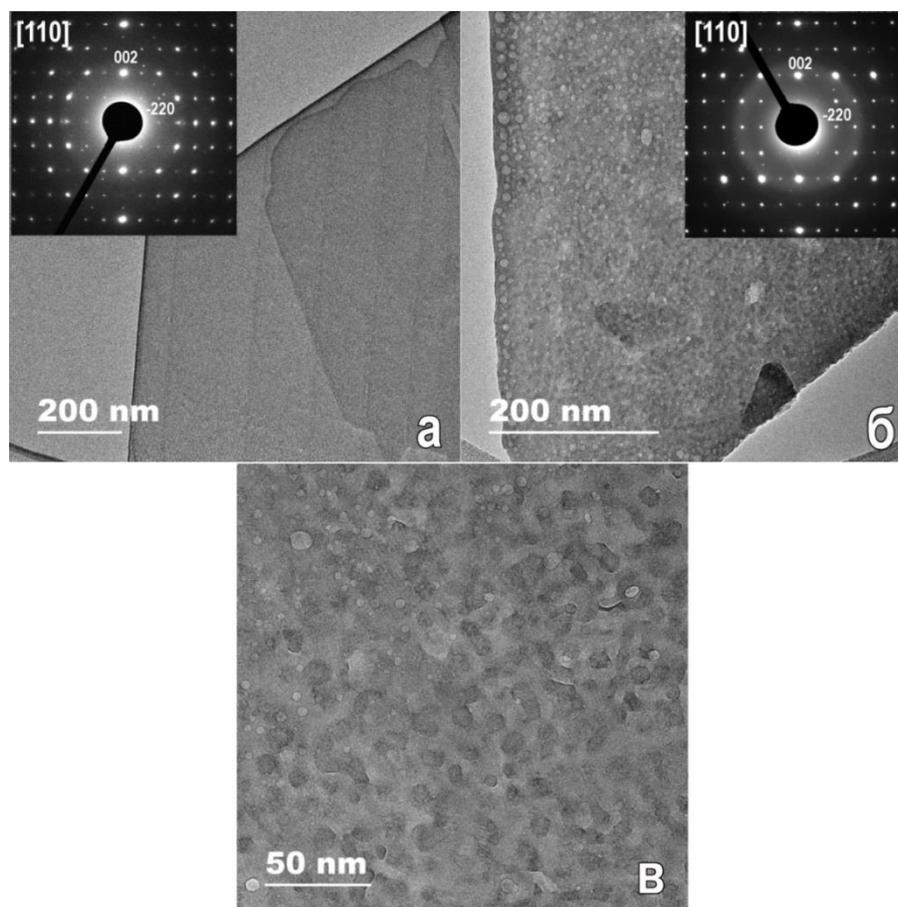


Рисунок 3.23 – Изображения ПЭМ кристалла незамещенного ОКФ (а) и ОКФ-450 (б) и изображения электронной дифракции с выбранной области для ОКФ и ОКФ-450 зоны [110]; пористая структура ОКФ-450 (в).

Апатитоподобный продукт $\text{Ca}_8\text{□}_x(\text{HPO}_4)_{2-x}(\text{PO}_4)_4(\text{P}_2\text{O}_7)_y\text{□}_{(x-y)}(\text{OH})_{(2x-4y)}\text{□}_{(2-2x-4y)}$ сохраняет черты структуры исходного незамещенного ОКФ, представляет собой высшую степень «коллапса» ОКФ. Однако, в брушитном Б-слое начинается образование пирофосфатных анионов вследствие дегидратации. Судя по данным ИК-спектроскопии, сохраняются области, где процесс превращения брушита в пирофосфат $2\text{HPO}_4^{2-} \rightarrow \text{P}_2\text{O}_7^{4-}$ еще не произошел. Структуру ОКФ, обработанного при 450°C , можно представить в виде чередующихся апатитоподобных и частично дегидратированных брушитных слоев, содержащих пирофосфат-ионы (рис. 3.24). Уменьшение периода элементарной ячейки вдоль оси a в структуре ОКФ («коллапсирование») можно объяснить неравномерным расположением пирофосфатных ионов и остаточной воды в брушитных Б-слоях. Смещение пика в сторону больших углов 2θ на рентгенограмме (рис. 3.21) не противоречит этой гипотезе. При дальнейшем нагревании рефлекс (100) исчезает полностью.

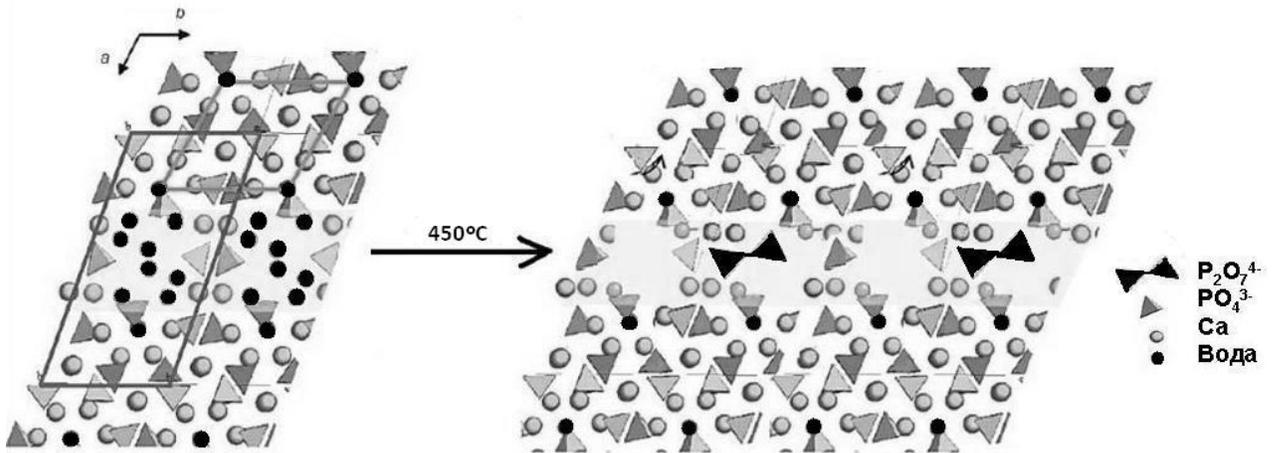


Рисунок 3.24 – Предполагаемое строение апатитоподобного соединения (справа), полученного термоллизом ОКФ при 450°C. Структура ОКФ в плоскости (001) приведена слева.

3.2.3. Термические превращения з-ОКФ

Сукцинат-анион, введенный в структуру ОКФ при проведении интеркаляции, может влиять на термическое поведение ОКФ. Так, при сравнении кривых потери массы ОКФ и з-ОКФ (рис. 3.25) можно заключить, что незамещенный ОКФ теряет около 13% от первоначальной массы (теоретическая потеря массы 11,1%), а замещенный ОКФ ($x=0,8$) – 20-25% (теоретическая потеря массы 18,6%). Избыточная потеря массы может объясняться присутствием адсорбированной воды и остаточной влажностью порошков ОКФ.

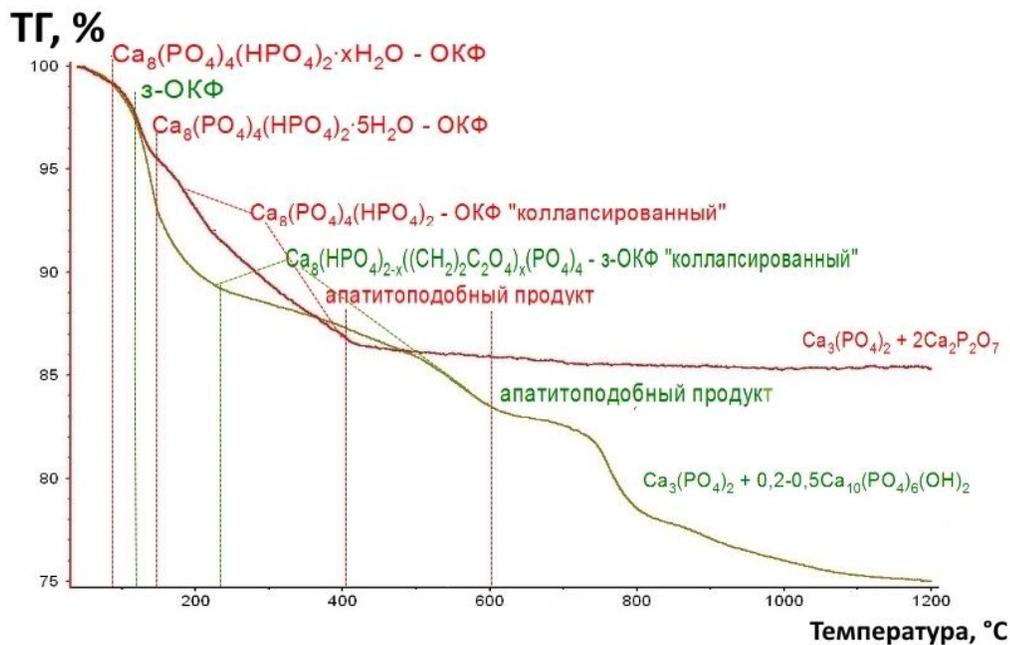


Рисунок 3.25 – Кривые потери массы образцов незамещенного и замещенного ОКФ.

Как было показано ранее, термолиз незамещенного ОКФ включает три стадии: 1) удаление адсорбированной и кристаллизационной воды из структуры ОКФ (200-300°C) и образование «коллапсированного» ОКФ; 2) частичная дегидратация бруситного слоя (300-500°C) и образование высокодефектного апатитоподобного продукта $\text{Ca}_8\text{□}_x(\text{HPO}_4)_{2-x}(\text{PO}_4)_4(\text{P}_2\text{O}_7)_y\text{□}_{(x-y)}(\text{OH})_{(2x-4y)}\text{□}_{(2-2x-4y)}$; 3) образование смеси β-ТКФ и β-ПФК (выше 700°C).

Термическое разложение з-ОКФ протекает в несколько стадий (рис. 3.25, рис. 3.26): 1) удаление кристаллизационной и адсорбированной воды из з-ОКФ (массовые числа 17, 18 при температуре около 250°C) с образованием «коллапсированной» структуры $\text{Ca}_8(\text{HPO}_4)_{2-x}((\text{CH}_2)_2\text{C}_2\text{O}_4)_x(\text{PO}_4)_4$; такая структура может сохраняться вплоть до 500°C 2) разложение сукцинат-аниона при 250°C, сопровождающееся выделением углерода и углекислого газа (массовые числа 12, 44) (рис. 3.27), вследствие чего полученные порошки отличаются характерной серой или серо-коричневой окраской, возникающей при пиролизе аниона; вода или ОН-группы при таких температурах уже практически отсутствуют (рис.3.28); 3) образование $\text{Ca}_8(\text{HPO}_4)_{2-x-y}(\text{P}_2\text{O}_7)_{y/2}((\text{CH}_2)_2\text{C}_2\text{O}_4)_{x-z}(\text{PO}_4)_4$, сопровождающееся выделением химически связанной воды из гидрофосфат-аниона (500-650°C); количество пирофосфатных групп значительно меньше по сравнению с незамещенным ОКФ; 4) выделение углекислого газа (завершение пиролиза сукцината) при температурах 650-1000°C и начало образования β-ТКФ и ГА. Выделение остаточной воды практически незаметно на фоне значительного выделения углекислого газа, порошки имеют белую окраску, что косвенно свидетельствует о том, что углеводородный остаток сукцината сгорает. Можно предположить, что вода или ли ОН-группы участвуют в образовании гидроксиапатита.

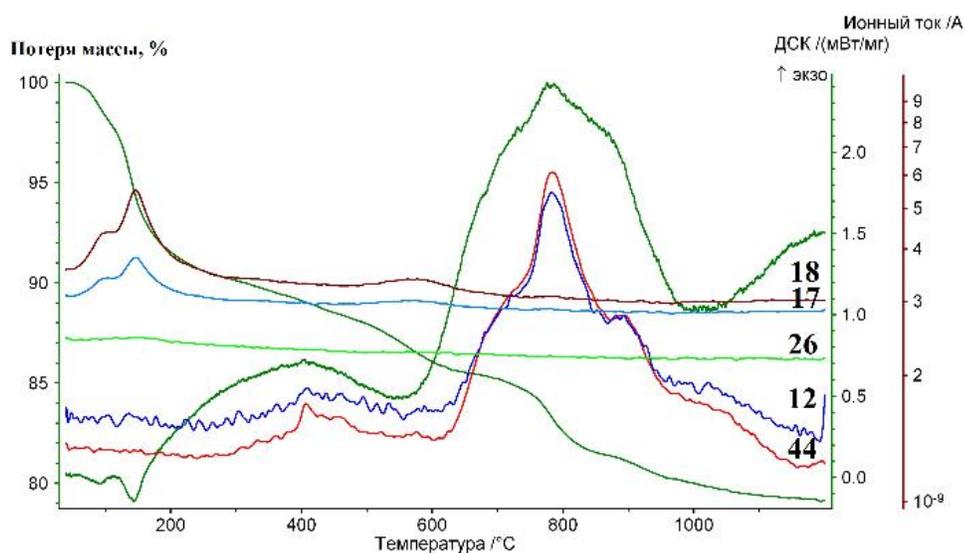


Рисунок 3.26 – Кривая потери массы, ДСК и масс-спектры порошка замещенного ОКФ

В качестве модели для оценки термического поведения сукцина-иона был выбран сукцинат кальция тригидрат $\text{CaC}_4\text{H}_4\text{O}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$. По данным термического анализа, выделение CO_2 происходит при температуре 420-500°C (рис. 3.27), это сопровождается выделением воды из сукцинат-аниона.

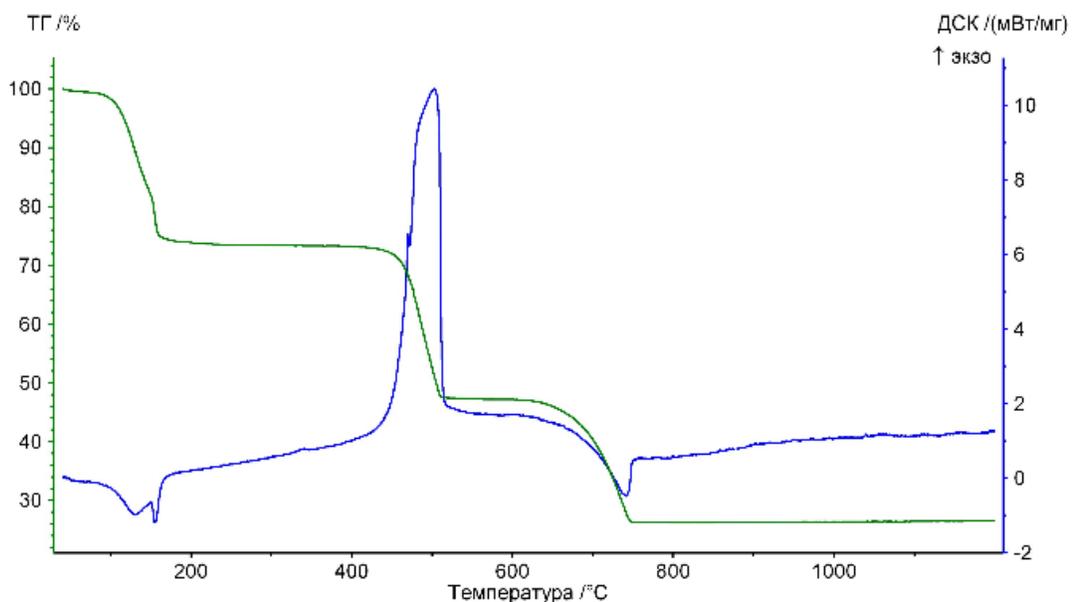


Рисунок 3.27 – ТГ-кривая и дифференциальная сканирующая калориметрия сукцината кальция $\text{CaC}_4\text{H}_4\text{O}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$

Так, термоллиз сукцината кальция можно описать следующей схемой:



Сравнивая процесс термоллиза сукцинат-аниона в сукцинате кальция с термоллизом сукцинат-аниона в 3-ОКФ, можно сделать вывод, что основное отличие заключается в отсутствии выделения воды при термоллизе 3-ОКФ. Процесс 3-ОКФ можно представить так:

При 250 °С происходит коллапс ОКФ с образованием $\text{Ca}_8(\text{HPO}_4)_{2-x}((\text{CH}_2)_2\text{C}_2\text{O}_4)_x(\text{PO}_4)_4$

При 250-500 °С происходит выделение апатитоподобного продукта $\text{Ca}_8(\text{HPO}_4)_{2-x}((\text{CH}_2)_2\text{C}_2\text{O}_4)_x(\text{PO}_4)_4$

При 500 – 650°C происходит дальнейшее разложение сукцинат-аниона с образованием $\text{Ca}_8(\text{HPO}_4)_{2-x-y}(\text{P}_2\text{O}_7)_{y/2}((\text{CH}_2)_2\text{C}_2\text{O}_4)_{x-z}(\text{PO}_4)_4$, который впоследствии переходит в смесь ГА и ТКФ.

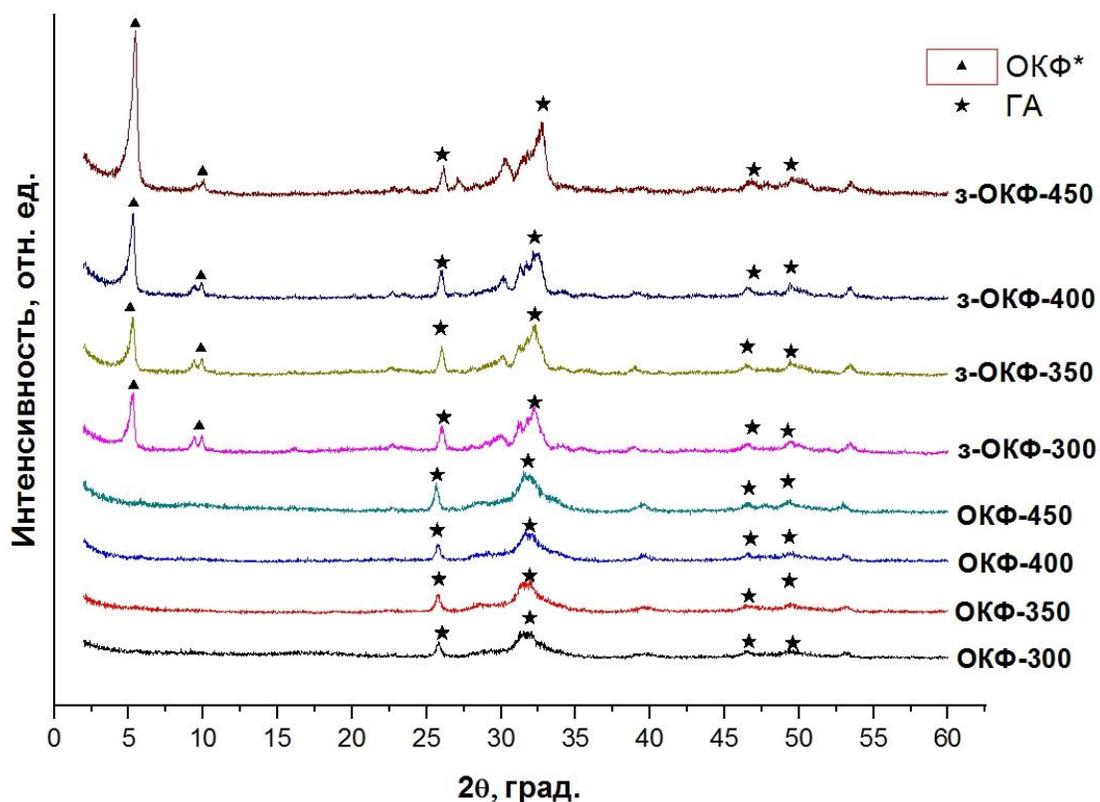


Рисунок 3.28 – Рентгенограммы чистого ОКФ и замещенного ОКФ в интервале температур 300-450°C (пики ГА обозначают наличие апатитоподобного продукта).

Данные высокотемпературной рентгенографии.

Согласно данным высокотемпературной рентгенографии и ИК-спектроскопии образование апатитоподобного продукта осуществляется в диапазоне температур 250-600°C (рис. 3.28 и 3.29). Термолиз замещенного ОКФ происходит при более высоких температурах по сравнению с чистым ОКФ, процесс осложнен наличием конкурирующих стадий выделения воды и CO_2 из структуры сукцинат-аниона. Это подтверждается присутствием пиков, характерных для ОКФ, вплоть до 500°C (рис. 3.29). Анализ ИК-спектров термолизованного замещенного ОКФ показал наличие пиков поглощения с колебаниями карбоксильного иона $\text{O}=\text{C}-\text{O}^-$ (1551, 1424, 1300 cm^{-1}). Карбоксилат присутствует до температур 500-600°C.

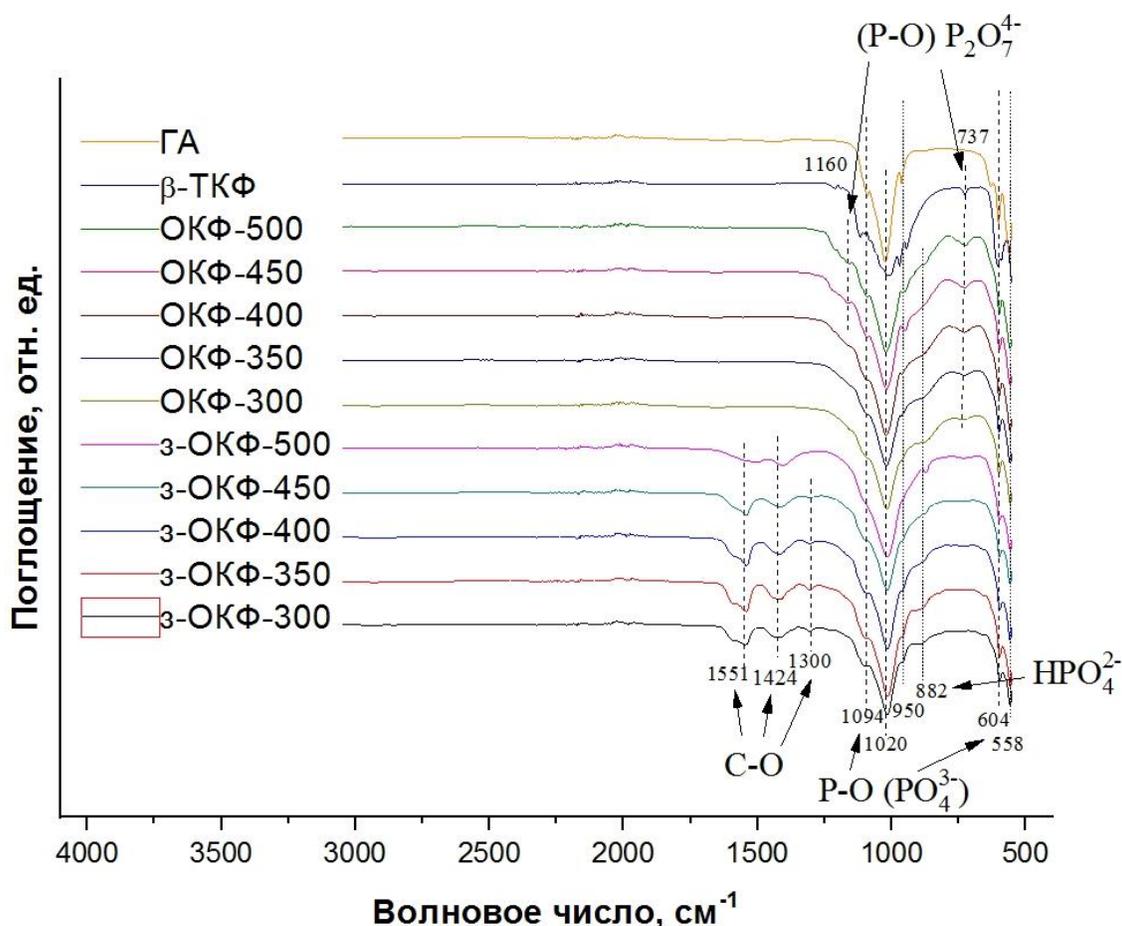


Рисунок 3.29 – ИК-спектры продуктов термолитза ОКФ и з-ОКФ при 300-500°C, а также порошков гидроксиапатита (ГА) и β-ТКФ.

Изображения РЭМ промежуточных продуктов термолитза ОКФ и з-ОКФ представлены на рис. 3.30. Анизотропная форма частиц характерна для обоих продуктов и сохраняется при термической обработке. Чистый незамещенный ОКФ обладает большой пористостью при 450°C, по-видимому, это связано с меньшей термической стойкостью по сравнению с замещенным ОКФ и с более быстрым удалением воды из его структуры. Такая же тенденция сохраняется и при более высоких температурах, так, при 600°C в случае незамещенного ОКФ пластинчатые частицы начинают разрушаться с вычленением двух новых различных по морфологии фаз – β-ТКФ и β-ПКФ. Замещенный ОКФ при 600°C сохраняет пластинчатую морфологию, сходную с неразложившимся ОКФ.

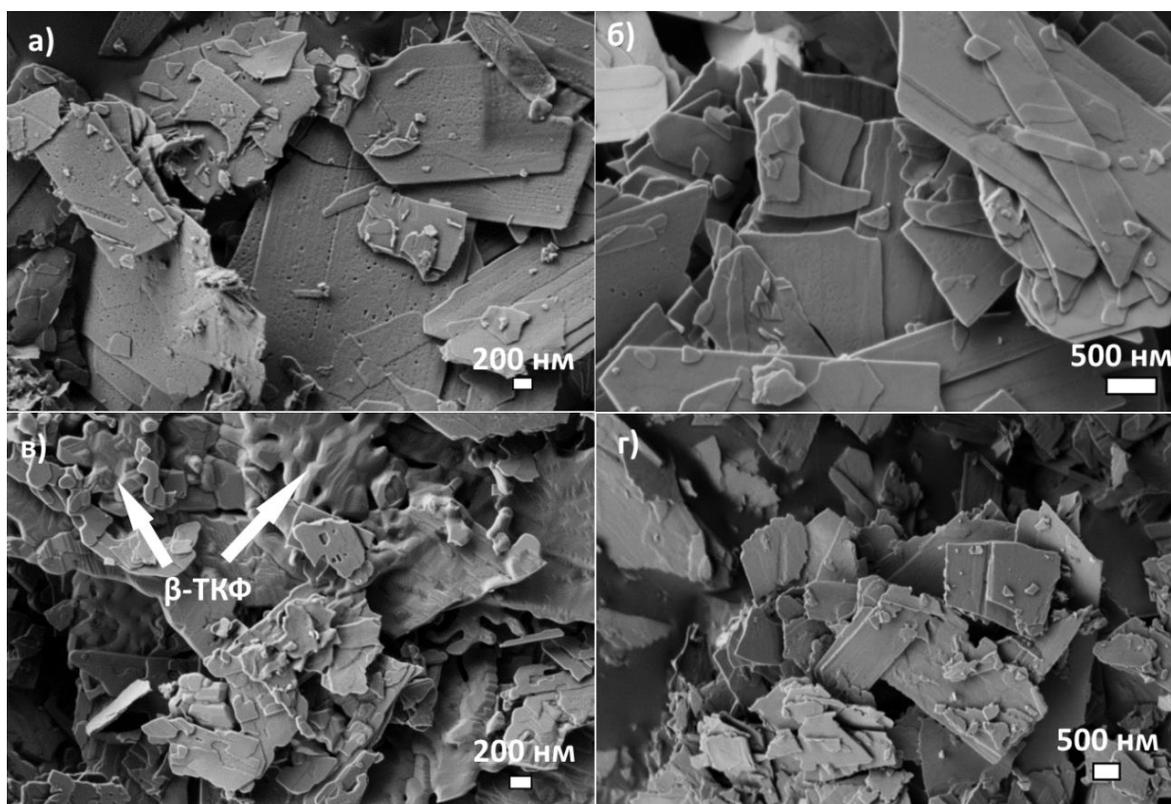


Рисунок 3.30 – РЭМ изображения продуктов термолита для чистого ОКФ: а) при 450°C; в) 600°C, стрелками показано начало образования фазы β -ТКФ; и для замещенного ОКФ: б) при 450°C; г) 600°C.

Апатитоподобный продукт термолита β -ОКФ (рис. 3.31) наблюдается при температурах 600-700°C, также присутствуют пики β -ТКФ, количество которого увеличивается с ростом температуры разложения, а при температуре около 1100 °C образуется смесь ГА/ β -ТКФ с соотношением фаз 1 к 2,33, рассчитанным по методу Чанга (Ca/P=1,54).

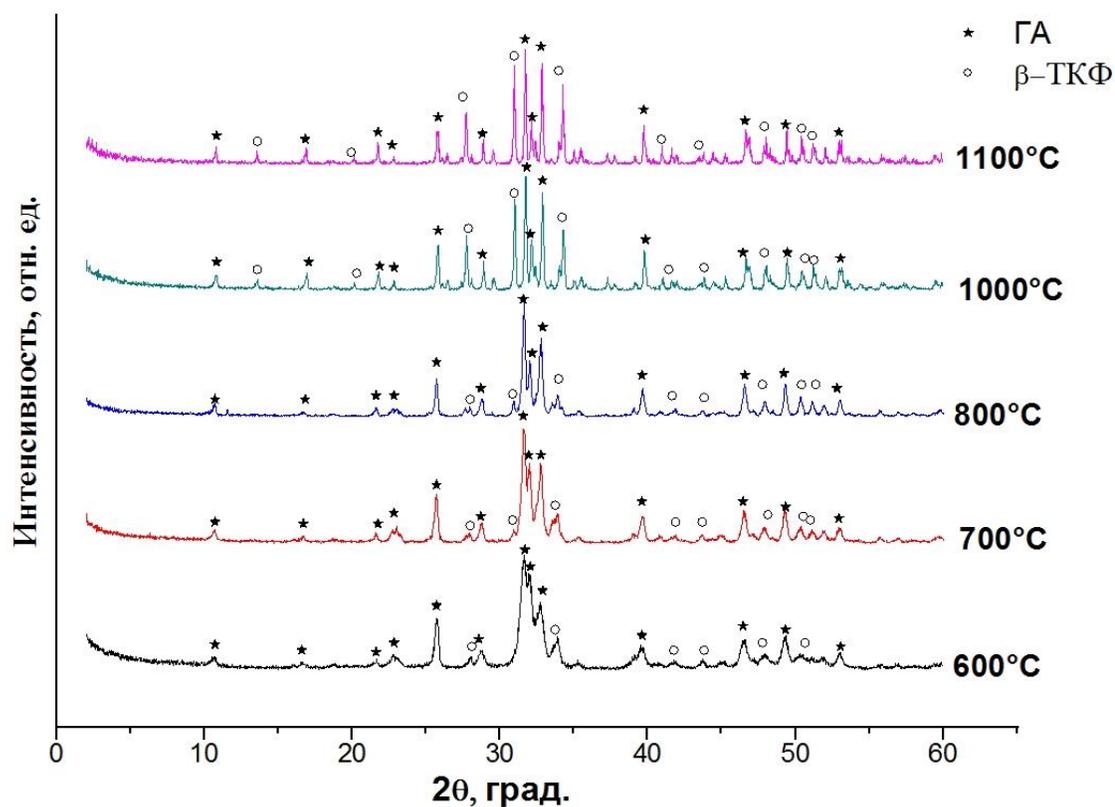


Рисунок 3.31 – Результаты высокотемпературной рентгенографии для 3-ОКФ: рентгенограммы продуктов термоллиза 3-ОКФ при 600, 700, 800, 1000, 1100°C.

Подводя некоторый итог, можно сказать, что термическое поведение ОКФ и 3-ОКФ имеет следующие различия:

- При разложении 3-ОКФ происходит не только выделение воды из гидрофосфат-аниона, но также протекает конкурирующий процесс – разложение сукцинат-аниона, что приводит к большей термической стойкости замещенного ОКФ по сравнению с чистым ОКФ, а также отвечает за более позднее образование бифазной смеси ГА/ТКФ.
- Морфология апатитоподобного продукта у незамещенного характеризуется большей пористостью, обусловленной быстрым удалением воды из структуры.
- Пирофосфатные группы, образующиеся в процессе термоллиза незамещенного ОКФ, служат источником фазы пирофосфата кальция в конечной смеси ПФК/ТКФ. В случае 3-ОКФ полупродукт термоллиза можно охарактеризовать как апатитоподобную фазу, в структуре которой находится не до конца разложенный сукцинат-анион, что впоследствии дает смесь ГА/ТКФ.

Однако, присутствуют также и сходные черты:

- Пластинчатая форма частиц продукта термоллиза наследуется и в случае чистого, и в случае замещенного ОКФ, что происходит вследствие топотактического характера дегидратации. Подобные анизотропные частицы могут быть уложены упорядоченно при компактировании подобно кирпичной кладке, обеспечивая получение плотной керамики.
- Частицы, образующиеся при термоллизе обоих ОКФ, достаточно дефектны (пористые частицы в случае незамещенного ОКФ и частицы з-ОКФ с сильными локальными вариациями толщины).

3.3 Подготовка порошков к спеканию

3.3.1 Подготовка порошков к формованию

Для получения более мелких и однородных частиц порошки, полученные из ОКФ и з-ОКФ, а также механические смеси ТКФ/ПФК и ТКФ/ГА дезагрегировали в шаровой мельнице. Для оптимизации процесса формования в полученные порошки потребовалось ввести пластифицирующую добавку. В качестве пластификатора выбран парафин. Выбор парафина в качестве пластифицирующей добавки обусловлен тем, что температура его удаления лежит в интервале от 200 до 250 °С, в отличие от, допустим, поливинилового спирта, при удалении которого нужны температуры выше 400°С.

3.3.2 Выбор давления прессования

Для получения керамики синтезированные порошки были подвергнуты одноосному прессованию. Для выбора давления прессования были получены кривые прессования (рис. 3.32), из которых следует, что порошки, полученные из ОКФ при различных температурах разложения, прессуются по-разному. Оценку насыпной плотности проводили для последующего облегчения построения кривых прессования порошковых материалов, изображенных на рис. 3.32.

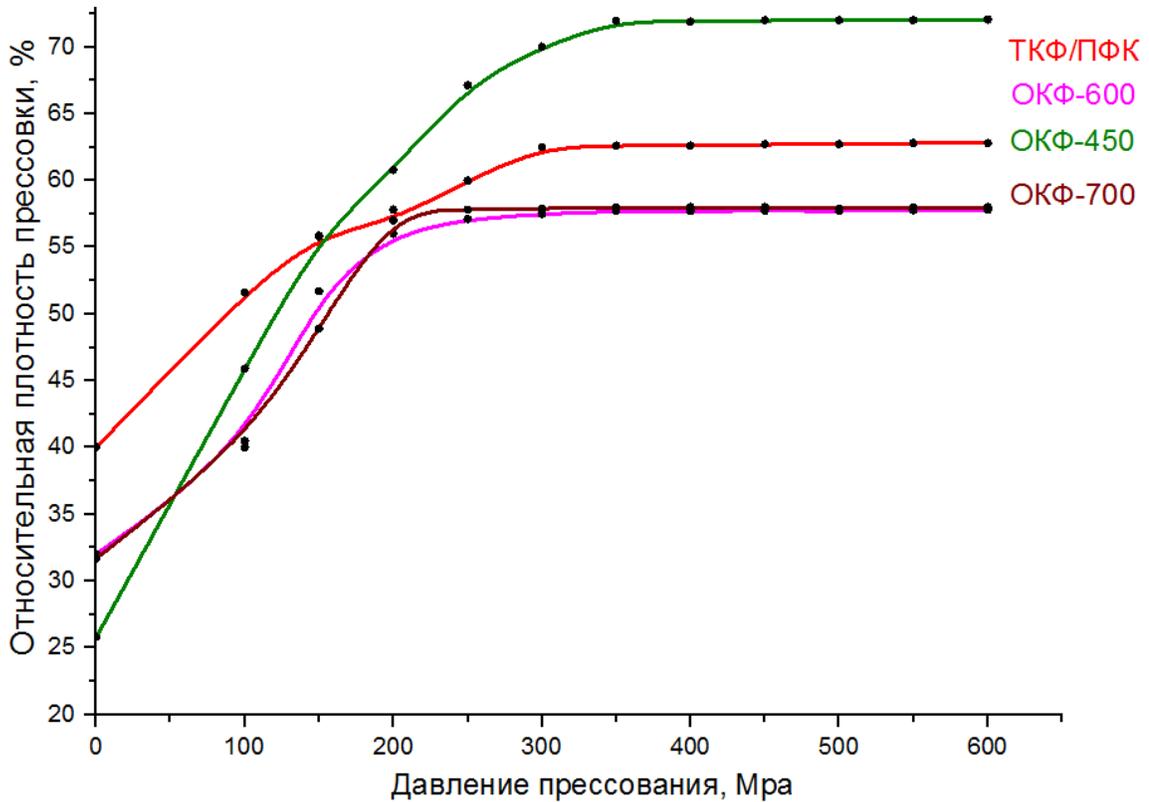


Рисунок 3.32 – Кривые прессования порошков для приготовления керамики на основе незамещенного ОКФ.

При анализе кривых прессования порошков можно сделать вывод, что максимальную плотность при прессовании (до 70%) проявляют порошки ОКФ-450°. Давление, при котором достигается максимальная плотность без возникновения трещин «перепрессовки» составляет около 350-400 мПа.

Порошки ОКФ и з-ОКФ, полученные при температурах выше 500 °С прессуются плохо, максимально достигаемая плотность при давлении 200 мПа составляет примерно 55% от теоретической. Дальнейшее увеличение давления приводит к деформации и разрушению прессовки. Однако, можно отметить, что величины, рассчитанные исходя из линейной усадки, и не включает возможную релаксацию (последствие) прессовки после разгрузки.

Механическая смесь ТКФ и ПФК прессуется до плотности 60% при давлении около 300 МПа. Такие различия при процессе прессования можно объяснить структурой и морфологией исходного порошка. Для порошков, полученных при 450 -500°, характерна форма частиц в виде плоских вытянутых пластин, обладающих значительной дефектностью,

при прессовании происходит текстурирование, обеспечивающее максимальную прочность прессовки (рис. 3.33).

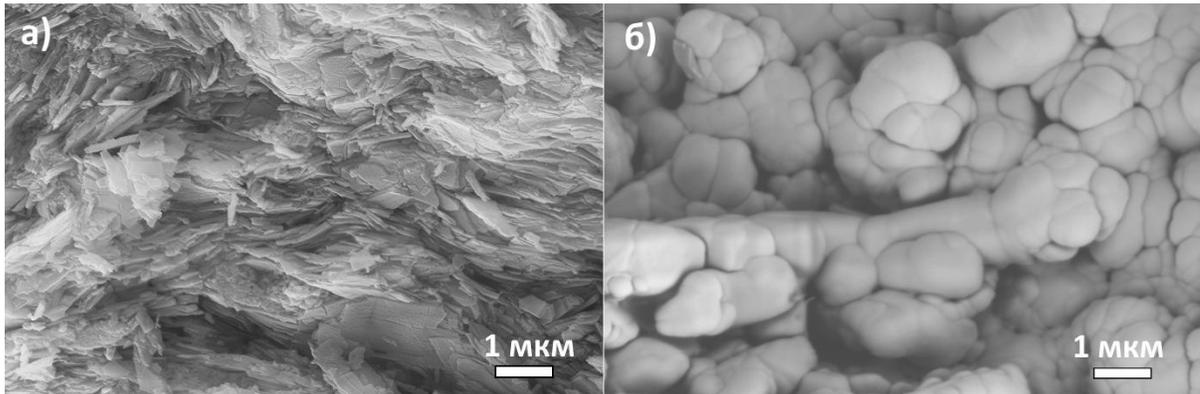


Рисунок 3.33 – Микрофотография поперечного скола прессовки из порошка ОКФ-450 (а) и ОКФ-600 (б).

Форма частиц порошков, полученных при 600° и 700°, не позволяет им укладываться плотно, а при увеличении давления при прессовании частицы порошка разрушаются, возникают трещины расслаивания, прессовка разрушается. Так, для дальнейших экспериментов внимание было сконцентрировано на порошках, полученных при температурах 300-500 °С.

3.4 Плотная керамика β -ТКФ/ β -ПФК

Образцы плотной керамики с конечным составом ТКФ/ β -ПФК были приготовлены на основе продуктов термолиза незамещенного ОКФ. Для изучения процессов усадки проводили исследование свойств компактных порошковых заготовок методом изотермических выдержек. Обжиг керамики вели при температурах 1000, 1050 и 1100 °С при времени спекания 3, 6 и 9 ч.

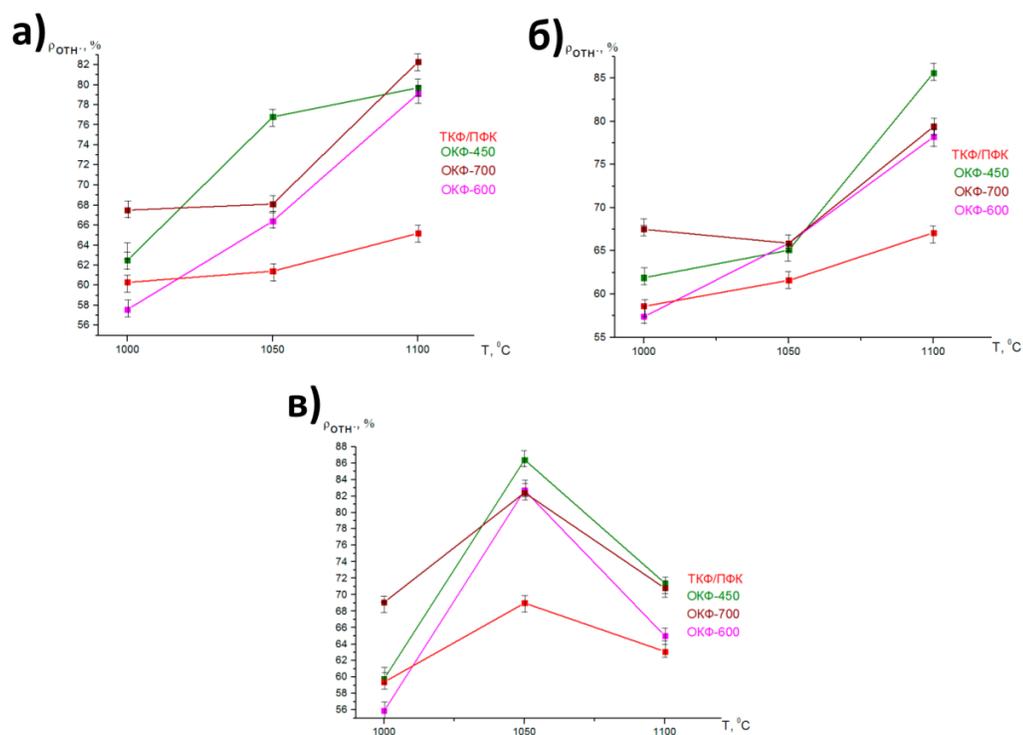


Рисунок 3.34 – Зависимость относительной плотности от температуры спекания: а) время спекания 3 часа; б) время спекания 6 часов; в) время спекания 9 часов.

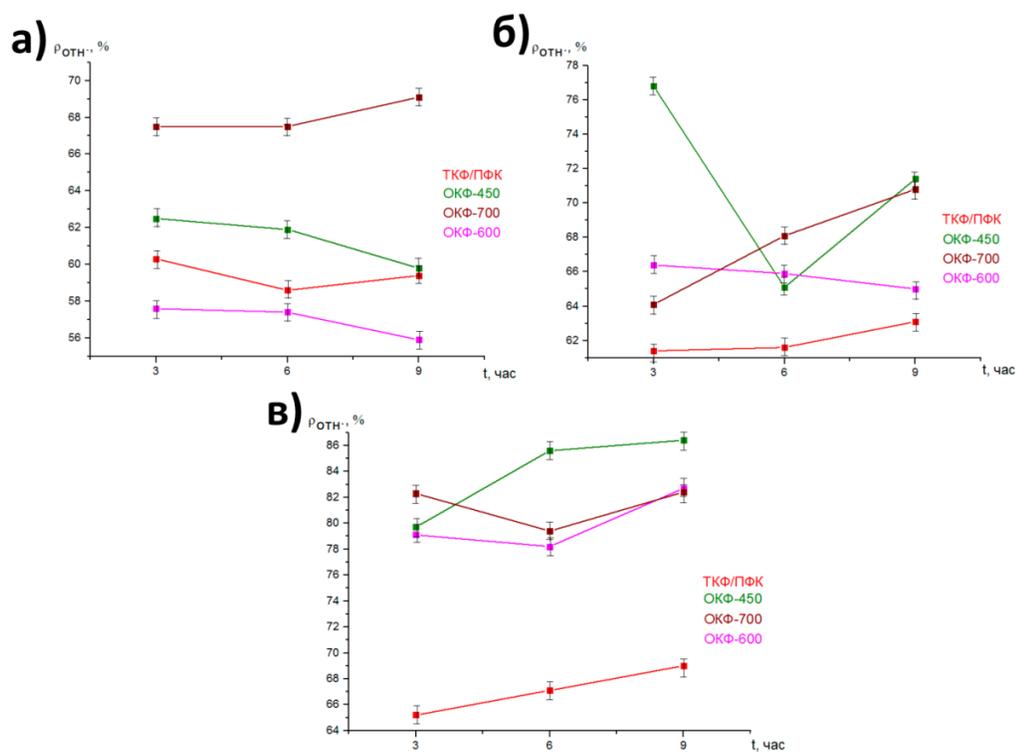


Рисунок 3.35 – Зависимость относительной плотности от времени спекания: а) температура спекания 1000 $^\circ\text{C}$; б) температура спекания 1050 $^\circ\text{C}$; в) температура спекания 1100 $^\circ\text{C}$.

При анализе приведенных изо- и политермических данных по уплотнению можно сделать несколько выводов:

1. Наиболее низкую плотность при спекании практически при всех режимах демонстрируют образцы керамики, полученные из механической смеси ТКФ/ПФК. В данном случае мы имеем дело с твердофазным спеканием материала, содержащего ПФК, механизмы диффузии крупного пирофосфатного аниона сильно затруднены, поэтому спекания как такового практически не происходит. Также низкую плотность проявляют образцы керамики, полученные при спекании порошков ОКФ-600 и ОКФ-700, что может быть связано с изначально невысокой плотностью прессовок и возможным наличием в них перепрессовочных трещин. Наибольшая плотность достигается у серии образцов, полученных из порошков ОКФ-450. При спекании этих порошков происходит химическая реакция, которая не только позволяет достигнуть достаточно высокой плотности керамик (до 80%), но и благоприятно сказывается на механических свойствах (см.ниже).
2. По мере увеличения температуры спекания относительная плотность керамики растет, что вполне соотносится с данными дилатометрических испытаний, показывающими, что максимальная усадка у всех образцов происходит в интервале от 1070 до 1100°C (исключение составляет образец, полученный из ОКФ-700, он проявляет максимальную усадку уже при 1000 °C).
3. При увеличении времени спекания плотность некоторых образцов уменьшается вследствие вклада процессов вторичной рекристаллизации, при которых начинается аномальный рост зерна, происходит коалесценция, укрупнение и перераспределение пор, а уплотнения практически не наблюдается.

Данные растровой электронной микроскопии подтверждают выводы, полученные при анализе кривых спекания. Рис. 3.36. демонстрирует микроструктуру керамики, полученной из смеси ТКФ и ПФК. Ни при увеличении времени, ни при увеличении температуры спекания различий в микроструктуре и плотности получаемой керамики не наблюдается.

На рис. 3.37 показаны изображения РЭМ шлифов керамик, полученных из порошков ОКФ, обработанных при разных температурах. Режим спекания одинаковый. Несмотря на однородную микроструктуру и достаточно небольшой размер зерна, керамика, полученная из

порошка ОКФ-600, имеет низкую плотность, обусловленную наличием крупных пор, в то же время, керамика, полученная из ОКФ-450, не имеет подобных дефектов.

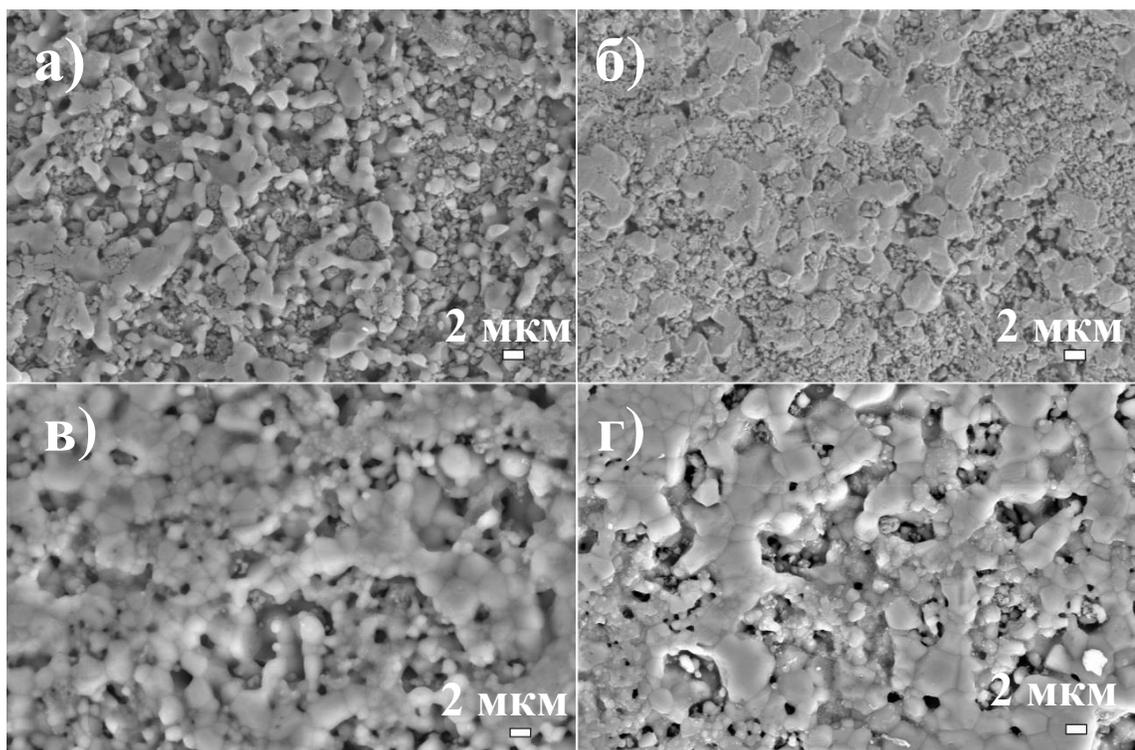


Рисунок 3.36 – Изображения РЭМ шлифов керамики, полученной из механической смеси порошков ТКФ и ПФК: а) 1000°C, 3 часа; б) 1000°C, 9 часов; в) 1100°C, 3 часа; г) 1100°C, 9 часов.

На рис. 3. 37 г) продемонстрирован эффект коалесценции пор, возникающий при увеличении времени спекания. Такой эффект проявлялся во всех сериях керамик и при всех температурах спекания. В меньшей степени этот эффект проявляется у керамик, полученных из ОКФ-450. Достаточно крупные поры появляются только после 9 часов спекания (3.38 в). Керамика, спеченная из порошков ОКФ-600 и ОКФ-700, показывает наличие крупных пор уже после 3 часов спекания.

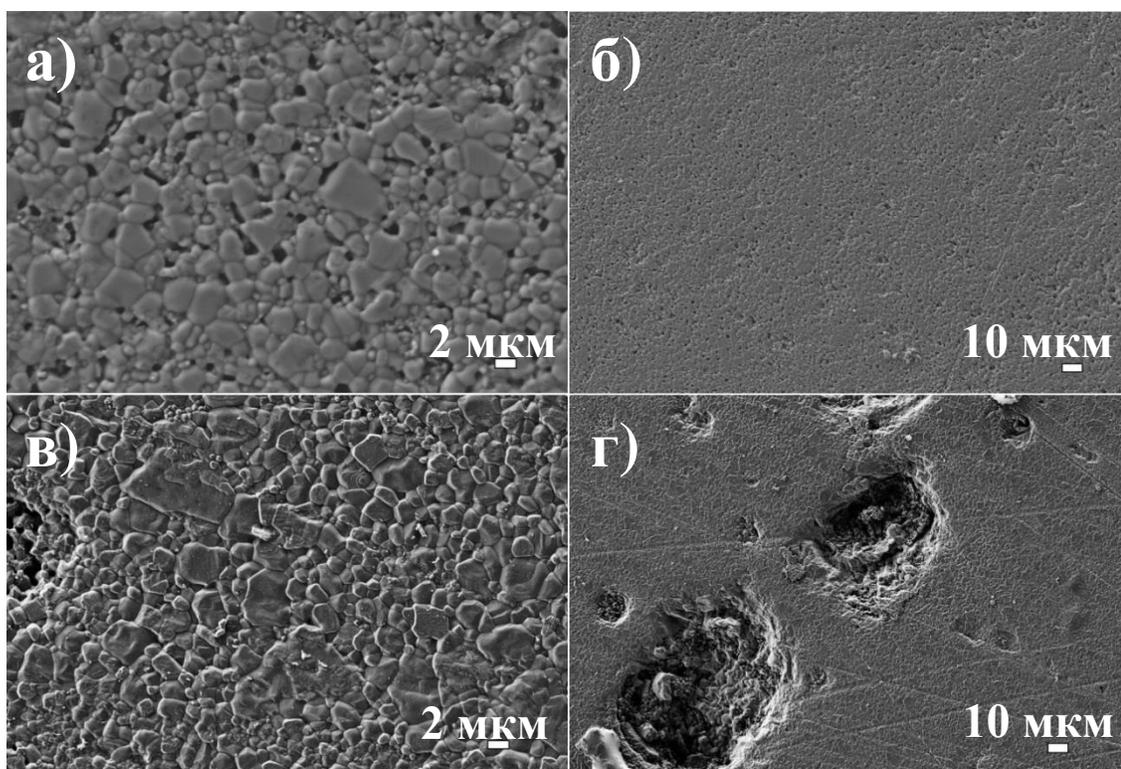


Рисунок 3.37 – Изображения РЭМ шлифов керамик, полученных из: а) и б) ОКФ-450°; в) и г) ОКФ-600°. Режим спекания 1100°С, 3 часа.

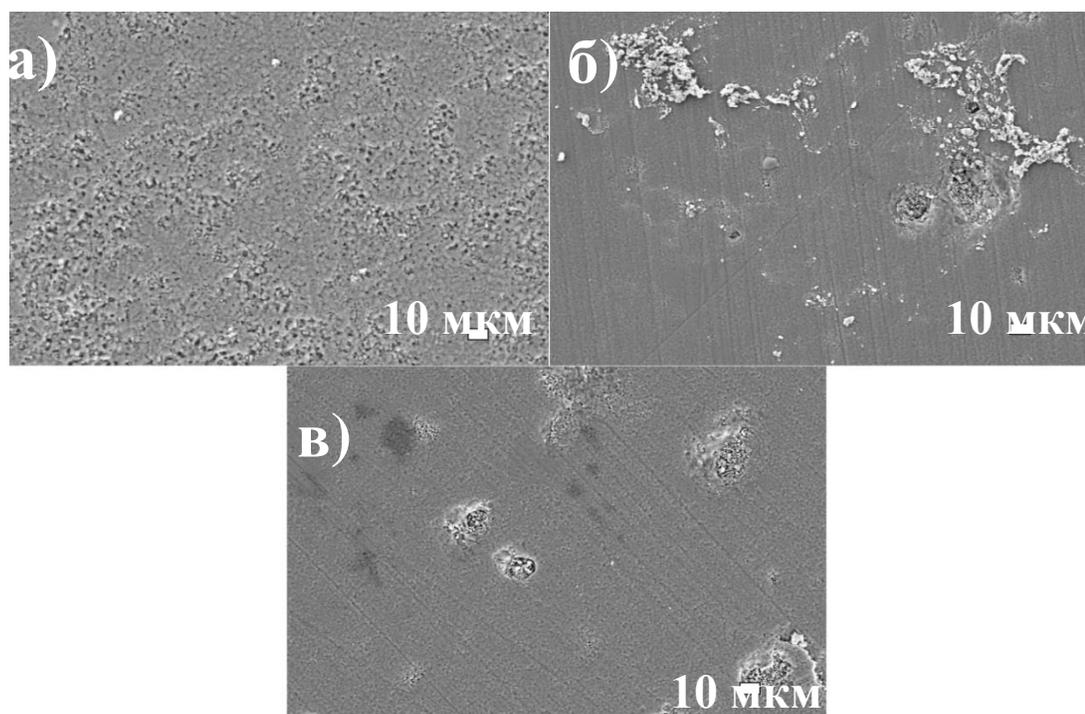


Рисунок 3.38 – Микрофотографии шлифов керамик, полученных из ОКФ-450,

температура спекания 1100°C: а) время спекания 3 часа; б) время спекания 6 часов; в) время спекания 9 часов.

Так, подводя некоторый итог, можно сказать, что наиболее плотную керамику можно получить при температуре спекания 1100°C, а чтобы минимизировать процесс вторичной рекристаллизации, и, следовательно, предотвратить образование крупных пор, время спекания должно быть не более 3 часов. Поэтому серия керамик, полученных при режиме спекания 1100°C, 3 часа была выбрана для дальнейших исследований.

Таблица 3.7. демонстрирует основные характеристики прессовок и образцов керамики, полученных при температуре 1100 °С при выдержке 3 часа. Наиболее высокие значения плотности показывают керамики, полученные на основе порошков ОКФ-400 и ОКФ-450, следовательно, уменьшение температурной обработки ОКФ приводит к большей усадке при обжиге таблетки.

Таблица 3.7 – Плотности прессовок и образцов керамики при 1100°C на основе полупродуктов разложения ОКФ.

Порошок	Давление прессования, МПа	Относительная плотность, %		Прочность, МПа
		до обжига	после обжига	
ОКФ-300	400	53 ± 2	67 ± 3	-
ОКФ-350	400	63 ± 1	70 ± 3	-
ОКФ-400	400	64 ± 3	75 ± 2	-
ОКФ-450	400	72 ± 2	80 ± 3	125 ± 11
ОКФ-600	250	58 ± 2	79 ± 3	16 ± 3
ОКФ-700	200	57 ± 3	82 ± 2,5	20 ± 3
ТКФ/ПФК*	250	62 ± 3	65 ± 2	24 ± 3

*Механическая смесь порошков бета-ТКФ и бета-ПФК в соотношении 2:1.

Данные, полученные в ходе анализа дилатометрических кривых (рис. 3.39) показывают, что линейная усадка таблеток при 1100°C составляет от 2 (для ОКФ-400) до 7 % (для ОКФ-300). Небольшое сжатие образцов при 600-700°C может быть связано с началом образования β-ТКФ/β-ПФК. Расширение при 1150-1180°C может быть обусловлено фазовым переходом β-ПФК→α-ПФК.

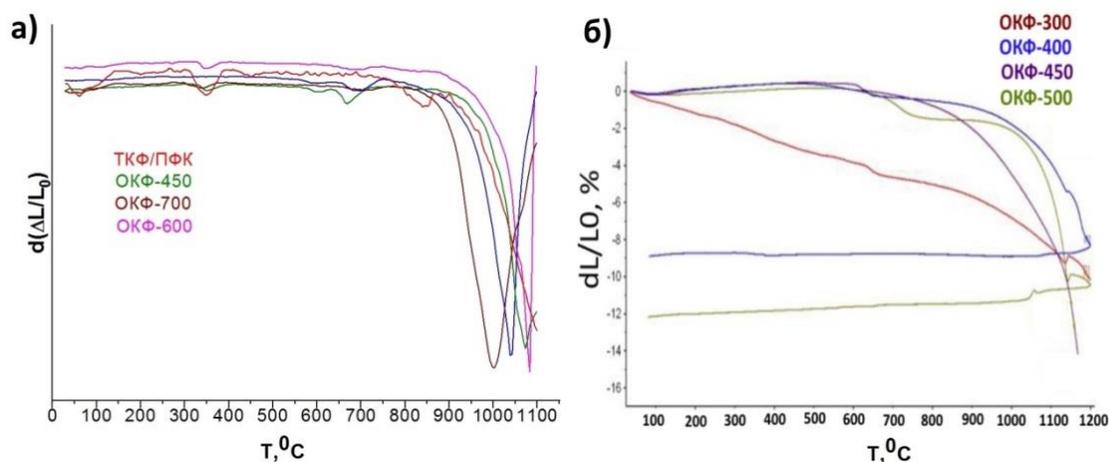


Рисунок 3.39 – Дилатометрические кривые полупродуктов термического разложения незамещенного ОКФ: а) дифференциальные кривые при 450-700°C; б) интегральные кривые при 450-700°C.

По данным рентгенофазового анализа, все керамические материалы являются смесями β -ТКФ и β -ПФК (Рис. 4.40).

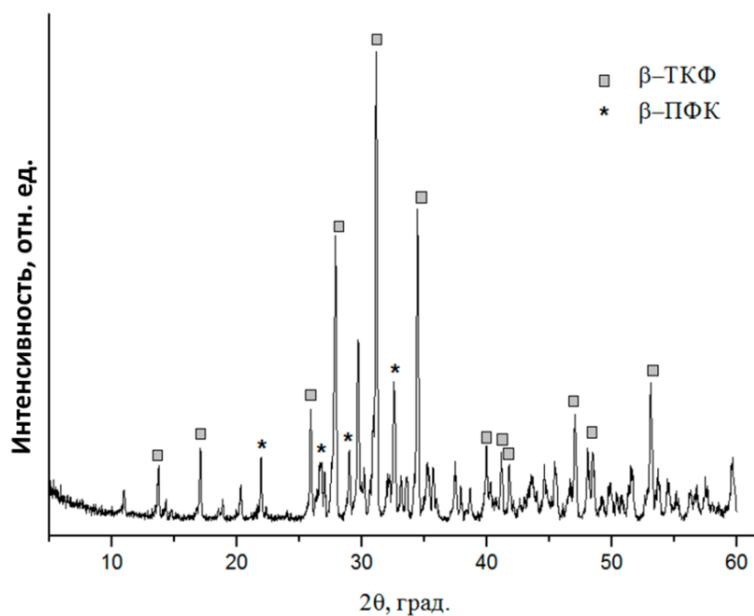


Рисунок 3.40 – Рентгенограмма керамического материала на основе незамещенного ОКФ.

Для оценки распределения фаз в керамических образцах применяли метод рентгеноспектрального микроанализа. На рис. 3.41 и 3.42. приведены карты микрофотографии шлифов керамики из механической смеси ТКФ/ПФК и керамики,

полученной из ОКФ-450, и карты распределения элементов в них. Зоны, в которых больше фосфора, соответствуют пирофосфату кальция $\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$ (соотношение $\text{Ca}/\text{P}=1$), более темные области обогащены кальцием – $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ (соотношение $\text{Ca}/\text{P}=1,5$). Данные о распределении элементов показывают, что в керамике, полученной из ОКФ, фазы ПФК и ТКФ распределены более равномерно, нежели в керамике, полученной из смеси ТКФ и ПФК. Кроме того, сравнивая изображения, полученные во вторичных электронах с картами распределения фаз, можно сделать вывод, что более мелкие зерна керамики представляют фазу пирофосфата, а более крупные – трехкальциевого фосфата, что соответствует различию в скоростях массопереноса фосфатного и пирофосфатного анионов.

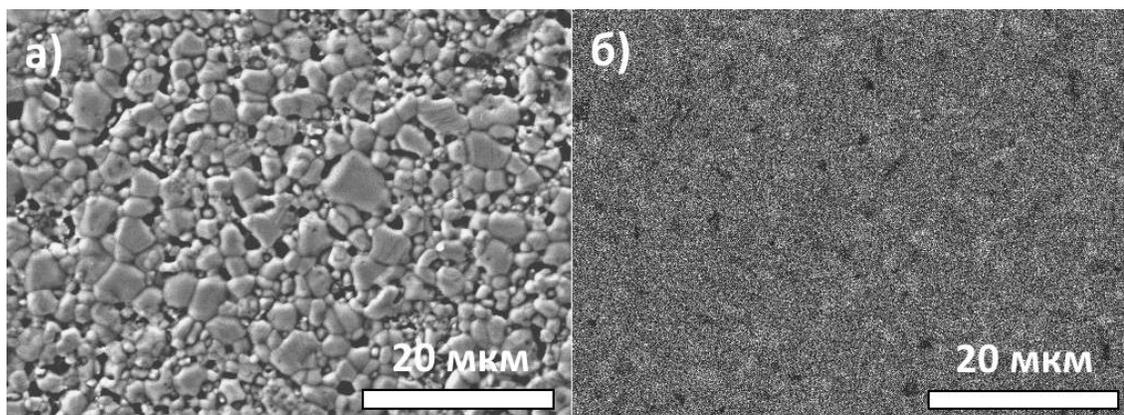


Рисунок 3.41 – Изображения РЭМ шлифа керамики ОКФ-450 (а), карты распределения в ней элементов (б): более темные области обогащены кальцием, более светлые – фосфором.

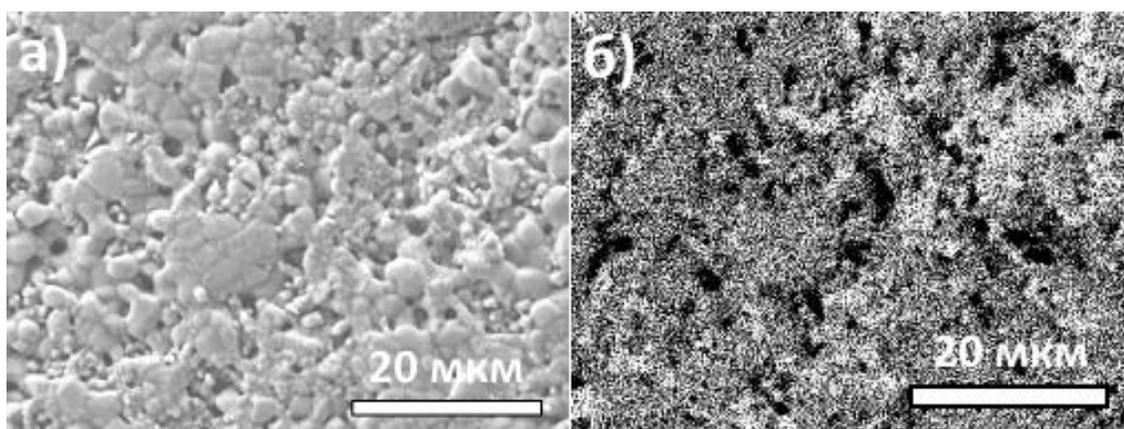


Рисунок 3.42 – Изображения РЭМ шлифа керамики ТКФ/ПФК (а), карты распределения в ней элементов (б): более темные области обогащены кальцием, более светлые – фосфором.

Механические свойства полученной керамики были оценены путем измерения прочности на изгиб. Полученные данные показывают, что наибольшую прочность проявляют образцы, полученные из ОКФ-450 (рис. 3.43.). Можно предположить, что столь высокие прочностные характеристики обеспечивает как изначальная плотная укладка порошка в получаемых прессовках (рис. 3.44.), так и протекание химической реакции в процессе спекания. Керамика, полученная из ОКФ-600 и ОКФ-700 показывает значительно меньшее значение прочности (порядка 20-25 МПа). По-видимому, процесс коалесценции пор, возникающий при получении керамик из этих порошков, не позволяет добиться высоких прочностных характеристик.

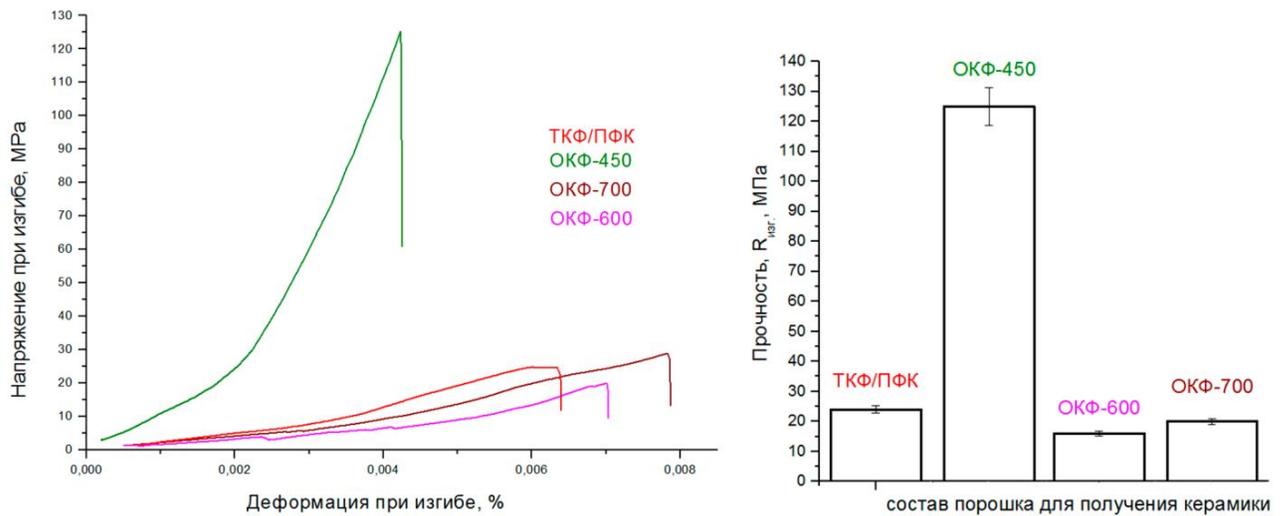


Рисунок 3.43 – Прочность на изгиб керамических образцов

На рис. 3.44. представлены изображения РЭМ поверхностей разрушения керамик. Образцы на основе ОКФ-600, проявляющие наиболее низкие показатели прочности на изгиб, демонстрирует характерный межзеренный характер скола, наличие трещин, в то время как сколы остальных образцов носят внутризеренный характер.

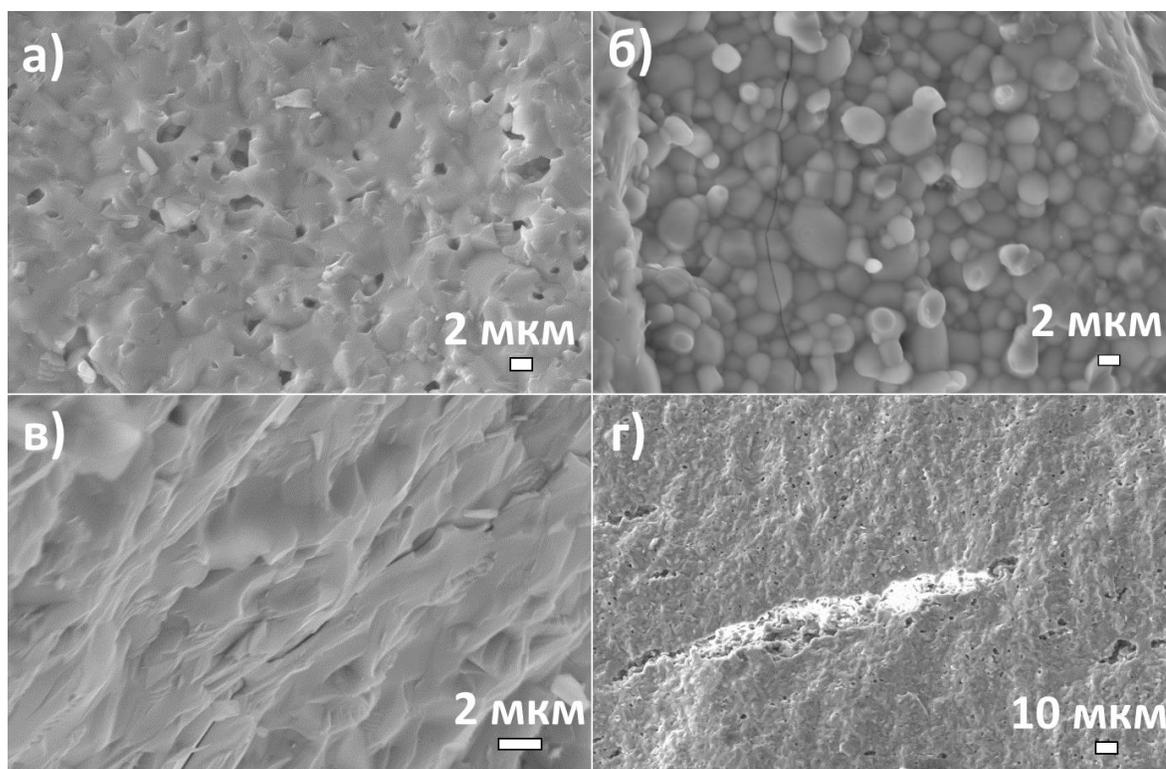
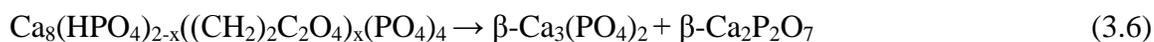


Рисунок 3.44 – Изображения РЭМ сколов керамики, полученной из а) ОКФ-450; б) ОКФ-600; в) ОКФ-700; г) механической смеси ТКФ и ПФК.

Поскольку пористость уменьшает эффективное поперечное сечение образца и способствует концентрации напряжений у поверхности пор, в координатах прочность – пористость материалы с изотропным расположением пор и ориентации зерен, как правило, ложатся на экспоненциальную кривую. Предварительная организация порошков ОКФ, полученных при температурах около 400°C , вызывает фактическое текстурирование компактного материала и наследуется керамикой (подобную организацию порошка иногда проводят, например, направленной кристаллизацией водной суспензии [138, 139]). В материалах подобного типа работают механизмы упрочнения, реализующиеся в анизотропных природных покрытиях (типа перламутра) и приводящие к эффективной переориентации и ветвлению трещин в сочетании с транскристаллитным разрушением.

3.5 Плотная керамика β -ТКФ/ГА

При термолизе порошков з-ОКФ в зависимости от степени замещения x ($\text{Ca/P}=8/(6-x)$) могут образоваться смеси различного состава. Так, при $x < 0,67$ соотношение $1,33 < \text{Ca/P} < 1,5$ при термообработке дает смесь β -ТКФ и β -ПФК:



При более высоких степенях замещения, где $x > 0,67$, наиболее вероятен вариант, при котором соотношение Ca/P будет находиться в следующих пределах: $1,5 < \text{Ca/P} < 1,67$, что отвечает смеси гидроксиапатита и β -ТКФ:



Полученные порошки з-ОКФ имеют степень замещения $x = 0,85 \pm 0,05$, значит, наиболее вероятен вариант образования бифазной смеси ГА и β -ТКФ. Так, образцы плотных керамик были приготовлены на основе продуктов термоллиза з-ОКФ, полученных при температурах 300-500°C. Можно отметить, что плотность прессовок, полученных из з-ОКФ, выше таковой по сравнению с незамещенным ОКФ, что связано с присутствием фазы ГА, которая уплотняется лучше, чем фаза ТКФ и особенно ПФК, поэтому плотность полученной керамики может достигать до 90% от теоретической ($\rho_{\text{теор}} \approx 3 \text{ г/см}^3$) (Таблица 3.8). Внутризеренная пористость практически отсутствует.

Таблица 3.8. Плотности прессовок и образцов керамики при 1100°C на основе полупродуктов разложения з-ОКФ

Порошок	Давление прессования, МПа	Относительная плотность, %		Прочность, МПа
		до обжига	после обжига	
з-ОКФ-300	400	53 ± 2	81 ± 3	-
з-ОКФ-350	400	60 ± 1	89 ± 3	-
з-ОКФ-400	400	56 ± 3	90 ± 2	-
з-ОКФ-450	400	55 ± 2	88 ± 3	27 ± 2
з-ОКФ-600	400	54 ± 2	83 ± 3	17 ± 3
ТКФ/ГА*	250	62 ± 3	65 ± 2	16 ± 3

*Механическая смесь порошков бета-ТКФ и ГА в соотношении 2:0,2.

Линейная усадка керамик, полученных на основе з-ОКФ, составляет от 7 (з-ОКФ-300) до 11% (з-ОКФ-350) (рис. 3.45). При анализе данных дилатометрии можно наблюдать пик при 700-720°C, что связано с появлением фазы β -ТКФ. При 950°C начинается усадка, что типично для спекания бифазных смесей ГА/ТКФ и ГА-керамики. Максимальная линейная усадка керамик составляет около 15% при 1150°C. Однако объемная усадка при 1100°C и 1200°C составляет около 30%.

Полученная керамика проявляет высокую плотность и имеет зерна крупного и мелкого размера (дуплексное распределение), средний размер зерна меньше, нежели в случае с керамикой полученной из незамещенного ОКФ. Характер скола внутризеренный, аналогичен таковому у керамики на основе ОКФ-450 (рис. 3.46). Однако, полученные максимальные значения прочности на изгиб в случае керамики, полученной из з-ОКФ-450, составляют 27 МПа, что существенно меньше, чем для керамик на основе ОКФ-450. Это может быть связано с как перепрессовкой керамических балок для механических испытаний (дилатометрические испытания и исследования микроструктуры проводились на образцах другой геометрии – таблетках), так и с недостаточным компактированием порошка в прессовку. Следует также отметить, что несмотря на достаточно хорошую изученность бифазных керамик ТКФ/ГА различных составов, исследований именно о прочности на изгиб проводилось немного [141]. Однако, исследования, описывающие в том числе и механические свойства бифазных керамик [142, 143], содержат значения механической прочности порядка 30-60 для керамик с разным соотношением фаз ТКФ и ПФК и различными замещениями в структуре ГА. У авторов [143] наблюдаются наивысшие значения прочности на изгиб для ГА-керамики и меньшие – для керамики с самым высоким содержанием ТКФ (порядка 45 МПа).

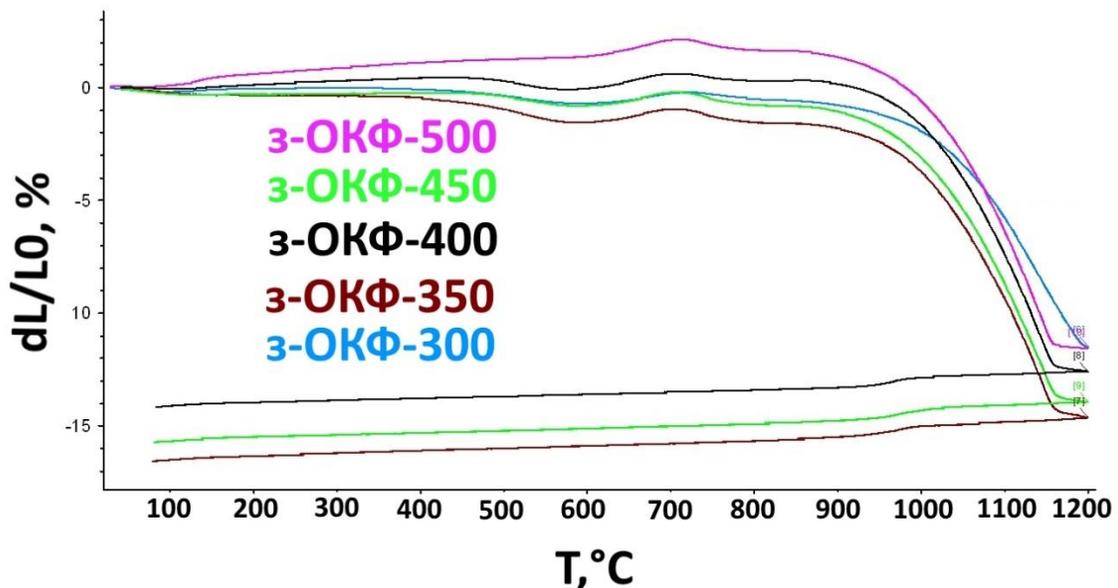


Рисунок 3.45 – Дилатометрические кривые полупродуктов термического разложения з-ОКФ при 300-500°C.

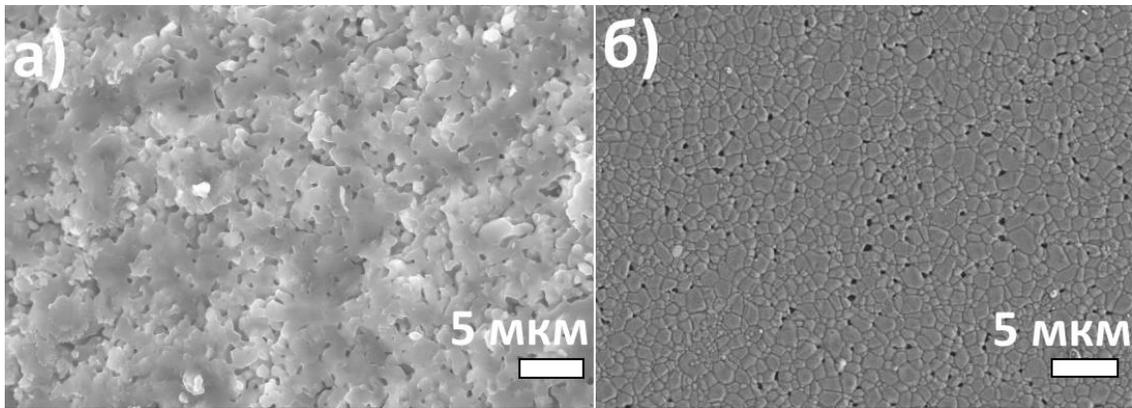


Рисунок 3.46 – Изображения РЭМ микроструктуры скола (а) и шлифа (б) образца плотной керамики на основе з-ОКФ-450.

По данным рентгенофазового анализа, керамики состоят из ГА и β -ТКФ. На рис. 3.47 показана характерная рентгенограмма такого состава.

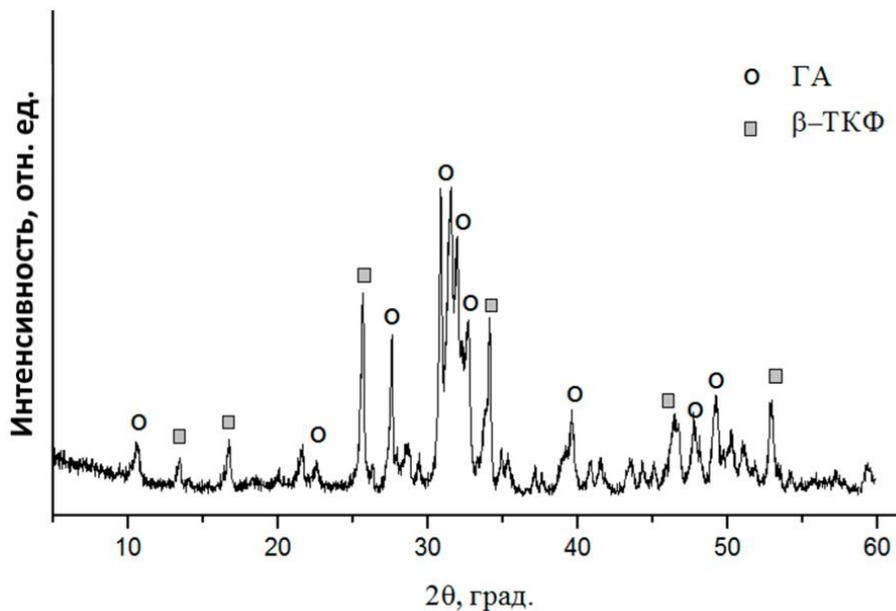


Рисунок 3.47 – Рентгенограмма керамического материала на основе з-ОКФ.

Картирование методом рентгеноспектрального микроанализа не обнаружило разницы в составе зерен керамики. Так, на картах распределения фосфора и кальция наблюдается равномерное распределение элементов, что вызвано аналитическими ограничениями метода РСМА. Данный вид керамики имеет размер зерна меньше 1 мкм, что не позволяет использовать ускоряющие напряжения больше 10 кВ, а при этом эффективность возбуждения линии Са снижается. При высоких же ускоряющих напряжениях область генерации

рентгеновского излучения больше, чем размер зерна в полученной керамике, что опять же не позволяет провести разделение по элементам.

Однако, по данным РСМА в полученных керамиках присутствует натрий (рис. 3.48), который располагается в крупных зёрнах. Натрий может внедряться в структуру ТКФ с образованием $\text{Ca}_{10}\text{Na}(\text{PO}_4)_7$. Вероятно, ионы Na^+ остаются на пластинках з-ОКФ при синтезе в буферном растворе и до конца не устраняются промыванием из-за высокой удельной поверхности пластинчатых частиц з-ОКФ. Так, можно предположить, что зерна, содержащие натрий, можно отнести к ТКФ, а более мелкие зерна – к ГА. Более мелкие зерна фазы ГА могут быть обусловлены возникновением механических напряжений при спекании композита, который состоит из фаз, рекристаллизующихся с различной скоростью (constrained sintering).

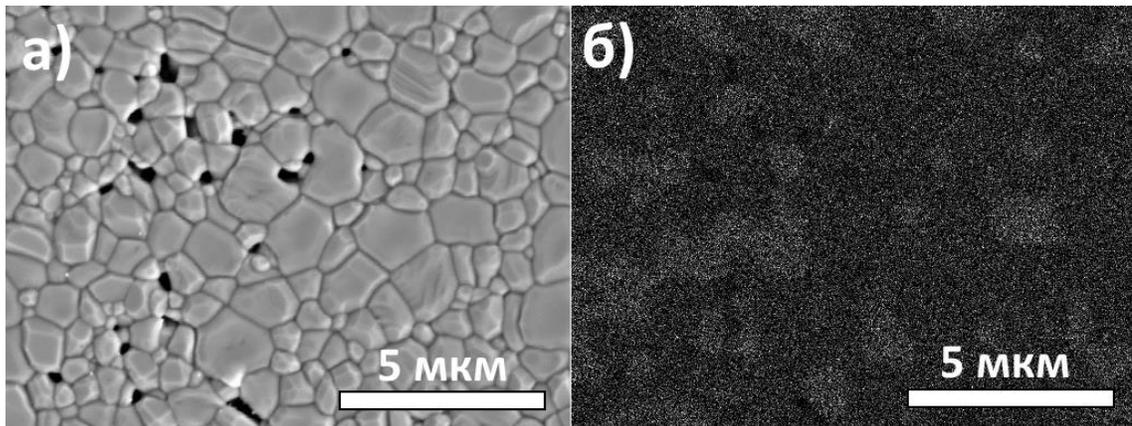


Рисунок 3.48 – РЭМ изображение распределения натрия в керамике на основе з-ОКФ-450.

3.6 Макропористая керамика

Остеокондуктивность керамики зависит в том числе и от пористости, следовательно, для получения системы крупных пор было выбрано три метода: 1) метод реплики; 2) метод удаляемых добавок и 3) метод шликерного литья. В качестве исходного материала было принято решение использовать порошки ОКФ-450 и з-ОКФ-450, как наиболее перспективные по механическим и химическим характеристикам. Согласно данным, полученным в ходе экспериментов по получению плотной керамики, температуру обжига и время выдержки 1100°C и 3 часа определили как наиболее оптимальные. Получаемая керамика в идеале должна быть достаточно проницаемой и сохранять приемлимый уровень прочности.

3.6.1 Метод реплик

В качестве каркаса использовалась пенополиуретановая (ППУ) губка с размером ячеек 500-1000 мкм. Губку пропитывали суспензией ОКФ+поливиниловый спирт для более прочной адгезии частиц ОКФ на пенополиуретане.

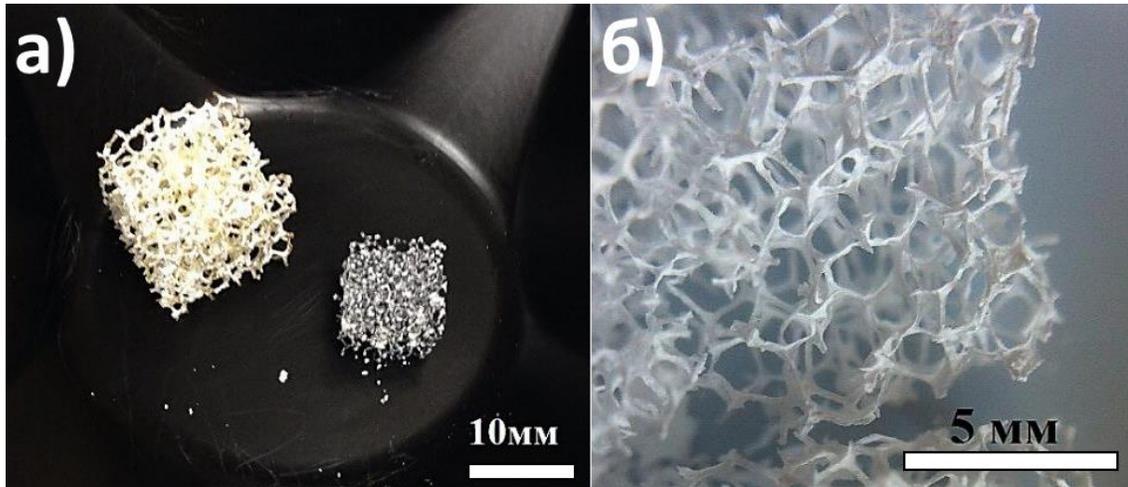


Рисунок 3.49 – Изображения керамик, полученных методом реплик: а) пропитанная суспензией ППУ-губка; б) типичное изображение макропористой керамики из 3-ОКФ-450, полученной при 1100°C.

Образцы керамики, полученной данным методом (рис. 3.49), имеют развитую систему макропор, повторяющих форму полимерного каркаса, и имеют размер до 1000 мкм. Часть перемычек внутри остается полыми, также плотность керамического слоя на поверхности полимера слишком мала, что приводит к катастрофически малой прочности керамики на сжатие (не более 0,01 МПа) и фактически к ее разрушению уже при небольшом усилии. По-видимому, сказывается отсутствие давления при прессовании, позволяющее предварительно уложить частицы порошка для обеспечения достаточной плотности укладки и, впоследствии, эффективного спекания.

3.6.2 Метод удаляемых добавок

Полистирольные шарики размером 500 мкм были выбраны в качестве добавки, образующей поры. Полистирол был выбран по экономическим причинам, а также из-за того, что температура его перехода в вязкотекучее состояние составляет около 240°C, что удобно для последующего обжига керамики. Загрузка полистирольных шариков варьировалась от 10 до 60% по объему компактированного материала. Оптимальной оказалась загрузка 40-50%, в случае большей загрузки прессовка проявляла низкие прочностные характеристики. Часто

при прессовании возникала проблема упругих отталкиваний между полистирольными шариками, что приводило к разрушению прессовки. Для минимизации этого эффекта поверхность шариков предварительно смачивали ацетоном.

Полученные керамики сохраняют форму прессовки, однако добиться системы взаимосвязанных проницаемых пор добиться не удалось, т.к. характер распределения шариков по объему прессовки неравномерен и хаотичен. При больших загрузках (50% и более) спеченная керамика является хрупкой и недостаточно прочной что для ОКФ-450, что для з-ОКФ-450 (рис. 3.50 б) и в)). При малых загрузках шариков (~10%) прочность керамики растет, однако доля пор при этом минимальна, часто образуются даже не поры, а просто лунки на поверхности керамического образца. прочные образцы керамики с минимальной долей пор, а иногда и просто «лунок» на поверхности. При 50% и более загрузке образцы макропористой керамики являются достаточно хрупкими вне зависимости от времени спекания. Представляется, что в данном направлении есть определенные перспективы. Необходимо оптимизировать долю шариков, условия формования, тип пластификатора, и, главное – режим термообработки.

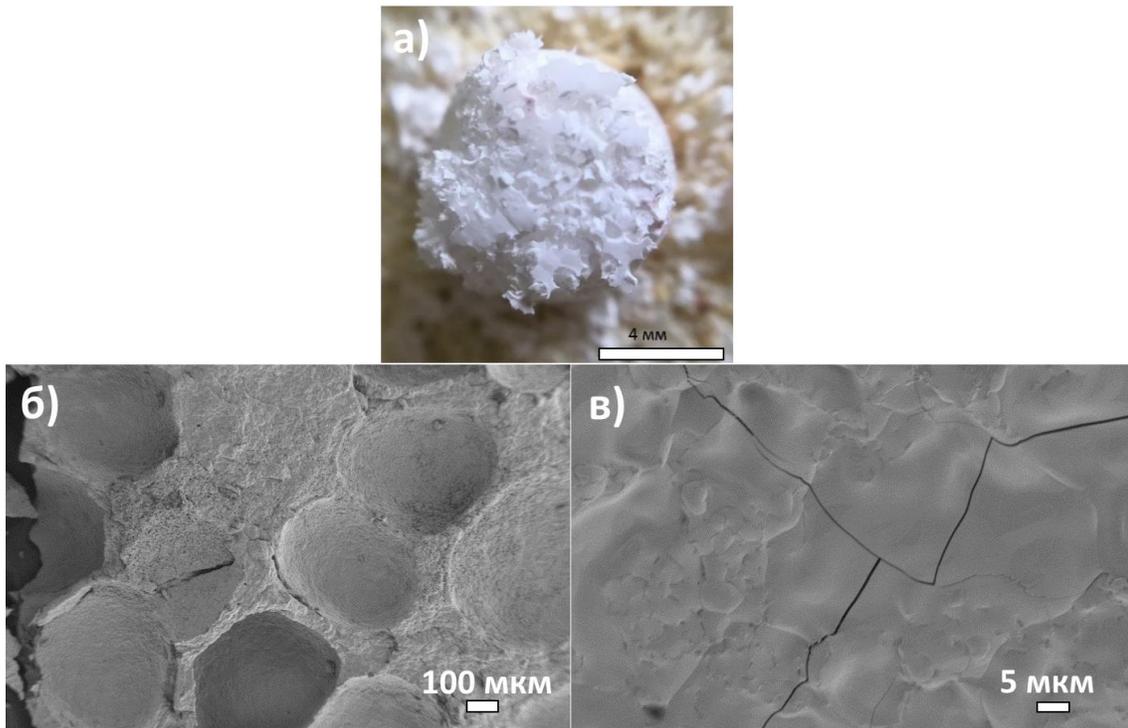


Рисунок 3.50 – Изображения керамик, полученных методом выгорающих добавок: а) спрессованный композит на основе з-ОКФ-400; б) и в) РЭМ изображения пористой керамика на основе ОКФ-450, загрузка шаров 50%.

3.6.3 Метод шликерного литья

Для создания необходимой архитектуры при производстве образцов макропористой керамики были выбраны модифицированные структуры Кельвина (рис. 3.51 и рис. 3.52). Структура Кельвина в данном случае представляет собой ОЦК решетку из усеченных октаэдров, в которых грани полые для обеспечения большей проницаемости.

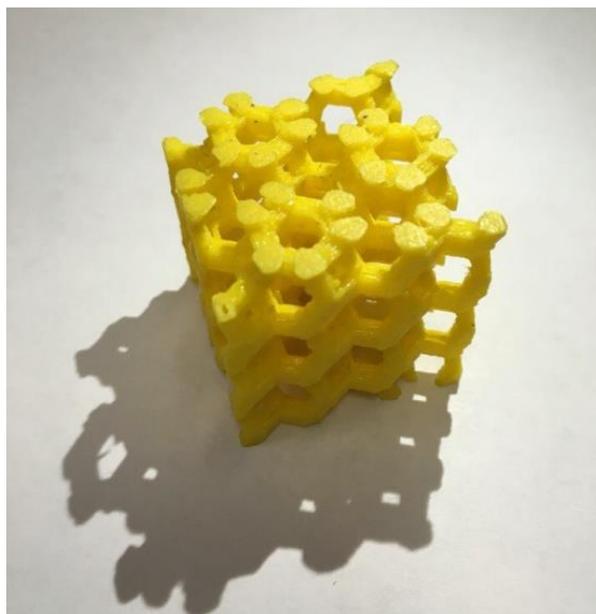


Рисунок 3.51 – Изображение модифицированного варианта структуры Кельвина

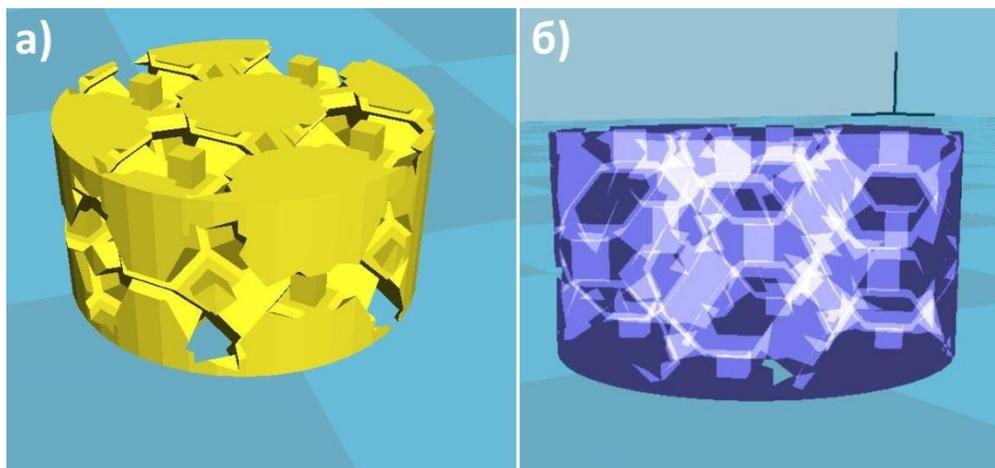


Рисунок 3.52 – Форма для заполнения шликером (а) и вид полостей в форме (б).

Шликеры на основе термолизированных ОКФ и з-ОКФ были приготовлены с ПАВ Darvan C-N из расчета 5-10 мг на 1 г порошка [130, 144]. При этом загрузка порошка не превышала 16% по массе (1 г порошка на 5 мл воды). Напечатанные на термоэкструзионном

принтере формы (рис. 3.52) из полимера АБС или ПЛА устанавливались в цилиндрическую пресс-форму и заполнялись полученным шликером под давлением. Для процесса шликерного литья распространена проблема пресс-фильтрации, суть которой заключается в выдавливании жидкости из суспензии во время прессования, что приводит к тому, что высококонцентрированная суспензия становится вязкой и забивает входы в каналы формы. Для уменьшения вероятности протекания подобного процесса прессование проводили медленно. Также, чтобы избежать процесса пресс-фильтрации, напечатанную структуру помещали в тефлоновую ячейку, в которой создавалось постоянное повышенное давление газа N_2 (~4 атм). Для того, чтобы понять, каков диаметр отверстия, в которое можно залить шликер (как под давлением, так и без), были проведены эксперименты с тестовыми формами, содержащие отверстия различного диаметра, от 250 мкм до 1000 мкм (рис. 3.53). Установлено, что наименьший диаметр, заполняемый шликером 500 мкм.

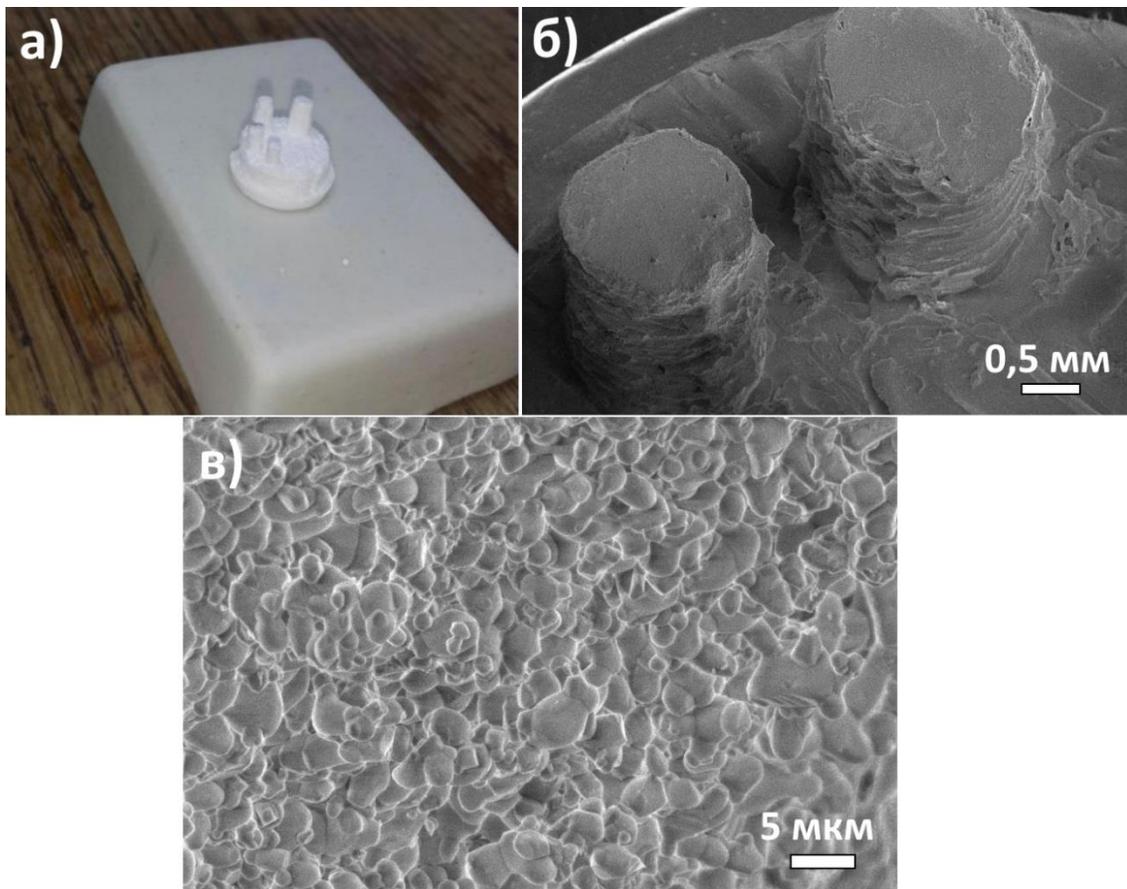


Рисунок 3.53 – Изображения тестовые керамических материалов, полученных методом шликерного литья под давлением: а) фотография полученной керамики; РЭМ

изображения микроструктуры керамических материалов б), в).

Шликер вводили в ячейку, порошок медленно заполнял полимерную форму, а вода удалялась через фильтр (метод фильтрации). Режим обжига керамики не изменялся. Форма имела диаметр 12 мм с каналами порядка 750 мкм, пористость подобных структур составляет около 30%. Соответственно пористость получаемого композита может достигать 70%.

В зависимости от типа полимера проводили обжиг керамики, так, АБС разлагается при температурах 400-500°C, практически без растекания полимера. В случае ПЛА, размягчающегося при 170-180°C, напечатанная структура расплывается, частицы порошка не успевают припечься друг к другу, образец керамики теряет форму. Поэтому преимущественно были использованы формы на основе АБС. Схема термообработки выглядела следующим образом: медленный нагрев (2°C/мин) до 450°C с выдержкой 1 час для полного удаления полимера, 5-10°C/мин нагрев до 1100°C с обжигом 3 часа.

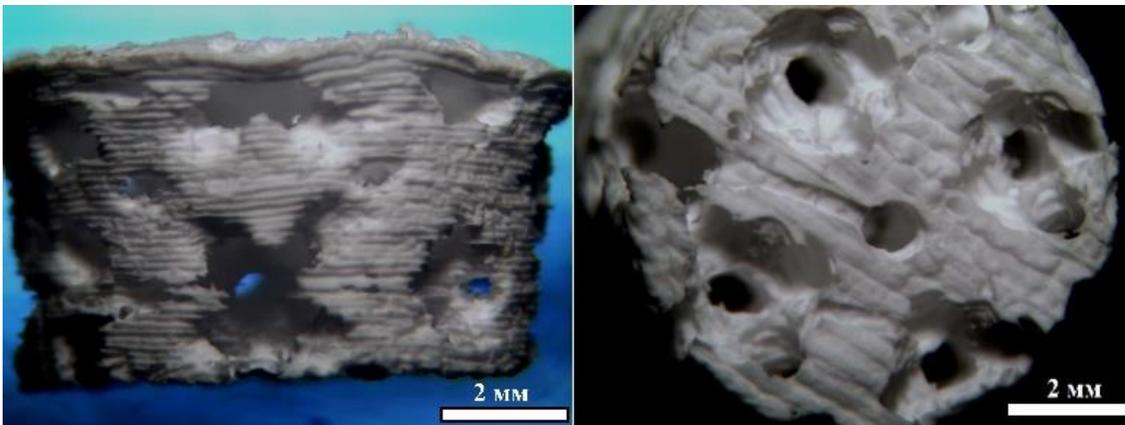


Рисунок 3.54 – Макрофотографии макропористой керамики, полученной методом шликерного литья.

Проблема пресс-фильтрации часто возникала при заполнении шликером формы, по-видимому, пластинчатые частицы под давлением забивали каналы. В полученных прессовках также оставались следы воды, которые нарушали сплошность заполнения формы, мешая уплотнению частиц. Заполнение форм порошком не превышало 70-75%. Макропористые образцы (рис. 3.54) сохраняли заданную форму, отличались хорошей пористостью, но обладали низкими механическими характеристиками (оценка прочности на сжатие не более 0,01 МПа). Образцы, полученные литьем под давлением, отличались большей прочностью (оценка 0,01 и более МПа на сжатие), с сохранением высокой пористости (рис. 3.55).

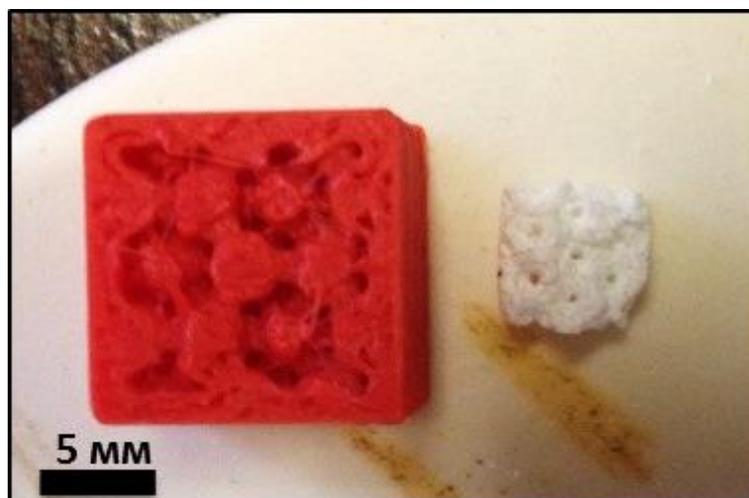
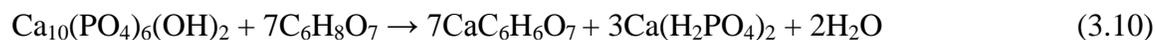


Рисунок 3.55 – Изображение макропористая керамика, полученная методом фильтрации.

3.7 Растворимость образцов керамики ТКФ/ПФК и ТКФ/ГА

Керамические гранулы (100-500 мкм) были подвергнуты рН-статированию в 0,02 М лимонной кислоте при рН=5. Такое значение было выбрано, как наиболее подходящее, т.к., во-первых, примерно такое значение рН создают остеокласты при резорбции кости, а во-вторых, при более высоких или низких рН время эксперимента неоптимально, слишком быстрое растворение (при менее 5) или, наоборот, слишком медленное, занимающее часы или сутки (при рН=7). Количество кислоты, необходимое для растворения гранул, определяли по диаграммам изменения долей преимущественных форм кальция (рис. 3.56). Уравнения реакций, протекающих при растворении образцов керамики, можно представить так:



На рисунке 3.57 показаны кривые растворения гранул ГА, ПФК, ТКФ и бифазных керамик из ОКФ и з-ОКФ. ГА демонстрирует низкую скорость растворения, что подтверждает его характеристику как биорезистивного материала. ТКФ-гранулы растворяются быстрее всего. Гранулы на основе продуктов термолита ОКФ и з-ОКФ занимают промежуточное положение, растворяясь медленнее, чем гранулы из чистого ТКФ и быстрее, чем гранулы на основе ГА, т.е. не являются биорезистивными. Можно заметить, что гранулы на основе продуктов термолита ОКФ растворяются быстрее по сравнению с гранулами на основе з-ОКФ, что обусловлено наличием пирофосфата в составе гранул из

ОКФ, и фазы малорастворимого ГА – в случае с гранулами на основе з-ОКФ. Однако, важно также отметить, что в нейтральной и щелочной среде пирофосфат кальция растворим лучше ТКФ, а вот в кислой среде ситуация меняется, поскольку пирофосфорная кислота более сильная, чем ортофосфорная, и растворимость ее солей растет с понижением рН медленнее, чем в случае ортофосфатов.

Композиты на основе термолизированных ОКФ и з-ОКФ могут охватить по резорбируемости диапазон значений, характерных для ГА и ТКФ-керамики. Представленные кривые растворения для набора продуктов термолитиза октакальциевых фосфатов позволяют предположить, что на их основе возможно создание керамики с заданной скоростью резорбции в зависимости от нужд конечного пользователя.

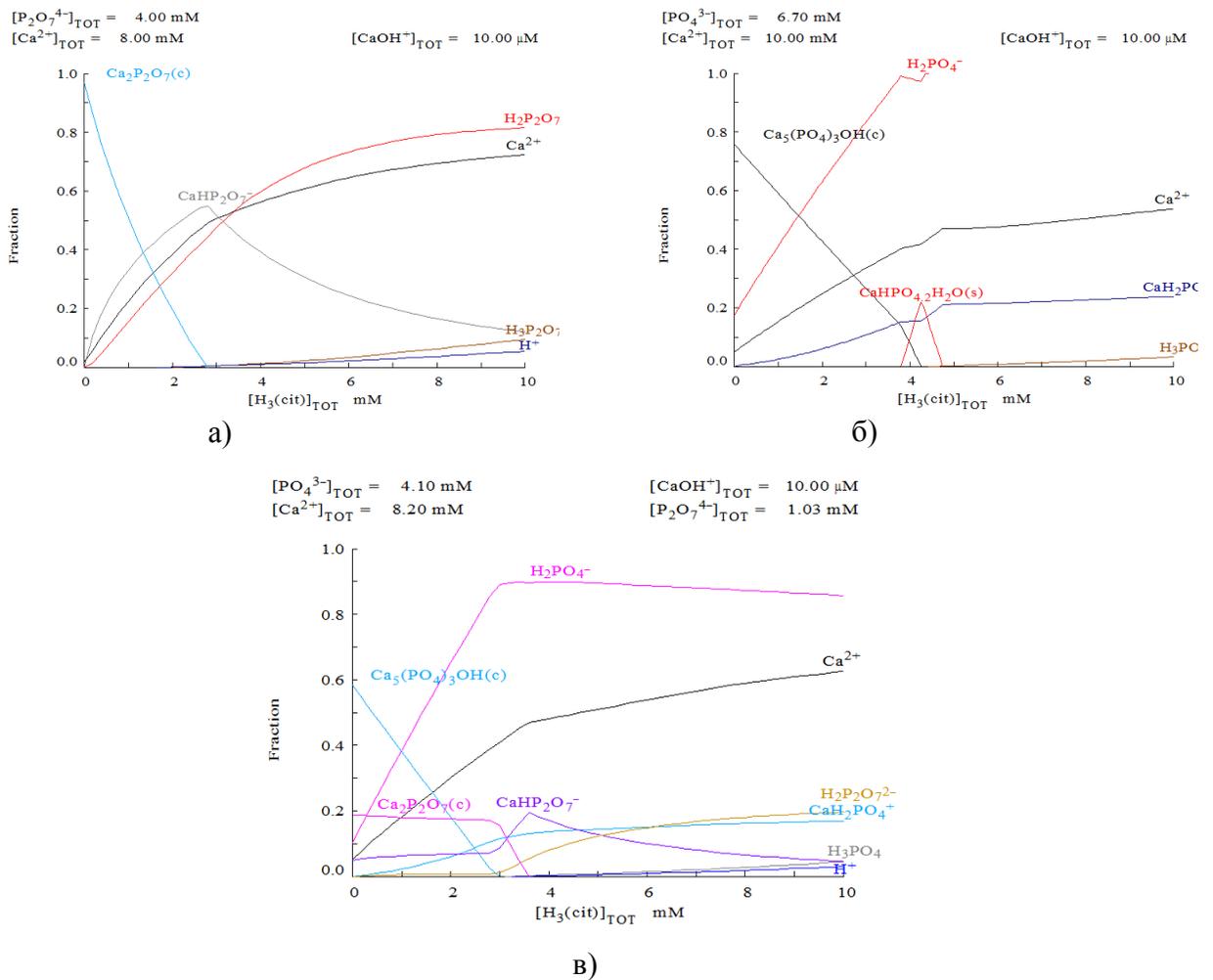


Рисунок 3.56 – Диаграммы изменения соотношения преимущественных форм существования кальция и фосфатных групп в растворе при различных концентрациях

лимонной кислоты для а) ПФК; б) ТКФ; в) смеси ТКФ:ПФК=2:1 мол. с рассчитанными концентрациями $[Ca^{2+}]$ и фосфат-анионов.

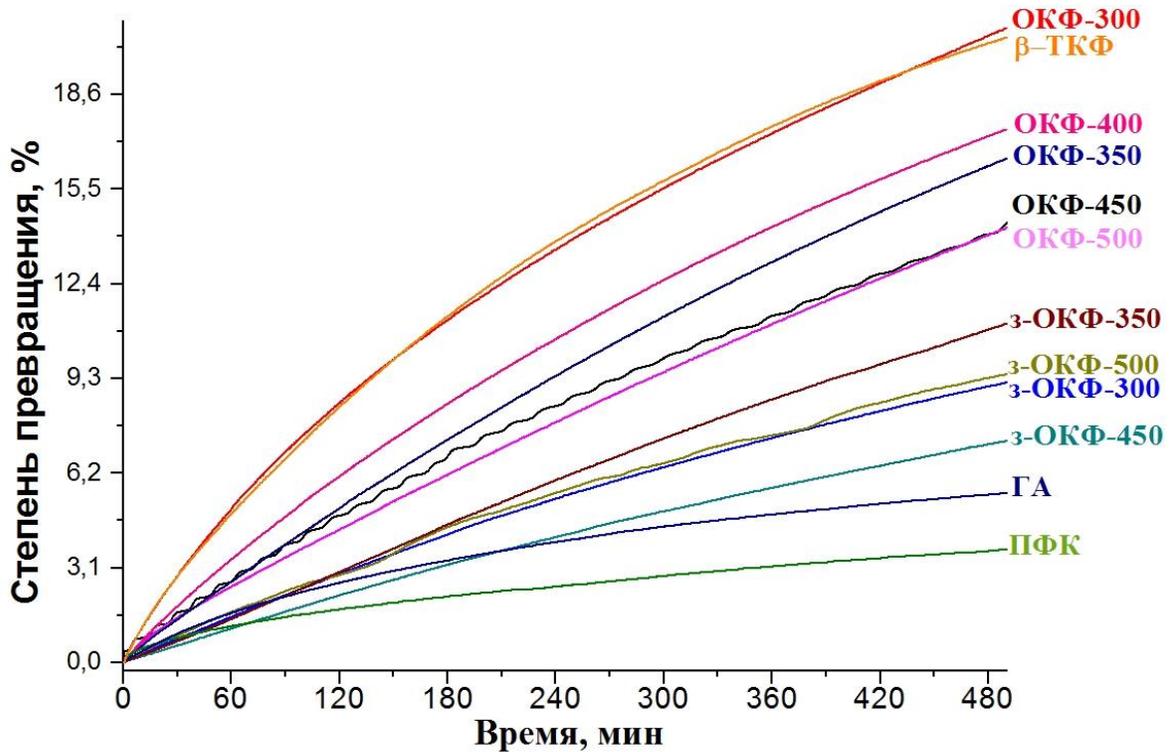


Рисунок 3.57 – Зависимость степени растворения керамических гранул от времени в лимонной кислоте при pH=5.

3.8 Поведение образцов керамики в модельных средах (pH=7,4) *in vitro*

Исследование осаждения ГА из растворов на поверхность материалов проводилось в ходе термостатирования образцов в растворе, моделирующем состав межтканевой жидкости организма, пересыщенной относительно ГА.

В растворах искусственной межтканевой жидкости «активность» поверхности проявляют все исследуемые материалы. На всех керамических образцах наблюдается нарастание характерного ажурного слоя ГА (рис. 3.58).

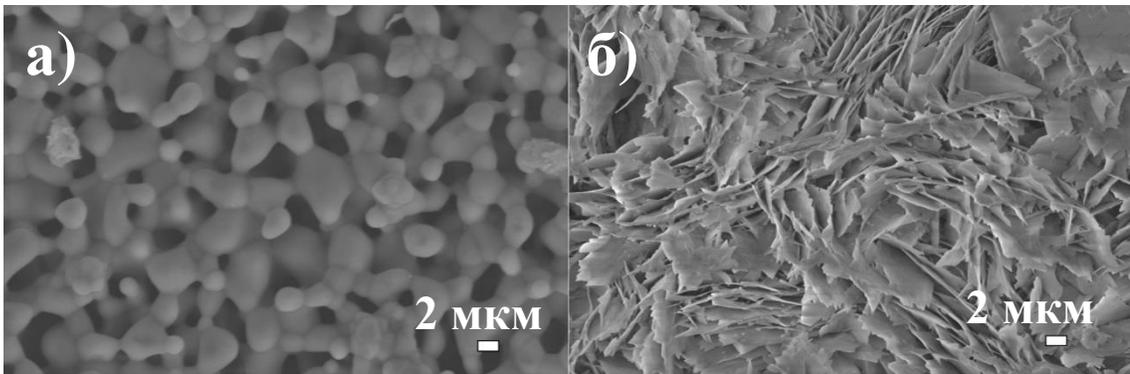


Рисунок 3.58 – Изображения РЭМ поверхности керамики, полученной из ОКФ-450: а) до термостатирования в SBF; б) после 7 суток в SBF.

Толщина такого слоя служит мерой «биоактивности» материала. Заметных различий в толщине ажурного слоя, образующегося на поверхности исследуемых материалов, не наблюдается. Следовательно, можно заключить, что все образцы проявляют одинаковую биоактивность.

3.9 Характеристика цитотоксичности и адгезии клеток на поверхности материала

Поскольку бифазные керамические материалы ТКФ/ГА достаточно хорошо изучены как *in vivo*, так и *in vitro* и демонстрируют хорошую биологическую совместимость с костной тканью, то первый этап биологических испытаний был проведен для существенно менее изученной керамики на основе незамещенного ОКФ с конечным составом ТКФ/ПФК.

Так, для исследования острой цитотоксичности и оценки жизнеспособности клеток *in vitro* на культуре фибробластов были взяты образцы плотной керамики, полученной из порошков незамещенных ОКФ, термообработанных при 450°, а также керамика, полученная из смеси ТКФ и ПФК. Характерный вид клеток, культивируемых на поверхности материалов, представлен на микрофотографиях (рис. 3.59.). Было проведено сокультивирование первичной культуры фибробластов мыши, полученных из кожно-мышечной ткани тринадцатидневных эмбрионов мышей на поверхности всех переданных на исследование образцов. Показано, что после суток культивирования наблюдается адгезия клеток к поверхности таблеток. При окраске на витальные красители наблюдалось большое количество клеточных тел на поверхности таблеток, в то же время практически не было детектировано погибших клеток при окраске на PI - маркер мертвых клеток.

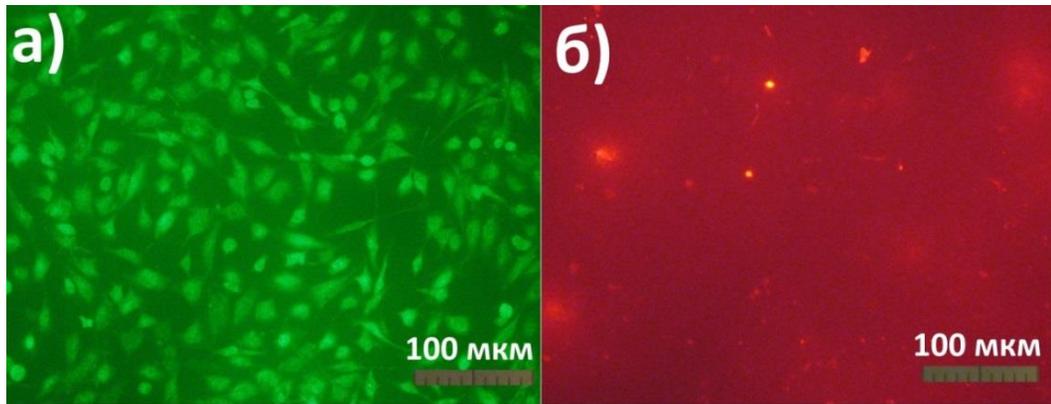


Рисунок 3.59 – Изображения фибробластов, культивируемых на поверхности образца керамики, полученной из ОКФ-450: а) окраска клеток SYTO9; б) окраска нежизнеспособных клеток иодидом пропидия.

Количество нежизнеспособных клеток при культивировании на поверхности всех материалов составляло 1-3%, что не превышает значения, полученные в контроле (рис. 3.60.). Это свидетельствует о том, что все исследуемые материалы не оказывают токсического воздействия на клетки.

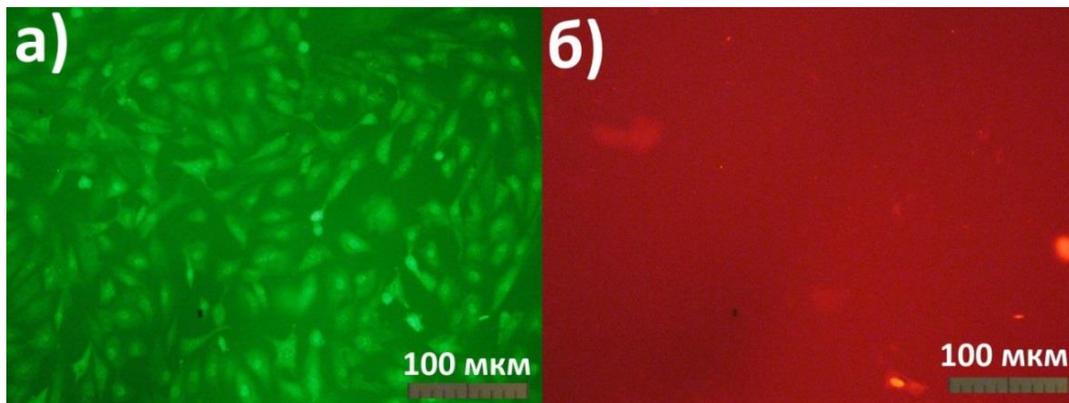


Рисунок 3.60 – Изображения фибробластов, культивируемых на поверхности стекла (контроль): а) окраска клеток SYTO9; б) окраска нежизнеспособных клеток иодидом пропидия.

Для исследования взаимосвязи адгезии клеток на поверхности и шероховатостью поверхности были проведены исследования методом атомно-силовой микроскопии. Результаты приведены в Таблице 3.9.

Несмотря на различия в шероховатости поверхности керамических таблеток, различий в морфологии клеток, закрепившихся на поверхности образцов, обнаружено не было. Однако,

по данным микроскопии, клеток на поверхности покровного стекла распластываются существенно хуже, чем на поверхности образцов изготовленной в работе керамики (рис. 4.61.)

Таблица 3.9 – Среднеквадратичная шероховатость поверхности керамических образцов.

Состав	Шероховатость Rms (Sq), мкм
ТКФ/ПФК	0,453
ОКФ-450	0,950
ОКФ-600	0,964
ОКФ-700	0,615
Покровное стекло (контроль)	0,125

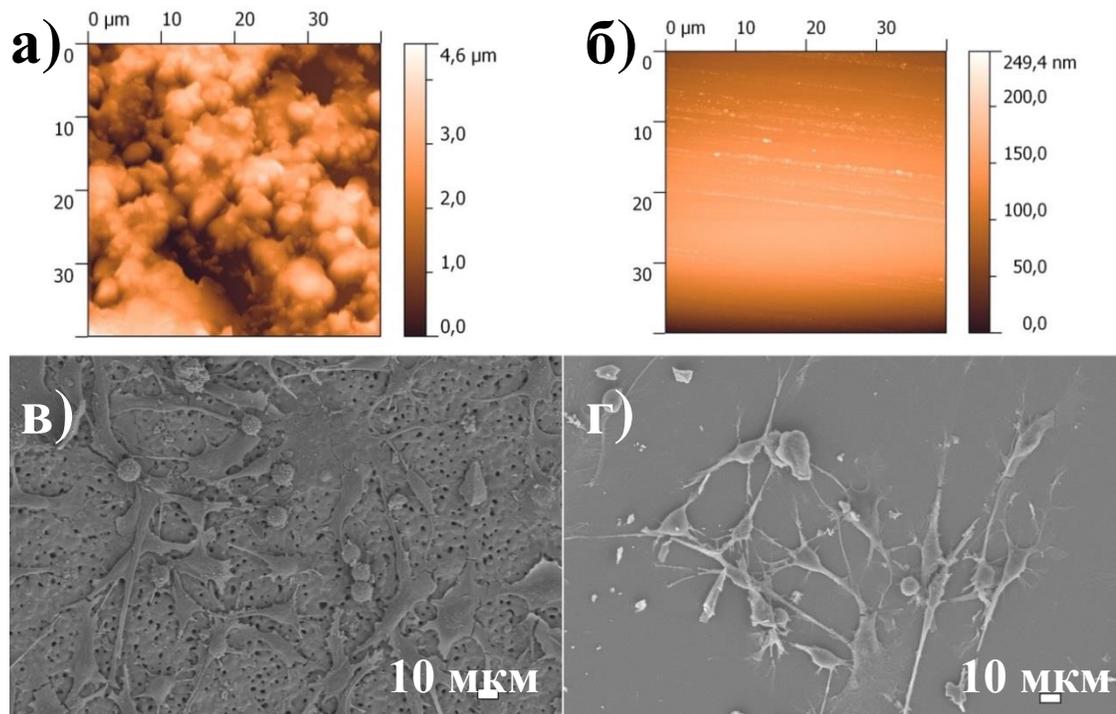


Рисунок 3.61 – Изображения АСМ поверхностей керамических образцов из ОКФ-450 а) и покровного стекла б); изображения РЭМ фибробластов, культивируемых на керамическом материале ОКФ-450 (в), на покровном стекле (г).

Таким образом, все исследованные в работе керамические материалы поддерживают адгезию и распластывание клеток на уровне, выше по сравнению с контролем (покровным стеклом).

4 Заключение

Октакальциевый фосфат $\text{Ca}_8(\text{HPO}_4)_2(\text{PO}_4)_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ и замещенный дикарбоксилат-ионами октакальциевый фосфат $\text{Ca}_8(\text{HPO}_4)_{2-x}\text{R}_x(\text{PO}_4)_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, где x – степень замещения, синтезировали при $\text{pH}=5,75$ и $T=60^\circ\text{C}$ гидролизом брусита $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ и $\alpha\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ в ацетатном и сукцинатном буферных растворах соответственно.

Порошки для приготовления бифазной керамики состава $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2/\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$ были получены разложением октакальциевого фосфата при температурах 450, 600 и 700 °С. Из полученных порошков были подготовлены образцы керамики с плотностью не менее 80 % (в случае октакальциевого фосфата, обработанного при температуре 450 °С) от теоретической и прочностью, достигающей 120 – 125 МПа. Спекание керамики предположительно идет по твердофазному механизму (для порошков, полученных из октакальциевого фосфата, обработанного при температуре 700 °С) и с протеканием химической реакции (для порошков, полученных из октакальциевого фосфата, обработанного при температуре 450 °С), что благоприятно сказывается на свойствах керамики. Порошки для приготовления бифазной керамики состава $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2/\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ были получены разложением замещенного октакальциевого фосфата при температурах 450, 600 °С, из полученных порошков также были подготовлены образцы плотной керамики с плотностью не менее 90 % от теоретической, прочностью порядка 30 МПа. Различия в прочности объясняются наличием протекания химической реакции при спекании продуктов термолиза незамещенного октакальциевого фосфата и отсутствием химической реакции при спекании продуктов термолиза замещенного октакальциевого фосфата.

Спекание всех составов проводили при 1100 °С в течение 3 часов, увеличение продолжительности выдержки обжига приводит к аномальному росту зерен и коалесценции пор. Образцы керамики, полученные из продуктов термолиза октакальциевых фосфатов, имеют более высокую плотность и прочность по сравнению с образцами керамики, полученных из соответствующих механических смесей фосфатов кальция. Метод шликерного литья позволяет получать макропористую керамику (70% пор) с прочностью при сжатии (не менее 0.1 МПа) и с заданной структурой порового пространства

Керамика на основе продуктов термолиза октакальциевых фосфатов не является цитотоксичной, поддерживает адгезию клеток.

Выводы

- 1) Октакальциевый фосфат $\text{Ca}_8(\text{PO}_4)_4(\text{HPO}_4)_2 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ и его сукцинат-замещенный аналог синтезированы в форме пластинчатых кристаллов $(2-10) \times (0.1-1)$ мкм гидролизом брушита – $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, и $\alpha\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ в буферных растворах. На основании результатов рН-метрического титрования и анализа ионных равновесий в растворах уточнены области сосуществования фаз брушита и октакальциевого фосфата в координатах Т-рН, что позволило определить условия синтеза октакальциевых фосфатов. Выявлены оптимальные условия (рН, Т, время синтеза, тип буферного раствора) для воспроизводимого синтеза $\text{Ca}_8(\text{PO}_4)_4(\text{HPO}_4)_2 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ и сукцинат-замещенного октакальциевого фосфата. Частичный гидролиз $\text{Ca}_8(\text{PO}_4)_4(\text{HPO}_4)_2 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ до $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ вследствие трудности контроля реакции не может быть использован для синтеза прекурсора с варьируемым соотношением Са/Р.
- 2) Проведенное исследование возможности замещения в $\text{Ca}_8(\text{PO}_4)_4(\text{HPO}_4)_2 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ гидрофосфатного аниона на анион янтарной кислоты $\text{R}=\text{OCC}_2\text{H}_4\text{COO}^{2-}$ показало, что в рамках принятых в работе условий синтеза (гидролиз $\alpha\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$, рН=5.5-6, Т=40-60°C, концентрация в буферном растворе $\text{C}(\text{Na}_2\text{R})=0.1-0.25$ М) продукт замещения $\text{Ca}_8(\text{HPO}_4)_{2-x}\text{R}_x(\text{PO}_4)_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ является стехиометрической фазой с $x=0.85 \pm 0.05$. Это позволяет использовать сукцинат-замещенный октакальциевый фосфат лишь для изготовления композитной керамики $\beta\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2/\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ с фиксированным соотношением фаз.
- 3) В процессе термолиза $\text{Ca}_8(\text{PO}_4)_4(\text{HPO}_4)_2 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ после стадии выделения кристаллизационной воды начинается конденсация HPO_4^{2-} в $\text{P}_2\text{O}_7^{4-}$, в случае замещенного октакальциевого фосфата с этим процессом конкурирует стадия разложения сукцинат-аниона с выделением CO_2 . Замещенный октакальциевый фосфат проявляет большую устойчивость к термолизу по сравнению с незамещенным фосфатом. Указанные различия в механизме термического разложения ведут к различной микроморфологии промежуточного апатитоподобного продукта термолиза, для замещенного октакальциевого фосфата апатитоподобный продукт устойчив вплоть до 630°C, в то время как для незамещенного фосфата - до 450°C.
- 4) Различный химический и фазовый состав продуктов термолиза приводит к тому, что в процессе спекания керамика на основе замещенного октакальциевого фосфата уплотняется сильнее ($\approx 30-34\%$) по сравнению с керамикой на основе незамещенного

октакальциевого фосфата ($\approx 8-15\%$). Спекание продукта термолитза замещенного октакальциевого фосфата при 1100°C в течение 3 часов позволяет изготовить композитную керамику $\beta\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2/\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ с плотностью до 90% и прочностью при изгибе до 27 МПа. Спекание продуктов термолитза $\text{Ca}_8(\text{PO}_4)_4(\text{HPO}_4)_2 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ позволяет изготовить композитную керамику $\beta\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2/\beta\text{-Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$ с плотностью до 80% и прочностью до 125 МПа.

- 5) Среди апробированных способов создания макропористой керамики из продуктов термолитза октакальциевых фосфатов – реплики с сетчато-ячеистого пенополиуретана, метода выгорающих добавок в виде полистирольных микросфер и литья шликера на водной основе в пластиковые формы, изготовленные термоэкструзионной 3D-печатью, метод шликерного литья позволяет получать макропористую керамику (70% пор) приемлемой прочности при сжатии (не менее 0.1 МПа) и с заданной структурой порового пространства.
- б) Исследование растворения исследуемой керамики в модельной среде (рН=5, лимонная кислота) позволяет выстроить следующий ряд резорбируемости: $\beta\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2 >$ керамика керамику $\beta\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2/\beta\text{-Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$ на основе продуктов термолитза $\text{Ca}_8(\text{PO}_4)_4(\text{HPO}_4)_2 \cdot 5\text{H}_2\text{O} >$ керамика $\beta\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2/\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ на основе продуктов термолитза замещенного октакальциевого фосфата $> \text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$. Исследованная керамика на основе продуктов термолитза октакальциевых фосфатов не является цитотоксичной, поддерживает адгезию и распластывание клеток; это дает основание рекомендовать разработанные керамические материалы для дальнейших медико-биологических испытаний.

Литература

1. Doremus R.H. Review: Bioceramics // *Journal of Material Science* – 1992 – Т.27 – 285-297 с.
2. Hench L.L. Bioceramics // *J. Am. Ceram. Soc.* – 1998 – Т.81 – №7 – 1705-1710 с.
3. Kokubo T. Novel bioactive materials with different mechanical properties / Kim H.M., Kawashita M. // *Biomaterials* – 2003 – №.24 – 2161-2175 с.
4. Дорожкин С.В., Агатопоулус С. Биоматериалы: обзор рынка // *Химия и жизнь* – 2001 – Т.7 – 8-10 с.
5. Третьяков Ю.Д. Стекланный, оловянный, деревянный? // *Химия и жизнь* – 2002 – Т.2 – 10-12 с.
6. Белецкий Б.И. Российские кости // *Химия и жизнь* – 2004 – Т.2 – 13-14 с.
7. Maria Vallet-Regí. Ceramics for medical applications // *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* – 2001 – Т.2 – 97–108 с.
8. Burg K.J.L. Biomaterial developments for bone tissue engineering / Porter S., Kellam J.F. // *Biomaterials* – 2000 – Т.21 – 2347-2359 с.
9. Кирилова И.А. Сравнительная характеристика материалов для костной пластики: состав и свойства / Садовой М.А., Подорожная В.Т. Хирургия позвоночника. Экспериментальные исследования – 2012 – Т.3 - №3 – 72-83 с.
10. Путляев В.И. Сафронова Т.В. Новое поколение кальций фосфатных биоматериалов: роль фазового и химического состава. // *Стекло и керамика* – 2005 – Т.12 – 30-32 с.
11. LeGeros, R. Z. Properties of osteoconductive biomaterials: calcium phosphates // *Clinical orthopedics and related research* – 2002 – Т.395 – 81-98 с.
12. Puleo, D. A. Understanding and controlling the bone-implant interface/ D. A. Puleo, A. Nanci // *Biomaterial* – 1999 – Т.20 – 2311-2321 с.
13. Hughes, J. M. The crystal structure of apatite, $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3(\text{F},\text{OH},\text{Cl})$ / J. M. Hughes, J. Rakovan, M. J. Kohn // *Phosphates: geochemical, geobiological and materials importance. Reviews in mineralogy and geochemistry* – 2002 – Т.48 – 1-12 с.
14. Pan, Y. Compositions of the apatite group minerals: substitution mechanism and controlling factors / Y. Pan, M. Fleet, M. J. Kohn, J. Rakovan, L. M. Hughes // *Phosphates: geochemical, geobiological and materials importance. Reviews in mineralogy and geochemistry* – 2002 – Т.48 – 13-49 с.

15. Dorozhkin S. V. Calcium orthophosphate bioceramics // *Ceramics International* – 2015 – Т.41. – № 10 – 13913-13966 с.
16. Elliot, J. C. Calcium phosphate biominerals / J. C. Elliot, M. J. Kohn, J. Rakovan, L.M. Hughes // *Phosphates: geochemical, geobiological and materials importance // Reviews in mineralogy and geochemistry* – 2002 – Т.48 – 427-455 с.
17. White, T. J. Structural derivation and crystal chemistry of apatites/ T. J. White, Z. D. Li // *Acta Cryst. B.* – 2003 – №59 – 1-16 с.
18. Dorozhkin S.V., Epple M. Biological and medical significance of calcium phosphates // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2002 – №41 – 3130-3146 с.
19. W. Suchanek M.Y., Processing and properties of hydroxyapatite-based biomaterials for use as hard tissue replacement implants. // *Mater. Res.* – 1998 – Т.1 – №13 – 94-117 с.
20. Бережная А.Ю. Влияние высокотемпературного отжига на твердофазные взаимодействия в пленках гидроксиапатит/ TiO_2 на титановой подложке / В.О. Миттова, Е.В. Кукуева, И.Я. Миттова // *Неорган. Материалы* – 2010 – Т. 46 – № 9 – 1083–1089 с.
21. Fabbri M. Hydroxyapatite based porous aggregates: physico-chemical nature, structure, texture and architecture / A. Ravaglioli // *Biomaterials* – 1995 – Т.15 – №16 – 225-228 с.
22. Bermudes O. Optimisation of a calcium orthophosphate cement formulation occurring in the combination of monocalcium phosphate monohydrate with calcium oxide / Driessens F.C.M., Planell J.A. // *Mater. Sci. Mater. Med.* – 1994 – Т.5 – 67-71 с.
23. Kokubo T. S.Y. Bioactive bone cements based on $\text{CaO-SiO}_2\text{-P}_2\text{O}_5$ glass / N. Nishimura, T. Yamamuro, T. Nakamura // *Am. Cer. Soc.* – 1991 – Т.7 – №74 – 1739-1741 с.
24. D.M.S., Bakos, Hernandez-Fuentes I. Hydroxyapatite-collagen-hyaluronic acid composite. // *Biomaterials* – 1999 – Т.20 – 191-195 с.
25. Yaylaoglu M.B. Development of calcium phosphate-gelatine composite as a bone substitute and its use in a drug release / P.K., Ü. Örs, K. Korkusur, V. Hasirci // *Biomaterials* – 1999 – Т.20 - 711-719 с.
26. M. Wang R.J., Bonfield W., Hydroxyapatite-polyethylene composites for bone substitution: effects of ceramic particle size and morphology // *Biomaterials* – 1998 – Т.19 – 2357-2366 с.
27. Antonietti M. Inorganic/organic mesostructures with complex architectures: precipitation of calcium phosphate in the presence of double-hydrophilic block copolymers. // *Chem. Eur. J.* – 1999 – Т.4 – 2493-2500 с.

28. Chia Helena N. Wu Benjamin M. Recent advances in 3D printing of biomaterials // *Journal of Biological Engineering* – Т.1 – Т.9 – 1-15 с.
29. Adam E. Hyperelastic “bone”: A highly versatile, growth factor-free, osteoregenerative, scalable, and surgically friendly biomaterial / Alexandra L. Rutz Sumanas W. Jordan Abhishek Kannan, Sean M. Mitchell, Chawon Yun, Katie D. Koube, Sung C. Yoo, Herbert E. Whiteley, Claus-Peter Richter, Robert D. Galiano, Wellington K. Hsu, Stuart R. Stock, Erin L. Hsu and Ramille N. // *Shah Science Translational Medicine* – 2016 – Т.8 – №358 – 358-127 с.
30. Арсеньев П.А., Саратовская Н.В. Синтез и исследование материалов на основе гидроксиапатита кальция – 1996 – Т.5 – 74-79 с.
31. Кубарев О.Л. Пористые керамические гранулы на основе гидроксиапатита и трикальцийфосфата для клеточных технологий реконструкции тканевых дефектов в хирургии / Баринов С.М., Фадеева И.В., Комлев В.С. // *Перспективные материалы* – 2005 – Т. 2 – 34-42 с.
32. Комлев В.С., Баринов С.М., Кубарев О.Л. Способ изготовления пористых керамических гранул фосфатов кальция. Патент РФ № 2299869 – 2007.
33. Fedotov A.Y. Porous composite materials chitosan – bioactive calcium compound particulate for bone tissue engineering / Komlev V.S., Smirnov V.V., Fomin A.S., Fadeeva I.V., Sergeeva N.S., Sviridova I.K., Kirsanova V.A., Barinov S.M. // *Tissue Engineering* – 2009 – №15 – 727-732 с.
34. Klawitter J. J. An evaluation of bone growth into porous high density polyethylene / J. G. Bagwell, A. M. Weinstein // *J. Biomedical Mater. Res.* – 1976 – Т.2 – №10 – 311-323 с.
35. Egli P. S. Porous hydroxyapatite and tricalcium phosphate cylinders with two different pore size ranges implanted in the cancellous bone of rabbits. A comparative histomorphometric and histologic study of bony ingrowth and implant substitution / W. Muller, R. K. Schenk // *Clin. Orthop. Relat. Res.* – 1988 – Т. 232 – 127-138 с.
36. D.A. Puleo A.N. Understanding and controlling the bone-implant interface. // *Biomaterials* – 1999 – Т.20 – 2311-2321 с.
37. Bohner M. Calcium ortophosphates in medicine: from ceramics to calcium phosphate cements // *Biomaterials* – 2000 – Т.31 – №4 – 457-459 с.
38. Barralet J. Carbonate substitution in precipitated hydroxyapatite: An investigation into the effects of reaction temperature and bicarbonate ion concentration / J. Barralet, S. Best, W Bonfield // *J. Biomed. Mater. Res.* – 1998 – Т.41 – 79-86 с.

39. Соин А.В. Синтез и исследование анионмодифицированных кальциевых апатитов // Дипломная работа. МГУ им. М.В. Ломоносова, ФНМ, 2007.
40. Баринов С.М., Комлев В.С. Биокерамика на основе фосфатов кальция. // М.: Наука, 2005, 204 с.
41. Каназава Т. Неорганические фосфатные материалы: Пер. с яп. - Киев: Наукова думка, 1998, 298 с.
42. Eanes E.D. Thermochemical studies on amorphous calcium phosphate // Calc. Tiss. Res. – 1970 – Т.5 – 133-145 с.
43. Francis M., Webb N. Hydroxyapatite formation from a hydrated calcium monohydrogen phosphate precursor // Calcif. Tissue Res. – 1972 – Т.10 – 82-90 с.
44. Orlovskii, V. P. Hydroxyapatite and hydroxyapatite-based ceramics / Orlovskii V. P., Komlev V. S. , Barinov S. M. // Inorg. Mater. – 2002 – Т.38 – №10 – 973-984 с.
45. Francis M.D., Webb N.C. Hydroxyapatite formation from a hydrated calcium monohydrogen phosphate precursor // Calc. Tiss. Res. – 1971 – Т.6 – 335-342 с.
46. Qui S., Orme C. Dynamics of Biomineral Formation at the Near-Molecular Level // Chem.Rev. – 2008 – Т. 108 – 4784–4822 с.
47. Сафронова Т.В., Путляев В.И., Шехирев М.А., Третьяков Ю.Д. Способ получения керамического биodeградируемого материала, состоящего из пирофосфата кальция и трикальцийфосфата Патент РФ №2008152281 от 30.12.2008.
48. Jian-jiang Bian Microwave dielectric properties of $\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$ / Dong-Wan Kim, Kug Sun Hong // Journal of the European Ceramic Society – 2003 – Т.23 – 2589–2592 с.
49. Christoffersen M.R. Kinetics and mechanisms of dissolution and growth of acicular triclinic calcium pyrophosphate dihydrate crystals / T. Balic-Zunic, J. Christoffersen // J.Crystal growth and design – 2002 – Т. 6 – №2 – 567-571 с.
50. Шехирев М.А. Резорбируемая керамика на основе фосфатов кальция // Дипломная работа. МГУ им. М.В. Ломоносова, ФНМ, 2008.
51. Ellinger R.F. Histologic assessment of periodontal osseous defects following implantation of hydroxyapatite and biphasic calcium phosphate ceramics: A case report / Nery E.B., Lynch K.L // Int. J. Periodont. Restor. Dent. – 1986 – Т. 6 – №3 – 22-33 с.
52. LeGeros R. Z. and Daculsi G. In vivo transformation of biphasic calcium phosphate ceramics: ultrastructural and physico-chemical characterizations. Handbook of Bioactive Ceramics. USA: CRC Press, 1997, Boca Raton, под ред. Т. Yamamuro и J. Wilson-Hench, 127 с.

53. Daculsi G., Transformation of biphasic calcium phosphate ceramics in vivo: Ultrastructural and physicochemical characterization / Legeros R.Z., Nery E.B., Lynch K., Kerebel B. // *Biomed. Mater. Res.* – 1989 – Т.23 – 883-894 с.
54. LeGeros R.Z. Calcium phosphate materials in restorative dentistry // *Adv. Dent. Res.* – 1988 – Т.2 – 164-170.
55. Nery E.B. Tissue Response to Biphasic Calcium Phosphate Ceramic With Different Ratios of HA/p TCP in Periodontal Osseous Defects / Legeros R.Z., Lynch K., Kalbefleis C. // *J. Periodontal* – 1992 – Т.63 – 729-735 с.
56. Masaki K. In vitro Stability of Biphasic Calcium Phosphate Ceramics / Keiichi M., Waite D.H., Hiroshi N., Toru O. // *Biomaterials* – 1993 – Т.14 – 299-304 с.
57. Trecant M. Mechanical changes in macro-porous calcium phosphate ceramics after implantation in bone / Delecrin J., Royer J., Goyenvalle E., Daculsi G. // *Clin. Mater.* – 1994 – Т.15 – №4 – 233-240 с.
58. Daculsi G. Biphasic calcium phosphate concept applied to artificial bone, implant coating and injectable bone substitute // *Biomaterials* – 1998 – Т.19 – №16 – 1473-1478 с.
59. Benahmed M. Biodegradation of synthetic biphasic calcium phosphate by human monocytes in vitro: a morphological study / Bouler J. M., Heymann D., Gan O., Daculsi G. // *Biomaterials* – 1996 – Т.17 – №22 – 2173-217 с.
60. Чиссов В. И. Исследование *in vivo* биосовместимости и динамики замещения дефекта голени крыс пористыми гранулированными биокерамическими материалами / И.К. Свиридова, Н.Н. Сергеева, Г.А. Франк, В.А. Кирсанова, С.А. Ахмедова, И.В. Решетов, М.М. Филюшин, С.М. Баринов, И.В. Фадеева, В.С. Комлев // *Клеточные технологии в биологии и медицине* – 2008 – № 3 – 151-155.
61. Daculsi G. Current state of art of biphasic calcium phosphate bioceramics / Laboux O., Malard O., Weiss P. // *J. Mater. Sci. Mater. Med.* – 2003 – Т.14 – 195-200 с.
62. Malard O. Calcium phosphate scaffold and bone marrow for bone reconstruction in irradiated area: a dog study / Guicheux J., Bouler J.-M., Gautier O., Beauvillain de Montreuil B., Auguado E., Pilet P., LeGeros R., Daculsi G. // *Bone* – 2005 – Т.36 – 323-330 с.
63. Sun, Y.H.Tsuang, The effect of sintered-dicalcium phosphate particle size on newborn wistar ratosteoblasts / C.J.Liao, Y.S.Hang, F.H.Lin // *Artifitial Organs* – 1999 – Т.23 - №4 – 331-338 с.
64. Сафронова Т.В. Композиционная керамика, содержащая биорезорбируемую фазу / Путляев В.И., Шехирев М.А., Кузнецов А. В. // *Стекло и керамика* – 2007 – №3 – 31-35 с.

65. Brown W. E. Crystal chemistry of octacalcium phosphate / M. Mathew and M. S. Tung // *Prog. Cryst. Growth Charact.* – 1981 – T.4 – 59-87 c.
66. Mathew M. Crystal structure of octacalcium bis(hydrogenphosphate) tetrakis(phosphate)pentahydrate, $\text{Ca}_8(\text{HPO}_4)_2(\text{PO}_4)_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ / W. E. Brown, L. W. Schroeder and B. Dickens // *J. Cryst. Spectrosc. Res.* – 1988 – T.18 – 235- 241.
67. Sakamoto K. Synthesis and thermal decomposition of layered calcium phosphates including carboxylate ions / Shunro Yamaguchi, Motoki Kaneno, Ichiro Fujihara, Katsuhiko Satoh, Yoshiaki Tsunawaki // *Thin Solid Films* – 2008 – T.517 – 1354–1357 c.
68. Fernández M. E. New model for the hydroxyapatite-octacalcium phosphate interface / C. Zorrilla-Cangas, R. García-García, J. A. Ascencio and J. Reyes-Gasga // *Acta Cryst.* – 2003 – T.59 – 175-18 c.
69. Suzuki O. Bone formation enhanced by implanted octacalcium phosphate involving conversion into Ca-deficient hydroxyapatite / Kamakura S., Katagiri T., Nakamura M., Zhao B., Honda Y., Kamijo R. // *Biomaterials* – 2006 – T.27 – 2671–2681 c.
70. Monma, H., Goto, M. Complexes of apatitic layered compound $\text{Ca}_8(\text{HPO}_4)_2(\text{PO}_4)_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ with dicarboxylates // *Journal of Inclusion Phenomena* – 1984 – T.2 – №1-2 – 127-134 c.
71. Markovic, M. Octacalcium phosphate carboxylates 4. Kinetics of formation and solubility of octacalcium phosphate succinate / Fowler, B., & Brown, W. E.. *Journal of Crystal Growth* – 1994 – T. 135 – 533–538 c.
72. Yokoi, T. Continuous expansion of the interplanar spacing of octacalcium phosphate by incorporation of dicarboxylate ions with a side chain / Kamitakahara, M., Ohtsuki, C. // *Dalton Trans.* – 2015 – T. 44 – №17 – 7943–7950 c.
73. Tanaka, H. Formation and structure of calcium alkyl phosphates / Watanabe, T., Chikazawa, M., Kandori, K., Ishikawa, T. // *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects* – 1998 – T.139 – 341–349 c.
74. Tanaka, H., Ihata, D. Phase transformation of calcium phenyl phosphate in calcium hydroxyapatite using alkaline phosphatase at body temperature // *Materials Research Bulletin* – 2010 – T.45 – №2 – 103–108 c.
75. Ravoo, B. J., Engberts, J. B. F. N. Single-tail phosphates containing branched alkyl chains. synthesis and aggregation in water of a novel class of vesicle-forming surfactants // *Langmuir* – 1994 – T.10 – №14 – 1735–1740 c.

76. Davies, E. Citrate bridges between mineral platelets in bone / Müller, K. H., Wong, W. C., Pickard, C. J., Reid, D. G., Skepper, J. N., & Duer, M. J. // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* – 2014 – T.111 – №14 – 1354–63 c.
77. Murakami Y. Comparative study on bone regeneration by synthetic octacalcium phosphate with various granule sizes / Honda Y., Anada T., Shimauchi H., Suzuki O. // *Acta Biomaterialia* – 2010 – T.6 – 1542–1548 c.
78. Mitsionis A.I. The effect of citric acid on the sintering of calcium phosphate bioceramics / Vaimakis T.C., Trapalis C.C. // *Ceram. Int.* – 2009 – T.6 – 123-131 c.
79. Tarasevich B. J. Nucleation and Growth of Calcium Phosphate from Physiological Solutions onto Self-Assembled Templates by a Solution-Formed Nucleus Mechanism / Chusuei C. C., Allara D. L. // *J. Phys. Chem. B.* – 2003 – T.107 – 367-377 c.
80. Iijima M. Effects of Ca addition on the formation of octacalcium phosphate and apatite in solution at pH 7.4 and at 37°C / Hideo Kamemizu, Nobukazu Wakamatsu, Takayasu Goto, Yutaka Doi, Yutaka Moriwaki // *Journal of Crystal Growth* – 1998 – T.193 – 182-188 c.
81. LeGeros R.Z. Preparation of octacalcium phosphate (OCP): a direct fast method // *Calcif. Tissue Int.* – 1985 – T.37 – o 194–197 c.
82. Lundager Madsen Hans E. Influence of foreign metal ions on crystal growth and morphology of brushite ($\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) and its transformation to octacalcium phosphate and apatite // *Journal of Crystal Growth* – 2008 – T.310 – 2602–2612 c.
83. Bigi A. α -Tricalcium phosphate hydrolysis to octacalcium phosphate: effect of sodium polyacrylate / Boanini E., Botter R., Panzavolta S., Rubini K // *Biomaterials* – 2002 – T.23 – 1849–1854 c.
84. Tung M. S., Brown W. E. An Intermediate state in hydrolysis of amorphous calcium phosphate // *Calcif. Tissue Int.* – 1983 – T.35 – 783-790 c.
85. Fadeeva I.V. Hydrolysis of dicalcium phosphate dihydrate in a sodium acetate solution / Barinov S.M., Ferro D., Komlev V.S., Shvorneva L.I. // *Dokl. Chem.* – 2012 – T.447 – № – 303–305 c.
86. Boanini E. Collapsed Octacalcium Phosphate Stabilized by Ionic Substitutions / Massimo Gazzano, Katia Rubini, Adriana Bigi // *Crystal Growth Design* – 2010 – T.10 – 3612-3617 c.
87. A. Bigi, Thermal conversion of octacalcium phosphate into hydroxyapatite / A. Ripamonti, G. Cojazzi, M. Gazzano, N. Roveri // *Journal of Inorganic Biochemistry* – 1990 – T.40 – №4 – 293-299 c.

88. Гурин А.Н. Октакальций фосфат — прекурсор биологической минерализации, перспективный остеопластический материал / Комлев В.С., Фадеева И.В., Баринов С.М // *Стоматология* – 2010 – Т.4 – №5 – 65-72 с.
89. Iijima M. Effects of F⁻ on apatite-octacalcium phosphate intergrowth and crystal morphology in a model system of tooth enamel formation / Tohda H., Suzuki H. // *Calcif Tissue Int.* – 1992 – Т.50 – 357-361 с.
90. Suzuki O. Bone formation on synthetic precursors of hydroxyapatite / Nakamura M., Miyasaka Y. // *Exp. Med.* – 1991 – Т.164. – 37-50 с.
91. Suzuki O. Bone regeneration by synthetic octacalcium phosphate and its role in biological mineralization / Imaizumi H., Kamakura S. // *Curr. Med. Chem.* – 2008 – Т.15 – №3 – 305-313 с.
92. Баринов С.М. Керамические и композиционные материалы на основе фосфатов кальция для медицины // *Успехи химии* – 2010 – № 79(1) – 15-29 с.
93. Kamakura S. Implantation of octacalcium phosphate (OCP) in rat skull defects enhances bone repair / Sasano Y., Homma H., Suzuki O., Kagayama M., Motegi K. // *J. Dent. Res.* – 1999 – Т.78 – 1682-1687 с.
94. Horváthová R. In vitro transformation of OCP into carbonated HA under physiological conditions // Lenka Müller, Aleš Helebrant, Peter Greil, Frank A. Müller // *Materials Science and Engineering* – 2008 – Т.28 – 1414–1419 с.
95. J. Wang. Biomimetic and electrolytic calcium phosphate coatings on titanium alloy: physicochemical characteristics and cell attachment / P. Layrolle, M. Stigter, K. de Groot // *Biomaterials* – 2004 – Т.25 – 583–592 с.
96. Silva G.A. Materials in particulate form for tissue engineering. Part 2. Applications in bone / Coutinho O.P., Ducheyene P., Reis R.L. // *J. Tissue Eng. Regenerative Med.* – 2007 – Т.1. – 97-109 с.
97. Honda Y. The effect of microstructure of octacalcium phosphate on the bone regenerative property / Añada T., Kamakura S., Morimoto S., Kiriya-gawa T., Suzuki O. // *Tissue Eng. Part A.* – 2009 – Т.15 – 1-9 с.
98. Bermudez O. Development of an octacalcium phosphate cement / Boltong M.G., Driessens F.C.M., Planell J.A. // *J. Mater. Sci. Mater. Med.* – 1994 – Т.5 – 144-150 с.
99. Dorozhkin S.V. Calcium orthophosphate cements and concretes // *Materials* – 2009 – Т.2 – 221-229 с.
100. <http://osteonova.ru/novye-produkty/octofofor/>

101. Стройиндустрия и промышленность строительных материалов: Энциклопедия / Гл. ред. К.В. Михайлов. М: Стройиздат, 1996, 296 с.
102. Балкевич В.Л. Техническая керамика. Москва: Стройиздат, 1984, 230 с.
103. Будников П.П., Балкевич В.Л., Бережной А.С., Булавин И.А., Куколев Г.В., Полубояринов Д.Н., Попильский Р.Я. Химическая технология керамики и огнеупоров. Москва: Наука, 1972, 250 с.
104. Ходаков Г.С. Физика измельчения. Москва: Наука, 1972, 307 с.
105. Гегузин Я.Е. Физика спекания, Москва: Наука, 1984, 311 с.
106. Пригожин И., Кондепури Д. Современная термодинамика. От тепловых двигателей до диссипативных структур: пер. с английского, Москва: Мир, 2002, 461 с.
107. Генералов М.Б. Механика твердых дисперсных сред в процессах химической технологии: Учебное пособие для вузов, Калуга: Издательство Н. Бочкаревой, 592 с.
108. Левин Б.Е., Третьяков Ю.Д., Летюк Л.М. Физико-химические основы получения, свойства и применение ферритов. - Москва.: Металлургия, 1979, 470с.
109. Остроушко А.А., Могильников Ю.В. Физико-химические основы получения твердофазных материалов электронной техники. Учебное пособие. - Москва: 1998 г, 105 с.
110. Kingery W.D. Physical Ceramics. Principles for Ceramic Science and Engineering под ред. John Wiley USA: Sons Inc, 1997, 554 с.
111. Yan M. F. Microstructural Control in the Processing of Electronic Ceramics // Mater. Sci. Eng. – 1981 – Т.48 – 53-72 с.
112. Harmer M.P. Use of solid solution sintering additives in ceramic processing // Advances in Ceramics – 1984 – Т.10 – 679-684 с.
113. Barsoum M.V. Fundamentals of Ceramics. Cornwall: MPG Books Ltd, 2002, 622 с.
114. Ruys A. J. Sintering effects on the strength of hydroxyapatite // Biomaterials – 1995 – Т.16 – 409-415 с.
115. Bernache-Assollant D. Sintering of calcium phosphate hydroxyapatite $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$. I. Calcination and particle growth / A. Ababou, E. Champion, M. Heughebaert // Journal of the European Ceramic Society – 2003 – Т.23 – 229–241 с.
116. Van Landuyt, Li P., Keustermans F. Bonding mechanism of bioceramics. // J. Mater. Sci.: Mater. Med. – 1995 – Т.6 – №1 – 8-17 с.

117. Лукин Е. С. Биоактивная высокопористая керамика на основе гидроксиапатита и ее применение для пластики кости / Горелик Е. И., Сафина М. Н. и др. // *Фундаментальные основы инженерных наук* – 2006. – Т.1 – 166-171 с.
118. Саркисов П.Д. Пористые материалы на основе стекла / Строганова Е.Е., Михайленко Н.Ю., Бучилин Н.В. // *Стекло и керамика* – 2008 – № 10 – 13-16 с.
119. Беляков А.В. Пористые материалы на основе фосфатов кальция Лукин Е.С., Сафронова Т.В., Сафина М.Н., Путляев В.И. // *Стекло и керамика* – 2008 – Т.10 – 17-19 с.
120. Slosarzyk A. Porous hydroxyapatite ceramics / Stobierska E., Paszkiewicz Z. // *J. Mater. Sci. Lett.* – 1999 – № 18 – 1163-1170 с.
121. Adel Mohamed. *Advanced Ceramic Processing* под ред. Adel Mohamed, Изд: InTech 158 с.
122. Miao X. Mechanical and biological properties of hydroxyapatite/tricalcium phosphate scaffolds coated with poly(lactic-co- glycolic acid) / Tan D. M., Li J., Xiao Y., Crawford R. // *ActaBiomaterialia* – 2008 – Т.4 – 638-645 с.
123. Гузман И .Я. *Химическая технология керамики*. М.: Стройматериалы, 2003, 471 с.
124. Xie, L. Preparation, characterization and in vitro dissolution behavior of porous biphasic α/β -tricalcium phosphate bioceramics / Yu, H., Deng, Y., Yang, W., Liao, L., & Long, Q. // *Materials Science and Engineering* – 2016 – Т.59 – 1007-1015 с.
125. Studart, A. R. Processing routes to macroporous ceramics: A review. Gonzenbach, U. T., Tervoort, E., & Gauckler, L. J. // *Journal of the American Ceramic Society* – 2006 – Т.89 – №6 – 1771-1789 с.
126. Nurseen K. Fabrication and characterization of porous tricalcium phosphate ceramics / Muharrem T., Feza K. // *Ceram. Inter.* – 2004 – Т.30 – 205-211 с.
127. Descamps M. Manufacture of hydroxyapatite beads for medical applications / Hornez J.C., Leriche A. // *J. Euro. Ceram. Soc.* – 2009 – Т.29 – 369-375 с.
128. Добровольский А.Г. Шликерное литьё. Изд. 2-е, перераб. и доп., «Металлургия», 1977, 240 с.
129. Hollister S.J. Porous Scaffold Design for Tissue Engineering // *Nat Mater.* – 2005 – Т.4 – №7 – 518-524 с.
130. Kokubo T., Takadama H. How useful is SBF in predicting in vivo bone bioactivity // *Biomaterials* – 2006 – Т.27 – 2907–2915 с.

131. Raynaud S. Determination of Calcium / Phosphorus Atomic Ratio of Calcium Phosphate Apatites Using X-ray Diffractometry / Champion, E., Bernache-assollant, D., Laval, J. // *Journal of the American Ceramic Society* – 2001 – T 84 – №2 – 359–366 c.
132. Henderson Lawrence J. Concerning the relationship between the strength of acids and their capacity to preserve neutrality // *Am. J. Physiol* – 1908 – T.21 – №4 – 173–179 c.
133. Suvorova E., Buffat P. Electron diffraction and high resolution transmission electron microscopy in the characterization of calcium phosphate precipitation from aqueous solutions under biomineralization conditions // *Eur. Cell. Mater.* – 2001 – T.1 – 27-42 c.
134. Espanol M. Investigation of the hydroxyapatite obtained as hydrolysis product of α -tricalcium phosphate by transmission electron microscopy / Portillo J., Manero J-M. and Ginebra M-P. // *Cryst. Eng. Comm* – 2010 – T.12 – 3318-3326 c.
135. Suvorova E. Terrestrial and space-grown HAP and OCP crystals: effect of growth conditions on perfection and morphology / Christensson F., ELundager Madsen H., Chernov A. // *Journal of Crystal Growth* – 1988 – T.186 - №1-2 – 262-274 c.
136. Arellano-Jiménez M.J. Synthesis and hydrolysis of octacalcium phosphate and its characterization by electron microscopy and X-ray diffraction / García-García R., Reyes-Gasga J. // *Journal of Physics and Chemistry of Solids* – 2009 – T.70 – №2 – 390-395 c.
137. Fernández M. E. New model for the hydroxyapatite-octacalcium phosphate interface / Zorrilla-Cangas C., García-García R., Ascencio J. A., Reyes-Gasga J. // *Acta Cryst.* – 2003 – T.59 – 175-181 c.
138. Deville S. Freeze-Casting of Porous Ceramics: A Review of Current Achievements and Issues // *Advanced engineering materials* – 2008 – T. – №10 – 155-169 c.
139. Deville S. Freezing as a Path to Build Complex Composites / Eduardo Saiz, Ravi K. Nalla, Antoni P. Tomsia // *Science* – 2006 – T.3 – №11 – 515-518 c.
140. Singh, B. P. Evaluation of dispersibility of aqueous alumina suspension in presence of Darvan C. / Bhattacharjee, S., Besra, L., & Sengupta, D. K. // *Ceramics International* – 2004 – T.30 – №6 – 939–946 c.
141. Ebrahimi M. Biphasic calcium phosphates bioceramics (HA/TCP): Concept, physicochemical properties and the impact of standardization of study protocols in biomaterials research / Michael G. Botelho, Sergey V. Dorozhkin // *Materials Science and Engineering* – 2007 – T.71 – 1293–1312 c.

142. Kannan S. Synthesis, mechanical and biological characterization of ionic doped carbonated hydroxyapatite/ β -tricalcium phosphate mixtures / Vieira S.I., Olhero S.M., Torres P.M.C., Pina S., da Cruz e Silva O.A.B. // *Acta Biomater.* – 2011 – T.6 – 1835-1843 c.
143. Kannan S. Synthesis and mechanical behaviour of chlorapatite and chlorapatite/ β -TCP composites / Rebelo A., Lemos A.F., Barba A., Ferreira J.M.F. // *J. Eur. Ceram. Soc.* – 2007 – T.27 – 2287–2294 c.
144. Tomasik, P. The role of organic dispersants in aqueous alumina suspensions / Schilling, C. H., Jankowiak, R., & Kim, J. C. // *Journal of the European Ceramic Society* – 2003 – T.23 – №6 – 913–919 c.

Благодарности

Автор выражает благодарность: Путляеву В.И за научное руководство и обучение работе на электронных микроскопах, сотрудникам и преподавателям Факультета наук о материалах, Гаршеву А.В., Филипповой Т.В., Лебедеву В.Ю. за проведение и помощь в обработке данных рентгенофазового анализа, Шаталовой Т.Б., Евдокимову П.В. за проведение термогравиметрии, Филиппову Я.Ю. за проведение и помощь в интерпретации результатов испытаний механической прочности, Колесник И.В. за проведение ИК-спектроскопии, Тихонову А.Н. за помощь в работе, а также всему коллективу группы электронной микроскопии и лаборатории неорганического материаловедения. Кроме того, автор выражает признательность родным и близким за моральную поддержку.