

На правах рукописи

Гольдберг Маргарита Александровна

РАЗРАБОТКА ОСНОВ ТЕХНОЛОГИИ БИОКЕРАМИЧЕСКИХ  
МАТЕРИАЛОВ В СИСТЕМЕ ГИДРОКСИАПАТИТ – КАРБОНАТ  
КАЛЬЦИЯ

Специальность 05.17.11 – Технология силикатных и тугоплавких  
неметаллических материалов

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата технических наук

Москва 2013

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институте металлургии и материаловедения им. А.А. Байкова Российской академии наук

Научный руководитель: доктор технических наук,  
член-корреспондент РАН  
Баринов Сергей Миронович

Официальные оппоненты: доктор технических наук  
Калита Василий Иванович

кандидат технических наук, доцент  
Строганова Елена Евгеньевна

Ведущая организация: Федеральное государственное  
бюджетное образовательное  
учреждение высшего  
профессионального образования  
«Воронежский государственный  
университет»

Защита диссертации состоится 18 апреля 2013 г. в 14 часов на заседании специализированного совета Д 002.060.04 в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институте металлургии и материаловедения им. А.А. Байкова Российской академии наук по адресу: 119991, г. Москва, Ленинский проспект, д.49.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институте металлургии и материаловедения им. А.А. Байкова Российской академии наук.

Автореферат разослан «    » марта 2013 г.

Ученый секретарь диссертационного совета  
доктор технических наук

В.С. Комлев

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность работы

Лечение патологических заболеваний костной ткани, в том числе в онкологии, часто связано с хирургическими вмешательствами, приводящими к обширным послеоперационным дефектам, размером больше критического. Для возвращения пациентов к комфортной жизни такие дефекты должны быть устранены. Возможный способ основан на замещении дефекта перманентным имплантатом, который должен быть изготовлен из биологически совместимого с организмом человека материала, имеющего механические свойства, соответствующие костной ткани. Однако ни один из известных искусственных материалов не удовлетворяет этим требованиям в полной мере. Другой подход, разрабатываемый в течение последних двух десятилетий – инженерия костной ткани – основан на концепции ее регенерации. В нем используют пористый матрикс из биodeградируемого материала, на котором должно происходить образование костной ткани. Создание материалов матриц с контролируемой скоростью деградации (резорбции), согласующейся с кинетикой формирования костной ткани *de novo*, является одной из ключевых, наиболее актуальных задач для реализации метода инженерии костной ткани. Кроме того, такие материалы должны обладать определенным уровнем механических свойств для обеспечения несущей способности.

Одним из способов регулирования скорости резорбции является создание композиционных материалов, содержащих высоко- и низкорезорбируемые компоненты. В настоящей работе выбрана система гидроксиапатит (ГА) – карбонат кальция (КК). ГА является основным минеральным компонентом костной ткани человека. КК в форме кальцита — биологически совместимое соединение, обладающее высокой скоростью резорбции. Варьируя соотношения компонентов в этой системе можно регулировать скорость резорбции.

Основным технологическим препятствием для получения композиционных керамических материалов в системе ГА – КК является термическое разложение КК в процессе спекания. Для создания таких материалов необходимо проведение исследований по синтезу, физико-химическому взаимодействию ГА с КК в широком интервале составов и технологии керамических материалов из них.

**Цель работы:** разработка физико-химических основ технологии биорезорбируемых композиционных материалов в системе гидроксиапатит – карбонат кальция для инженерии костной ткани и установление закономерностей формирования их микроструктуры, механических и химических свойств.

Для достижения указанной цели в работе решались следующие основные задачи:

1) Установление влияния условий синтеза порошков в системе ГА – КК в широком диапазоне соотношений методами осаждения из водных растворов и механохимической активации на фазовый и химический состав, дисперсность и морфологию продуктов синтеза. Изучение степени замещения карбонат-групп в ГА при синтезе КК осаждением из водных растворов.

2) Исследование термической стабильности продуктов синтеза в системе ГА – КК в широком диапазоне температур до 1000 °С.

3) Изучение влияния технологических параметров на формирование фазового состава и микроструктуры композиционных керамических материалов в системе ГА – КК. Разработка и изучение процесса интенсификации спекания.

4) Разработка способа изготовления пористых гранул в системе ГА – КК.

5) Изучение поведения композиционных материалов в жидкостях, моделирующих жидкости организма.

6) Изготовление лабораторных партий керамики для проведения сравнительных испытаний *in vitro* и *in vivo* с целью прогнозирования поведения в организме человека и проведение таких испытаний.

**Научная новизна** полученных результатов заключается в следующем:

1) Разработаны основы синтеза композиционных порошковых материалов в системе ГА – КК методами осаждения из растворов и механохимической активации. Установлены химические и фазовые соотношения в синтезированных порошках и степени замещения карбонат групп в карбонат-замещенном гидроксипатите (КГА).

2) Выявлено влияние условий старения в маточном растворе синтезированных порошковых материалов в системе ГА – КК на фазовый состав, степень закристаллизованности и дисперсность получаемого продукта.

3) Выявлены закономерности формирования микроструктуры при спекании и свойства композиционных материалов в системе ГА – КК. Выявлены тепловые эффекты, связанные с термической нестабильностью фаз при термообработке материалов в данной системе. Установлена возможность значительного повышения активности к спеканию и прочности керамических материалов посредством старения и механохимической активации порошковых материалов.

**Практическая значимость** работы состоит в следующем:

1) Разработана технология керамических материалов, включающая в себя синтез нанодисперсных порошков и спекание, в том числе пористых гранул, которые могут применяться в инженерии костной ткани.

2) Разработана методика определения количества КК, КГА и степени замещения  $\text{OH}^-$  и  $\text{PO}_4^{3-}$  групп на  $\text{CO}_3^{2-}$  группы в КГА на основе данных высокотемпературной экстракции углерода в несущем газе.

3) Изготовлена лабораторная партия пористых гранул. По данным биологических испытаний *in vitro* и *in vivo* материалы перспективны в качестве матриц для инженерии костной ткани.

**На защиту выносятся:**

1) Условия синтеза новых материалов на основе системы гидроксипатит – карбонат кальция в широком диапазоне составов.

2) Влияние условий старения в маточном растворе синтезированных порошковых материалов на основе системы ГА – КК на фазовый состав, степень закристаллизованности и дисперсность получаемого продукта.

3) Исследование термической стабильности материалов системы ГА-КК в широком интервале температур.

4) Закономерности формирования микроструктуры и свойств при спекании биокерамических материалов в системе ГА – КК.

**Апробация работы** Материалы диссертационной работы доложены на конференциях: 62-е и 63-е Дни Науки МИСиС, Москва, НИТУ «МИСиС» 2008, 2009; молодежная школа-конференция «Современные проблемы металловедения», Пицунда, Абхазия, 2009; Всероссийские конференции аспирантов и молодых научных сотрудников «Физико-химия и технология неорганических материалов» Москва, ИМЕТ РАН, 2008, 2009, 2010, 2011, 2012; международные конференции «Керамика, клетки и ткани» Италия, Фаэнца, 2009, 2011; международная конференция «Кристаллофизика XXI века», Москва, РИЦ «Курчатовский институт»–МИСиС 2010; Всероссийская конференция «Золь-гель-2010», Санкт-Петербург, ИХС РАН, 2010; Всероссийская научная школа для молодежи «Приборное и научно-методическое

обеспечение исследований и разработок в области технологий создания биосовместимых материалов», Москва, МИСиС, 2010; Всероссийское совещание «Биоматериалы в медицине» Москва, ИМЕТ РАН, 2011; конференция «Нанотехнологии в онкологии» Москва, МНИОИ им П.А. Герцена, 2009, 2010, 2011; Международная конференция «Функциональные наноматериалы и высокочистые вещества» Суздаль, 2010, 2012; Международный форум по нанотехнологиям RUSNANOTECH 2010, Москва, 2010; Международная конференция «Мультифункциональные материалы и структуры», Корея, Джеонджу, 2010; Всероссийская выставка научно-технического творчества молодежи НТТМ, Москва, 2010; Международная конференция «Деформация и разрушение порошковых материалов», Словакия, Стара Лесна, 2011; Международная молодежная конференция «Молодежное евроматериаловедение», Швейцария, Лозанна, 2012.

Работа выполнена в соответствии с планом НИР Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института металлургии и материаловедения им.А.А. Байкова Российской академии наук; поддержана проектом программы Президиума РАН «Разработка методов получения химических веществ и создание новых материалов»; проектом программы Президиума РАН «Фундаментальные науки – медицине»; государственным контрактом с Минобрнауки РФ №02.513.12.3008 «Биосовместимые резорбируемые композиты для клеточной регенерации поврежденной костной ткани»; Соглашением № 8299 между Минобрнауки РФ, РАН и ИМЕТ РАН о предоставлении гранта в рамках реализации федеральной целевой программы «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009 – 2013 годы, грантами РФФИ № 08-08-00224-а, 11-08-00596-а, 11-03-12083-офи-м-2011, 11-03-12127-офи-м-2011.

#### **Публикации и личный вклад автора**

Основное содержание работы изложено в 33 научных работах (2 патента), 9 из которых - в списке отечественных и зарубежных рецензируемых журналов.

Автор принимала непосредственное участие в разработке методик проведения экспериментов и их аппаратурного оформления, проведении экспериментов, обсуждении результатов и их оформлении в виде научных публикаций.

**Структура и объем работы** Диссертация состоит из введения, 5 глав, выводов, списка цитируемой литературы, включающего 124 наименования. Диссертация содержит 159 страниц, в том числе 6 таблиц и 59 рисунков.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

**Во введении** обоснована актуальность темы диссертации, сформулирована цель исследования, научная новизна и практическая значимость результатов работы.

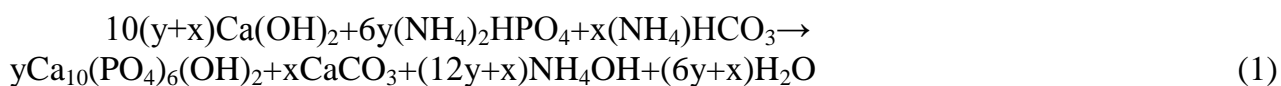
**В первой главе** представлен аналитический обзор литературы по керамическим материалам на основе фосфатов и карбонатов кальция, которые могут применяться в качестве матриц для инженерии костной ткани. Рассмотрены процессы, происходящие при ремоделировании естественной костной ткани и ее свойства. Описана история возникновения, существующие проблемы и перспективы метода инженерии костной ткани. Особое внимание уделено функциям, которые должны выполнять матрицы для инженерии костной ткани, а также требованиям, которые к ним предъявляются. Рассмотрены основные материалы матриц. В обзоре литературы представлены данные по катионным и анионным замещениям и свойствам ГА, КГА, а также о биорезорбируемых бифазных материалах ГА – трикальцийфосфат

(ТКФ). Рассмотрены свойства и особенности синтеза кристаллических модификаций КК, а также материалов природного происхождения на его основе, применяемых при имплантации. Описаны существующие данные по цементным и керамическим материалам в системе ГА – КК. На основании данных литературного обзора сформулированы цели и задачи исследования.

Во второй главе приведены сведения по исходным реагентам и синтезу материалов в системе ГА – КК. Описаны технологические процессы термообработки, прессования, гранулирования и спекания материалов. Представлены данные о методике проведения рентгенофазового анализа (РФА), ИК-спектроскопии, измерения площади удельной поверхности, растровой электронной микроскопии (РЭМ) и просвечивающей электронной микроскопии (ПЭМ), метода высокотемпературной экстракции углерода в несущем газе из разных фаз, дифференциального термического анализа (ДТА), дилатометрического исследования, ионометрии растворов, биологических экспериментов *in vitro* и *in vivo*. Представлены методы определения механических свойств и открытой пористости керамики. Описаны методы обработки результатов и расчеты областей когерентного рассеяния (ОКР) на основе данных рентгеновской дифракции, количества КК, КГА и степени замещения  $\text{OH}^-$  и  $\text{PO}_4^{3-}$  групп на  $\text{CO}_3^{2-}$  группы в КГА на основе данных высокотемпературной экстракции углерода в несущем газе.

В качестве исходных материалов использовали: гидроксид кальция  $\text{Ca}(\text{OH})_2$  марки «хч», гидрофосфат аммония  $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$  марки «хч», гидрокарбонат аммония  $(\text{NH}_4)\text{HCO}_3$  марки «чда». В качестве вспомогательных материалов в работе использовались этиловый спирт марки «пищевой», 25% - водный раствор аммиака марки «чда», сахара марки «хч».

Синтез порошков в системе ГА – КК, с расчетным количеством КК 20, 40, 50, 70 и 80 масс. % (материалы составов 80/20, 60/40, 50/50, 30/70, 20/80 ГА/КК) проводили по реакции:



коэффициенты которой рассчитывали исходя из содержания 12, 24, 30, 42 и 48 масс. %  $\text{CO}_3^{2-}$  - групп в продукте синтеза.

Механохимическую активацию (МХА) проводили в планетарной мельнице. В тефлоновые барабаны вводили сухую смесь порошкообразных исходных компонентов и корундовые помольные тела в массовом соотношении порошковая смесь/помольные тела 1/10. Смешение проходило в течение 40 минут в присутствии воды.

Синтез методом осаждения из водных растворов (ОР) проходил в реакционном сосуде, куда помещали раствор гидроксида кальция и, при постоянном перемешивании, к нему покапельно добавляли раствор гидрофосфата аммония и гидрокарбоната аммония в заданных соотношениях, при контролируемом уровне  $\text{pH}=10-11$  при помощи покапельного введения водного раствора аммиака

Термическая обработка порошков проходила в муфельной печи при  $T=600^\circ\text{C}$  на воздухе с выдержкой в течение 60 минут. Прессование порошка с введенной спекающей добавкой на основе  $\text{Na}_2\text{CO}_3\text{-K}_2\text{CO}_3$  в количестве 5 масс.% производили при помощи пресса ручного гидравлического марки ПРГ при давлении 100 МПа в стальной пресс-форме для получения образцов виде балочек с размерами  $h \times b \times l = 4 \times 4 \times 40$  мм. Для получения гранул была предложена суспензионная технология, основанная на эффекте несмешивающихся жидкостей. Суспензии получали на основе

10%-го раствора полиакриламида и 10%-го раствора желатины. Спрессованные образцы в виде балочек подвергали термической обработке в муфельной печи сопротивления со скоростью нагрева 10 °С/мин при T = 620 – 700 °С в атмосфере CO<sub>2</sub>. Охлаждение образцов проводили в выключенных печах до комнатной температуры. Спекание пористых гранул проходило при 680 °С для материалов составов 80/20, 60/40, 50/50 и 30/70 и при 620 °С для материала состава 20/80 в атмосфере CO<sub>2</sub>.

Рентгенофазовый анализ проводили на дифрактометре Shimadzu XRD-6000 с использованием CuK $\alpha$ -излучения и привлечением данных картотеки JCPDS для идентификации фаз, по рентгенограммам проводили расчет размера (ОКР) по формуле Шеррера. ИК-спектроскопические исследования проводили на спектрометре Nicolet Avatar 330 FT-IR, образцы прессовали в таблетки с KBr. Морфологию и микроструктуру композиционных материалов исследовали на растровых электронных микроскопах LEO 1420 Carl Zeiss, Leo Supra 50 VP, CrossBeam 1540EsB, Vega Tescan и просвечивающих электронных микроскопах EMB-100BR и JeolJEM-2100. Площадь удельной поверхности порошков определяли методом низкотемпературной адсорбции азота по Брунауэру-Эммету-Теллеру (БЭТ) на приборе Tristar Micromeritics. ДТА и ТГ проводили на приборе синхронного термического анализа STA 409 Luxx в температурном диапазоне от комнатной до 1000 °С при скорости нагревания 10°/мин. Масс-спектрометрию материалов проводили на квадрупольном масс-спектрометре Aeolos. Высокотемпературная экстракция углерода в несущем газе из разных фаз проводилась на приборе Leco RC-412 в экспериментально подобранном режиме, описанном в главе 3.2. Исследование усадки при спекании материалов в широком интервале температур проводилось на dilatометре Adamel-DI24. Испытания для определения прочности при изгибе проводили на испытательной машине Instron 5581. Точность измерения нагрузки  $\pm 0,1$  % Скорость деформирования составляла 0,5 мм/мин. Ионметрия проводилась на приборе Эконикс-Эксперт с Ca<sup>2+</sup> ион-селективным электродом.

Биологические испытания биокерамических материалов проводились в ФГУ Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена Росмедтехнологий (лаборатория прогноза под руководством д.б.н. проф. Сергеевой Н.С.). Эксперимент *in vitro* проводили на модели фибробластов человека методом МТТ-теста, эксперимент *in vivo* проходил при подкожной имплантации гранул самкам мыши линии BDF1.

В третьей главе описаны результаты по синтезу порошков.

### **3.1 Синтез порошков**

Порошки синтезировали методами МХА и ОР. По данным РФА, материалы, полученные МХА после синтеза, имели низкую степень закристаллизованности и содержали фазы: КК, аморфную апатитовую фазу и гидроксид кальция в количестве до 10 масс.% в зависимости от состава порошка. По мере увеличения содержания карбонат-групп происходит увеличение степени закристаллизованности и содержание КК лежит в пределах от 3-5 масс.% для порошка состава 80/20 ГА/КК с увеличением его содержания до 25-30 масс.% для порошка состава 20/80 ГА/КК, содержание аморфной апатитовой фазы снижалось с 70 до 15 масс.% с ростом содержания КК в материалах (рис. 1, а). Образование гидроксида кальция является следствием неоднородного распределения компонентов в процессе МХА. Присутствие этого компонента нежелательно в связи с сильной щелочной реакцией до pH 12, что приводит к цитотоксичности материалов. Материалы, полученные методом ОР, двухфазные – состоят из КК и апатитовой фазы – КГА. Материалы после синтеза

характеризуются низкой степенью закристаллизованности; качественно, судя по разрешению основных дифракционных рефлексов, кристалличность КК увеличивается с ростом его содержания (рис. 1, б).

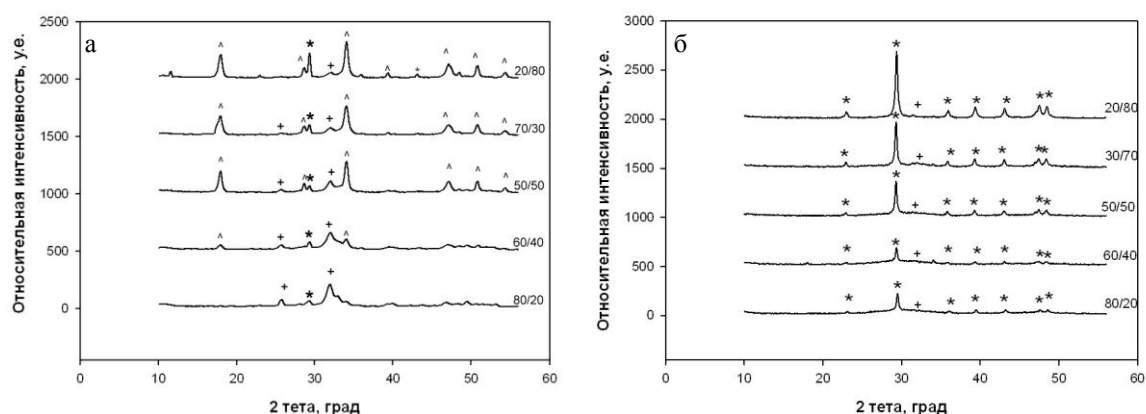


Рис. 1. Дифрактограммы порошков, где + - апатитовая фаза, \* -  $\text{CaCO}_3$ , ^ -  $\text{Ca}(\text{OH})_2$ , где а – полученных методом МХА, б – полученных методом ОР.

По данным ИК-спектроскопии (рис. 2 а и б) для всех материалов присутствуют полосы поглощения группами  $\text{PO}_4^{3-}$ ,  $\text{OH}^-$ ,  $\text{CO}_3^{2-}$ . В материалах, синтезированных методом МХА, присутствуют полосы  $\text{OH}^-$ , характерные для апатитовой фазы при  $3570\text{-}3571\text{ см}^{-1}$ , а также при  $3630\text{-}3650\text{ см}^{-1}$ , соответствующие  $\text{Ca}(\text{OH})_2$ . Полосы  $\text{PO}_4^{3-}$   $520\text{-}660$  (мода  $\nu_4$ ),  $960\text{-}962$  ( $\nu_1$ ) и  $976\text{-}1190\text{ см}^{-1}$  ( $\nu_3$ ) характерны для апатита, и их интенсивность понижается с ростом содержания КК.

В материалах, полученных методом МХА, наблюдается большая интенсивность полос при  $520\text{-}660\text{ см}^{-1}$ , которые формируют дублет при  $597$  и  $610\text{ см}^{-1}$ , в то время как в материалах, полученных ОР, эти полосы поглощения уширены и выражены менее интенсивно. Это может свидетельствовать о более низкой степени закристаллизованности и большем количестве аморфной апатитовой фазы в порошках, полученных методом ОР. Полосы  $1570\text{-}1455$  (мода  $\nu_3$ ),  $880\text{-}873$  (мода  $\nu_2$ ) и  $712\text{-}714$  (мода  $\nu_4$ )  $\text{см}^{-1}$  относятся к  $\text{CO}_3^{2-}$  и увеличивают свою интенсивность по мере увеличения в порошках количества КК. При этом полосы при  $872$  (мода  $\nu_2$ ) и  $712\text{-}714$  (мода  $\nu_4$ )  $\text{см}^{-1}$  характерны для карбоната кальция с решеткой кальцита. Полоса при  $2500\text{ см}^{-1}$  формируется при взаимодействии полос поглощения моды  $\nu_1$  и моды  $\nu_2$ , полоса при  $1800\text{ см}^{-1}$  формируется при взаимодействии моды  $\nu_1$  и моды  $\nu_4$ . Данные взаимодействия также характерны для формирования кристаллического кальцита.

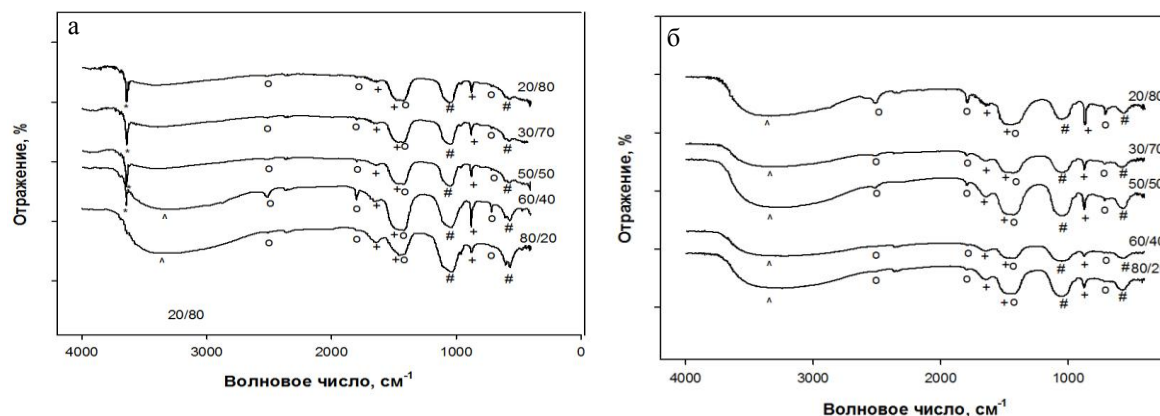


Рис. 2. ИК-спектры порошков, а – полученных методом МХА, б – полученных методом ОР, где \* –  $\text{OH}^-$ , ^ –  $\text{HOH}$ , # –  $\text{PO}_4^{3-}$ , o –  $\text{CO}_3^{2-}$  в  $\text{CaCO}_3$ , + –  $\text{CO}_3^{2-}$  в КГА.



По полосам поглощения  $\text{CO}_3^{2-}$ , характерных для КГА, можно определить тип замещения  $\text{CO}_3^{2-}$  в решетке ГА. Так, полосы при  $877 \text{ см}^{-1}$  и  $1460, 1550, 1525-1540 \text{ см}^{-1}$  относятся к КГА с замещением по А-типу (замещение  $\text{OH}^-$  групп на  $\text{CO}_3^{2-}$ ), полосы при  $1540, 1450, 1410, 870 \text{ см}^{-1}$  характерны для КГА с замещением по Б-типу (замещение  $\text{PO}_4^{3-}$  групп на  $\text{CO}_3^{2-}$ ). В материалах, полученных по обеим технологиям, наблюдаются оба типа полос, что свидетельствует о формировании КГА с АБ-типом замещения.

Таким образом, все материалы содержат КК и КГА с замещением по АБ-типу. При этом материалы, полученные ОР, отличаются большей интенсивностью полос  $\text{CO}_3^{2-}$ , характерных для КК и КГА. В материалах, полученных МХА, присутствуют полосы  $\text{OH}^-$  при  $3630-3650 \text{ см}^{-1}$  соответствующие  $\text{Ca}(\text{OH})_2$ . Высокая интенсивность полос в интервале от  $3500$  до  $2700 \text{ см}^{-1}$  вызвана присутствием адсорбированной на поверхности частиц воды.

Величина площади удельной поверхности  $S_{\text{уд}}$  снижается по мере увеличения содержания КК в порошках, независимо от метода их получения. Так, порошки состава ГА/КК 80/20, обладают наибольшей величиной  $S_{\text{уд}}$ : для материала полученного методом МХА средняя величина достигает значения  $114 \text{ м}^2/\text{г}$ , для порошка, полученного методом ОР –  $150 \text{ м}^2/\text{г}$ . Для порошков состава 20/80 ГА/КК, полученных методами МХА и ОР,  $S_{\text{уд}}$  достигает минимальных величин  $16,9$  и  $23 \text{ м}^2/\text{г}$ , соответственно. Снижение  $S_{\text{уд}}$  от материала 80/20 к 20/80 ГА/КК связано с формированием большего количества более крупных кристаллов КК, что подтверждалось данными РЭМ и расчетом ОКР.

По данным РЭМ, порошки, полученные методом МХА, состоят из плотных агрегатов размером до  $5-7 \text{ мкм}$ , сформированных чешуйчатыми и округлыми частицами, размером около  $100 \text{ нм}$ . С увеличением содержания КК морфология частиц практически не изменяется. Порошки, полученные методом ОР, состоят из агрегатов размером  $3-5 \text{ мкм}$ , которые образованы ультрадисперсными частицами (до  $100 \text{ нм}$ ). При низком содержании КК (до  $50 \text{ масс. \%}$  - составы 80/20, 60/40 и 50/50) преобладают частицы округлой формы, а при большем – наблюдаются крупные стержневидные кристаллы КК размером до  $500 \text{ нм}$ .

Материалы, полученные ОР, состоят из апатита с размером ОКР  $16-26 \text{ нм}$  и КК с размером ОКР  $28-38 \text{ нм}$ . Материалы, полученные МХА, состоят из апатита с размером ОКР  $8-24 \text{ нм}$ , КК -  $14-27 \text{ нм}$  и  $\text{Ca}(\text{OH})_2$  с размером ОКР  $14-17 \text{ нм}$ . Погрешность измерения составляла  $10 \%$ .

Эти данные согласуются с исследованиями ПЭМ, которые показали, что материалы, полученные МХА, состоят из округлых частиц со средним размером около  $10-15 \text{ нм}$  (рис. 3). В материалах, полученных ОР, морфология различная (округлая и стержневидная), частицы размером  $20-50 \text{ нм}$ .

Таким образом, синтез порошков системы ГА-КК методом ОР предпочтителен перед методом МХА и позволяет получить двухфазные порошки, состоящие по данным РФА и ИК-спектроскопии из КК и КГА и не содержащие побочные фазы. Площадь удельной поверхности

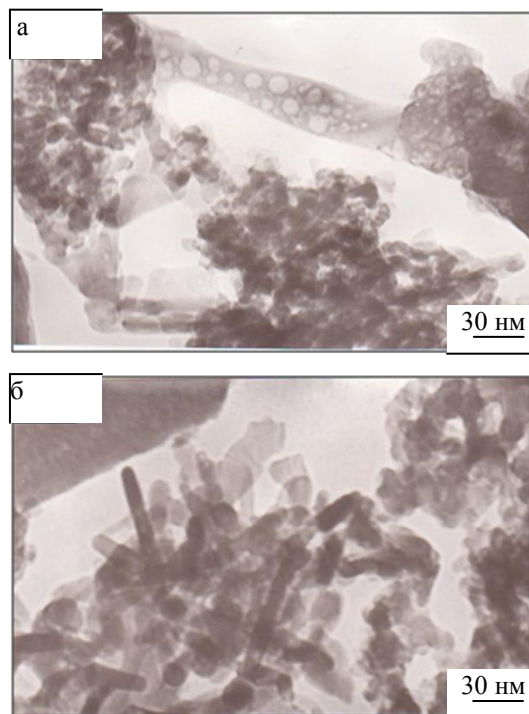


Рис. 3. Микрофотографии порошков состава 80/20 ГА/КК, полученных МХА (а) и ОР (б).

порошков, полученных методом ОР, выше по сравнению с порошками, полученными методом МХА, и достигает величины 150 м<sup>2</sup>/г для материала состава 80/20 ГА/КК.

### 3.2 Определение содержания углерода методом термоэкстракции в несущем газе

В соответствии с полученными результатами, в процессе синтеза материалов системы ГА-КК карбонат-ионы, частично, замещая PO<sub>4</sub><sup>3-</sup> и OH<sup>-</sup> группы, входят в структуру ГА, формируя КГА. Для определения фазового состава и степени замещения CO<sub>3</sub><sup>2-</sup>-групп в КГА был использован метод термоэкстракции углерода в несущем газе из разных фаз. Согласно литературным данным, термическое разложение КГА происходит при температурах, начиная с 700 – 800 °С. Разложение КК начинается при более низких температурах, и заканчивается еще до начала разложения КГА. Таким образом, из-за различия в температурах термического разложения КК и КГА появляется возможность определения количества углерода, находящегося в разных фазах, а так же расчета степени замещения карбонат-групп в КГА в зависимости от состава композиционного материала.

В первой серии экспериментов по термоэкстракции при разработке методики анализ проводили в режиме плавного нагрева со скоростью 10 град/мин от 600 до 950 °С. В начале анализа образец выдерживался при 600 °С в течение 80 сек. для удаления с поверхности адсорбированного углерода. Было установлено, что выделению углерода на термокинетических кривых соответствует три пика. Первый пик соответствует адсорбированному углероду, содержание которого не превышает 0,22 масс. %. После экстракции адсорбированного углерода, при дальнейшем нагреве пробы, происходит разложение КК. При дальнейшем нагреве происходит удаление углерода, находящегося в КГА. Для материалов 30/70 и 20/80 с высоким общим содержанием углерода, пики 2 и 3 перекрываются, и их разделение затруднительно. Температура начала экстракции КГА составляет более 700 °С. По результатам, полученным в первой серии экспериментов, была разработана методика, позволяющая количественно определять содержание углерода, находящегося в исследуемых материалах в адсорбированном виде, в форме КК и КГА. Температурно-временной режим данной методики включает изотермическую выдержку образца при 600 °С в течение 80 с, дальнейший нагрев до 760 °С со скоростью 10 град/мин и выдержку в течение 600 с. До этой температуры углерод из фазы КК успевает полностью экстрагироваться из образца. Подтверждение полного разложения КК после данной термообработки осуществлялось методом РФА. Время между термообработкой и РФА составляло 10 – 20 мин, образец хранился в эксикаторе. В порошках присутствовали фазы КГА, а также СаО и Са(ОН)<sub>2</sub>, полученные в результате разложения КК, в различных массовых соотношениях, в зависимости от состава порошка. Присутствие фазы Са(ОН)<sub>2</sub> связано со взаимодействием с парами Н<sub>2</sub>О при выдержке образцов на воздухе. При последующем нагреве до 900 °С (с выдержкой 220 с) со скоростью 20 град/мин наблюдается экстракция углерода, находящегося в фазе КГА. Результаты экспериментов по термоэкстракции углерода из разных фаз представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Содержание углерода в разных фазах полученное методом термоэкстракции материалов, масс. %

Показатель	Образцы				
	80/20	60/40	50/50	30/70	20/80
Общее содержание/ SD	2,26 / 0,01	3,9 / 0,01	6,05 / 0,01	7,77 / 0,07	10,68 / 0,12
КК	1,62	3,18	5,48	7,40	10,60
КГА	0,428	0,520	0,383	0,336	0,124

Примечание:  
SD (Standart Deviation) – стандартное отклонение

В соответствии с полученными данными, используя молярную массу компонентов, было рассчитано реальное содержание  $\text{CO}_3^{2-}$ -групп в материалах по формуле (2).

$$\omega_{\text{CO}_3^{2-}} = \omega_{\text{C}} * \text{M}_{\text{CO}_3^{2-}} / \text{M}_{\text{C}} \quad (2)$$

где  $\omega_{\text{C}}$  – массовая доля углерода в КГА, измеренная методом термоэкстракции, масс. %;  $\text{M}_{\text{CO}_3^{2-}}$  – молярная масса  $\text{CO}_3^{2-}$  группы, г/моль;  $\text{M}_{\text{C}}$  – молярная масса С, г/моль.

Процентное содержание КК рассчитывалось в соответствии с молярной массой по формуле (3):

$$\omega_{\text{CaCO}_3} = \text{M}_{\text{CaCO}_3} * \omega_{\text{C(в КК)}} / \text{M}_{\text{C}} \quad (3)$$

где  $\omega_{\text{CaCO}_3}$  – массовая доля КК в материале, масс.%;  $\text{M}_{\text{CaCO}_3}$  – молярная масса  $\text{CaCO}_3$ , г/моль;  $\omega_{\text{C}}$  – массовая доля углерода в КК, измеренная методом термоэкстракции, масс. %.

Процентное содержание КГА ( $\omega_{\text{КГА}}$ ) рассчитывалось по формуле (4):

$$\omega_{\text{КГА}} = 100\% - \omega_{\text{CaCO}_3} \quad (4)$$

где  $\omega_{\text{КГА}}$  – массовая доля КГА в материале, масс. %;  $\omega_{\text{CaCO}_3}$  – массовая доля КК в материале, масс. %.

Установлено, что в материалах формируется от 13,50 до 88,33 масс. % КК (таблица 2). При этом оставшаяся доля материала приходится на КГА, количество которого находится в диапазоне от 86,50 до 11,67 масс. %. В соответствии с определенным методом термоэкстракции содержанием углерода в КГА, массовой долей КГА в материале и молярными массами, была определена степень замещения  $\text{OH}^-$  и  $\text{PO}_4^{3-}$  групп на  $\text{CO}_3^{2-}$  групп в КГА по формуле (5):

$$v = (\omega_{\text{C(в КГА)}} * \text{M}_{\text{CO}_3^{2-}} / \text{M}_{\text{C}}) / \omega_{\text{КГА}} \quad (5)$$

где  $v$  – степень замещения  $\text{CO}_3^{2-}$  групп в КГА, масс. %;  $\omega_{\text{C}}$  – массовая доля углерода в КГА, измеренная методом термоэкстракции, масс. %;  $\text{M}_{\text{CO}_3^{2-}}$  – молярная масса  $\text{CO}_3^{2-}$  группы, г/моль;  $\text{M}_{\text{C}}$  – молярная масса углерода, г/моль;  $\omega_{\text{КГА}}$  – рассчитанная массовая доля КГА в материале, масс. %.

Установлено (таблица 2), что с увеличением количества КК степень замещения возрастает от 2,47 до 5,31 масс. %. В соответствии с данными термоэкстракции углерода, температура разложения КК возрастает от 665 до 746 °С по мере увеличения количества КК. Одной из причин увеличения температуры разложения КК может быть рост размера частиц от 1 к 5 материалу, а также дестабилизация КК при формировании большего количества КГА.

Таблица 2 – Содержание карбонатных групп в материалах, масс. %.

Показатель	Материал				
	80/20	60/40	50/50	30/70	20/80
Содержание $\text{CO}_3^{2-}$ -групп в КК	11,32	19,50	30,30	39,20	53,00
Содержание $\text{CO}_3^{2-}$ -групп в КГА	2,14	2,60	1,92	1,68	0,62
Содержание КК в материале	13,50	26,50	45,67	61,67	88,33
Содержание КГА в материале	86,50	73,50	54,33	38,33	11,67
Степень замещения $\text{CO}_3^{2-}$ -групп в КГА	2,47	3,54	3,52	4,38	5,31

Таким образом, согласно предложенной методике, было проведено определение количества карбонат-содержащих фаз в материалах системы ГА-КК методом высокотемпературной экстракции в несущем газе. Определены температуры и временные диапазоны экстракции материалов, установлены количественные соотношения фаз и степени замещения карбонат-групп в КГА. Показано, что с увеличением содержания КК от 13,50 до 88,33 масс. %, степень замещения карбонатных групп в КГА возрастает от 2,47 до 5,31 масс. %.

### 3.3 Старение материалов в маточном растворе

После синтеза методом ОР осадки выдерживали в маточном растворе при комнатной температуре в течение 1, 3, 7, 14, 21 и 30 суток. После старения материалы отмывали в дистиллированной воде и спирте, фильтровали на воронке Бюхнера и сушили в сушильном шкафу при  $T = 40\text{ }^\circ\text{C}$  на воздухе.

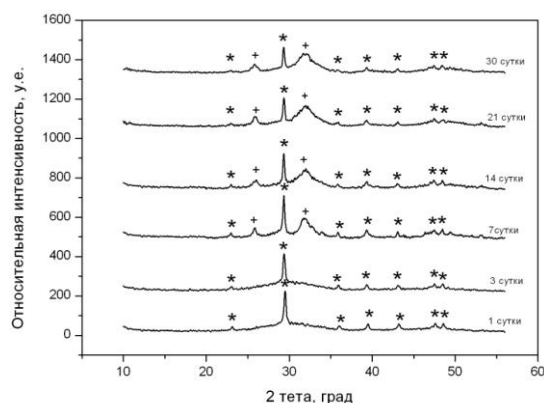


Рис. 4. Дифрактограммы материалов, где +- апатитовая фаза, \* -  $\text{CaCO}_3$ .

термодинамически стабильном состоянии  $2\theta = 29,399^\circ$ . С увеличением продолжительности старения смещение основного пика КК уменьшается, при этом наблюдается уменьшение ширины пика к 7-м суткам, что указывает на повышение степени закристаллизованности КК. Одновременно к 7-м суткам наблюдается резкое повышение степени закристаллизованности ОГА с образованием характерного гало для данного соединения в диапазоне углов  $2\theta = 31-33$ . После 7 суток старения осадка происходит рост интенсивности пиков и их уширение, что свидетельствует о дальнейшем увеличении количества ОГА. При этом интенсивность пиков КК уменьшается, что может быть вызвано взаимодействием КК с ГА с образованием КГА.

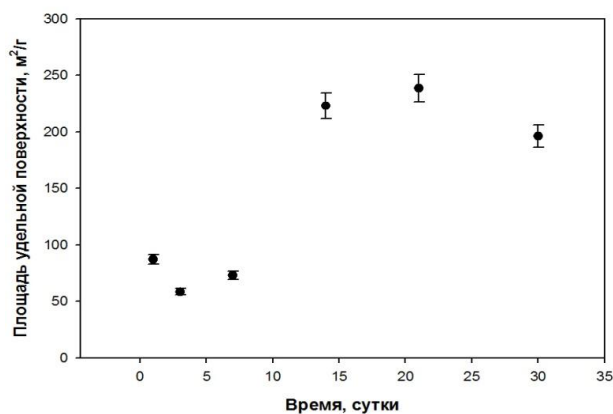


Рис. 5. Площадь удельной поверхности порошков.

очень низкую степень закристаллизованности – гало, характерное для начального образования осажженного ГА (ОГА), слабо выражено (рис. 4). При этом на 1 сутки основной пик КК более выражен, его положение при  $2\theta = 29,53^\circ$  смещено в сторону

больших углов, что свидетельствует о кристаллизации частиц КК с меньшим параметром элементарной ячейки, чем в

больших углов, что свидетельствует о кристаллизации частиц КК с меньшим параметром элементарной ячейки, чем в

По данным ИК – спектроскопии, с увеличением времени старения интенсивность полос  $\text{PO}_4^{3-}$  возрастает; начиная с 7 суток полоса при  $568\text{ см}^{-1}$  расщепляется на две при  $563$  и  $587\text{ см}^{-1}$ , характерные для апатитовой фазы. Образование карбонат-замещенного гидроксиапатита подтверждается присутствием в спектрах характерных для него полос  $\text{CO}_3^{2-}$  при  $1300-1650$  ( $\nu_3$ ) и  $873-877$  ( $\nu_2$ )  $\text{см}^{-1}$  (рис. 5).

Падение площади удельной поверхности  $S_{уд}$  при старении от 1-х до 3-х суток связано с продолжением образования

осадка в результате химической реакции, сопровождающейся формированием кристаллов КК и аморфных частиц. После 3-х суток наблюдается рост величины  $S_{уд}$ , связанный с кристаллизацией аморфной апатитовой фазы с образованием более мелких нанокристаллов КГА и одновременным уменьшением количества кристаллов КК. При этом аморфные частицы распадаются на более мелкие нанокристаллы с большей степенью кристаллизации. Наибольшая  $S_{уд}$  достигается в материалах, состаренных в течение 21 суток, и составляет  $238 \text{ м}^2/\text{г}$  (рис. 5). Уменьшение площади удельной поверхности в материалах, состаренных в течение 30 суток, связано, по-видимому, с формированием агломератов хорошо закристаллизованных частиц в процессе старения.

По данным ПЭМ порошки, полученные после синтеза, характеризуются игольчатой и округлой морфологией. Длина игольчатых частиц около 50 нм, ширина – менее 10 нм. Округлые частицы КК достигают 50 нм в диаметре. После старения в течение 21 суток морфология порошка становится равномерной, частицы округлой формы размером менее 10 нм.

Исследование материалов составов 60/40-20/80 показало аналогичные процессы во всех составах, кроме материала 20/80 ГА/КК. Согласно данным РФА, в материалах, находившихся в маточном растворе 1 сутки, ГА имеет очень низкую степень закристаллизованности – гало, характерное для начального образования осажденного ГА (ОГА), слабо выражено (рис. 6). С увеличением времени материале с наибольшим содержанием КК старение практически не оказывает старения степень закристаллизованности апатитовой фазы возрастает. В влияния на фазовый состав и дисперсность порошков. Степень закристаллизованности КК возрастает незначительно. В области пиков, характерных для апатитовой фазы, присутствует гало, с низкой, по сравнению с основным пиком КК, интенсивностью. Присутствие КГА в материалах подтверждается наличием в ИК-спектрах полос  $\text{PO}_4^{2-}$  и  $\text{CO}_3^{2-}$ , характерных для КГА.

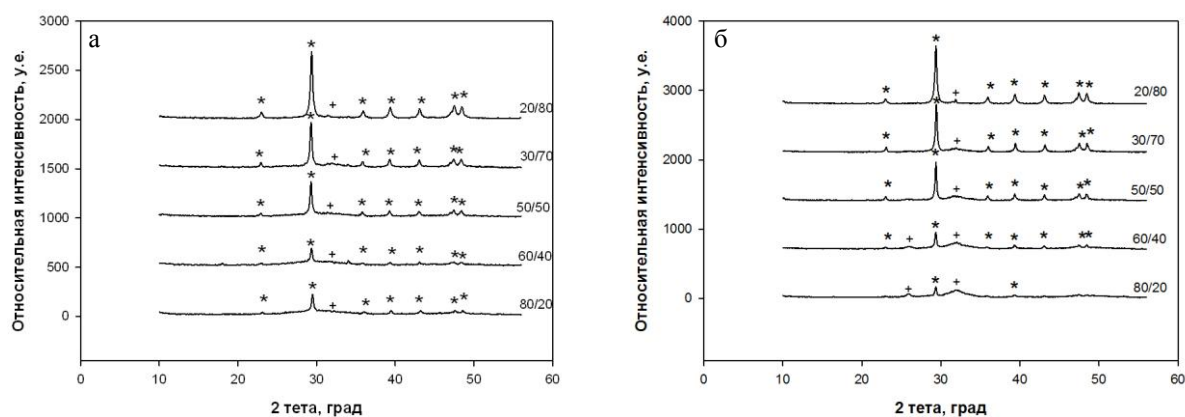


Рис. 6. Дифрактограммы материалов, где + - апатитовая фаза, \* -  $\text{CaCO}_3$ , состаренные в течение 1 суток (а) и 21 суток (б).

Согласно данным ИК-спектроскопии, кристаллизация апатитовой фазы происходит тем раньше, чем меньшее количество КГА находится в порошках. При этом во всех спектрах отмечается формирование дублета при  $563$  и  $587 \text{ см}^{-1}$ , характерного для КГА и увеличение интенсивности полос  $\text{CO}_3^{2-}$ , принадлежащих КГА после старения на 21 сутки.



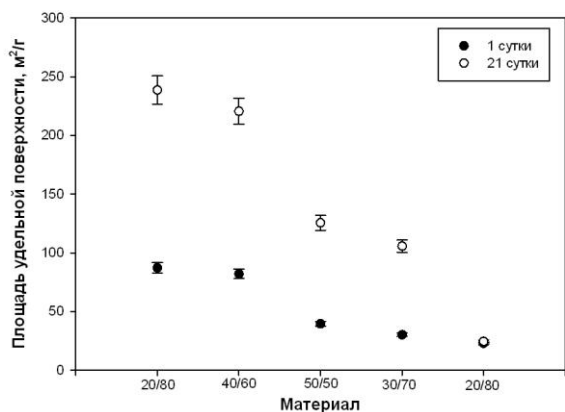


Рис. 7. Площадь удельной поверхности порошков, в зависимости от состава материала.

старения в течение 21 суток в порошках появляются игольчатые частицы длиной до 30 нм, а также сохраняются частицы неправильной формы размером до 30 нм.

Был проведен расчет ОКР порошков, состаренных в течение 1 и 21 суток (рис. 8). В порошках, состаренных в течение 1 суток, размер частиц КК уменьшается с ростом его содержания от 38 до 28 нм для материалов 80/20 и 20/80 ГА/КК, соответственно. Это может быть связано с увеличением количества центров кристаллизации при формировании большего количества КК. При этом размер ОКР КГА возрастает от 16 нм (состав 80/20) до 29 нм (состав 50/50), после чего снижается до 22 нм (состав 20/80).

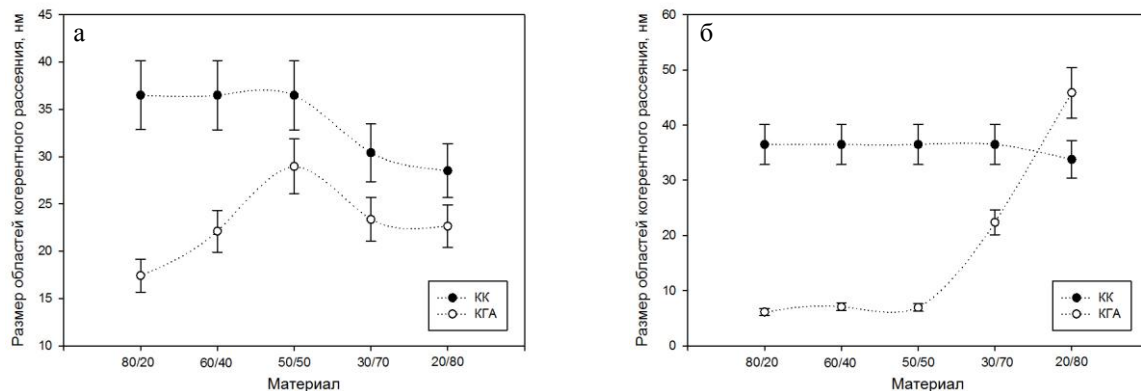


Рис. 8. Размеры ОКР для порошков, состаренных на 1 сутки (а) и 21 сутки (б), в зависимости от состава.

С уменьшением количества КГА в порошках происходит 2 конкурирующих процесса. Во-первых, происходит сокращение количества центров кристаллизации частиц порошка КГА, что приводит к росту ОКР. Но, по данным ИК-спектроскопии и термоэкстракции в несущем газе, также происходит увеличение степени замещения  $\text{CO}_3^{2-}$  - групп в КГА с ростом содержания КК. Этот процесс приводит к уменьшению размера кристаллов за счет внедрения анионов меньшего размера. В результате размер ОКР частиц КГА с ростом количества КК уменьшается. Соответственно, при достижении критической величины степени замещения  $\text{CO}_3^{2-}$  групп в порошках, влияние данного фактора начинает преобладать, и величина ОКР порошков состава 30/70 и 20/80 ГА/КК уменьшается. В процессе старения частицы КК за счет полноты прохождения процессов кристаллизации в растворе достигают термодинамически

стабильного состояния с размером ОКР 35-38 нм для порошков всех составов. Размер ОКР частиц КГА в материалах составов 80/20 – 50/50 ГА/КК практически не изменяется и составляет 5-7 нм. В порошках, содержащих меньшее количество КГА, размер ОКР возрастает до 22 нм для материала 30/70 и 48 нм для материала 20/80 за счет процессов кристаллизации и роста частиц в растворе.

Таким образом, процесс старения в маточном растворе порошков в системе ГА-КК приводит к увеличению степени закристаллизованности фаз КГА и КК. В процессе старения продолжается реакция между осажденными аморфными частицами и маточным раствором, в результате которой формируются мелкие хорошо закристаллизованные частицы КГА размером приблизительно 10 нм. С полученными данными согласуются результаты измерения  $S_{уд}$ , где на 21 сутки наблюдается максимальная дисперсность порошка – до 238 м<sup>2</sup>/г.

Проводились исследования по влиянию среды на процессы кристаллизации при старении. Использование жидкостей с низким поверхностным натяжением (ЖНПН) – этанола (22,03 мН/м), диметилкетона (23,7 мН/м) позволили повысить конечную дисперсность порошков до 255 м<sup>2</sup>/г (диметилкетон). Процессам перекристаллизации и росту кристаллов препятствовали ЖНПН, которые за счет низкого поверхностного натяжения, способствовали снижению агрегации за счет понижения сил адгезии между частицами, что приводило также к уменьшению размера кристаллов.

### ***3.4 Исследование термической стабильности материалов методом дифференциального термического анализа***

С целью отработки технологии спекания проводилось исследование термической стабильности материалов в зависимости от соотношения компонентов в системе. По данным масс-спектропии, выделяющийся в процессе термического разложения материалов на воздухе газ имел молекулярную массу 44 г/моль, что соответствует СО<sub>2</sub>.

Согласно данным ДСК, материалы с меньшим количеством КК разлагаются в 2 стадии (рис. 9, а). Пик, соответствующий началу термического разложения, начинает проявляться при 697,3 °С (температура пика 732,7 °С) для материала состава 80/20, и 698,3 °С (температура пика 743,4 °С) для материала состава 60/40 ГА/КК. Эти эндотермические пики можно отнести к разложению КК – наименее термически устойчивой фазы, что соответствует литературным данным о начале разложении КК при температурах 600 – 700 °С. Второй пик можно отнести к разложению второй фазы – КГА при температуре 842,8 и 839,6 °С для материалов составов 80/20 и 60/40, соответственно, разложение которого (КГА) происходит при более высоких температурах. Незначительную разницу в температурах начала термического разложения при переходе от материала состава 80/20 к составу 60/40 ГА/КК можно объяснить увеличением размера частиц в порошке, который увеличивает с ростом содержания КК. Для порошков с большим содержанием КК – материалов составов 50/50 – 20/80 ГА/КК, наблюдается один пик теплового эффекта. При этом он смещается в сторону больших температур по мере увеличения содержания КК в материалах. Это связано с дальнейшим увеличением размера частиц и количества КК, и, как следствие, повышением температуры их разложения. Данный эффект приводит к совмещению пиков, соответствующих термическому разложению КК и КГА (размер частиц КГА для всех материалов отличается незначительно). Температура начала термического разложения для материала 50/50 составила 724 °С, для материала 30/70–756,1 °С и для материала 20/80 ГА/КК– 764,3 °С, соответственно. По данным термогравиметрии, потеря массы в процессе термического разложения для материала

состава 80/20 составила 6,9 масс. %, для материала состава 60/40 – 7,3 масс. %, для материала состава 50/50 – 18,6 масс. %, для материалов составов 30/70 и 20/80 ГА/КК – 29,8 и 35,9 масс. %, соответственно (рис. 9, б). Увеличение потерь массы коррелирует повышением содержания карбонат-групп.

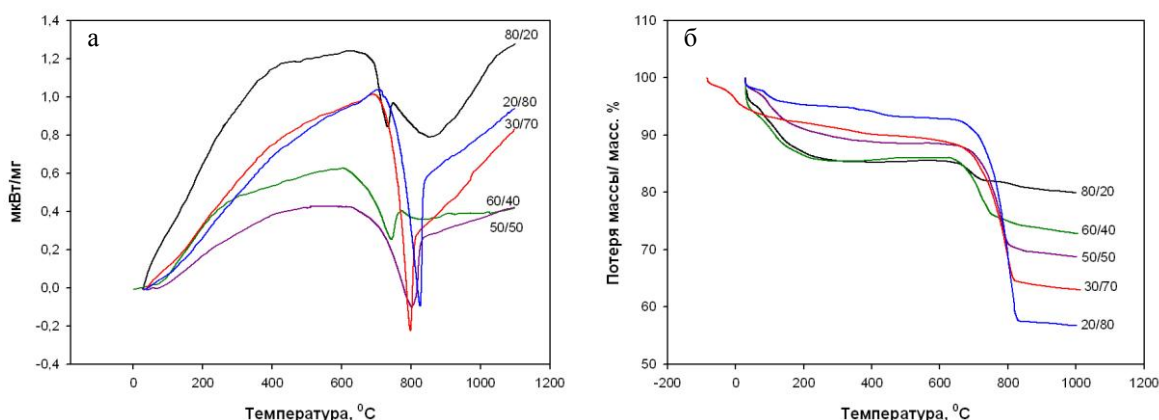


Рис. 9. а) – Кривые дифференциальной сканирующей калориметрии, б) – кривые термогравиметрии материалов составов 80/20 – 20/80 ГА/КК.

Таким образом, с увеличением содержания КК в материалах термическое разложение происходит при более высоких температурах. Это можно объяснить увеличением размера частиц порошка. Потеря массы происходит с выделением  $\text{CO}_2$  и увеличивается по мере роста количества  $\text{CO}_3^{2-}$  групп в материалах.

В соответствии с данными масс-спектрологии, так как реакция термического разложения происходит с выделением  $\text{CO}_2$ , то можно предположить, что для предотвращения разложения спекание предпочтительно проводить в среде  $\text{CO}_2$ , при этом температура спекания не должна превышать 700 °С.

В четвертой главе описаны результаты по формированию микроструктуры при спекании и свойствам керамики.

#### 4.1 Дилатометрическое исследование

Дилатометрическое исследование показало, что в зависимости от количества КК, материалы изменяли свою активность к спеканию (рис. 10). Старение в течение 21 суток материалов с меньшим количеством КК, приводящее к увеличению дисперсности, и, следовательно, площади поверхности порошка, способствует увеличению линейной усадки для материала состава 80/20 от 14,5 до 26,6 % и для материала состава 60/40 ГА/КК от 13,5 до 22,7 %. Линейная усадка материала состава 50/50 практически не изменяется. Материалы с большим количеством КК после старения становятся менее активными к спеканию. Так, линейная усадка для материала состава 30/70 снижается от 19,8 до 17,1 %, для материала состава 20/80 наблюдается наиболее интенсивное снижение линейной усадки при спекании от 13,7 до 8,9 %. Старение материалов составов 30/70 и 20/80 ГА/КК связано с совершенствованием структуры преобладающего в порошках КК, о чем свидетельствует сужение и рост дифракционного пика КК, уширение пиков КГА при этом незначительное. Это приводит к снижению поверхностной энергии порошков, и, как следствие, уменьшению интенсивности спекания. Практическое отсутствие влияния старения на линейную усадку материала состава 50/50 ГА/КК связано с противодействующими эффектами увеличения дефектности фазы КГА и уменьшения дефектности КК, которые в итоге уравнивают друг друга.



Были установлены температурные диапазоны усадки. Материал состава 80/20 активно уплотнялся в температурном диапазоне 470 – 580 °С, для материалов составов 60/40, 50/50 и 30/70 ГА/КК спекание происходило при 500 – 650 °С. Линейная усадка материала состава 20/80 ГА/КК происходила при 400 – 600 °С.

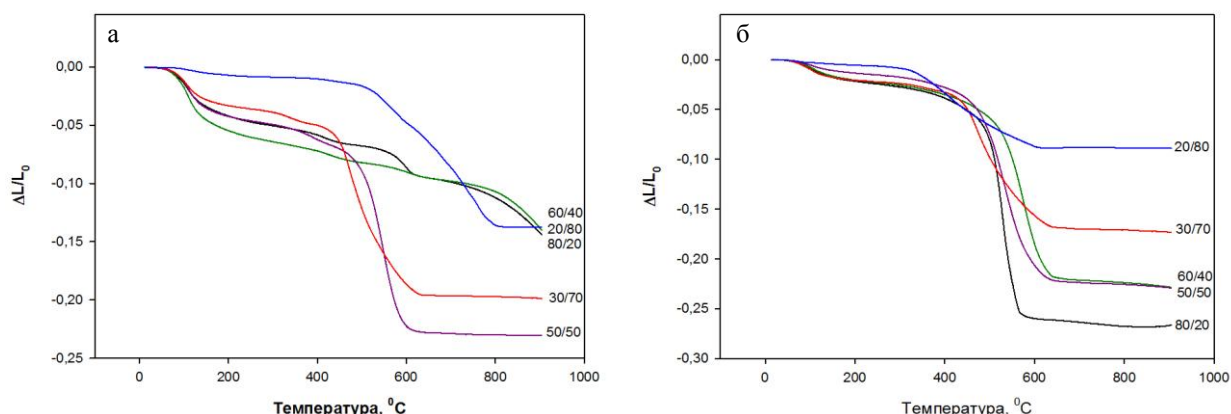


Рис. 10. Дилатометрические кривые усадки, где а – порошки, состаренные в течение 1 суток, б – порошки, состаренные в течение 21 суток.

#### 4.2 Исследование микроструктуры и свойств плотноспеченной керамики

Для определения оптимальной температуры спекания были проведены исследования влияния температуры на пористость и прочность керамических образцов. Было установлено, что с увеличением температуры спекания от 620 до 700 °С происходит уменьшение пористости материалов составов 80/20 – 30/70 ГА/КК (рис. 11, а). При этом материалы составов 80/20, 60/40 и 50/50 ГА/КК достигают плотности близкой к теоретической при  $T = 700$  °С (открытая пористость менее 2 %). В образцах материала состава 20/80 ГА/КК при температуре 660 °С наблюдается экстремум с наименьшей величиной открытой пористости – 37 %, при дальнейшем увеличении температуры пористость возрастает. Данный процесс связан с термическим разложением КК с формированием СаО и образованием пор при выделении  $CO_2$ . Прочность при 3-х точечном изгибе возрастала с ростом температуры спекания для всех материалов, кроме состава 20/80 ГА/КК (рис. 11, б). Наибольшая прочность – 58 МПа – была достигнута для материала состава 80/20 при температуре 700 °С, прочность материалов составов 60/40 – 30/70 находилась в диапазоне от 54 до 39 МПа, а для состава 20/80 ГА/КК не превышала 16 МПа.

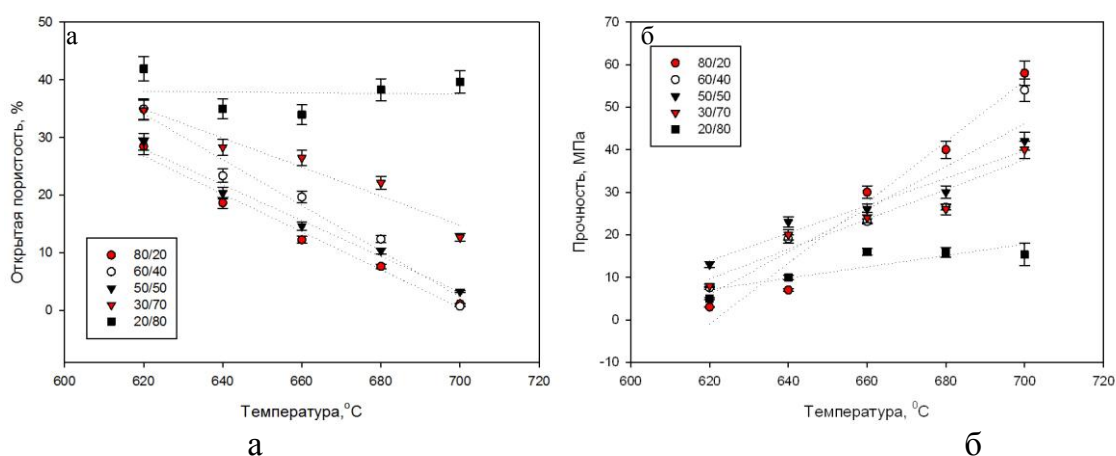


Рис. 11. а) – Зависимость открытой пористости керамики от температуры, б) – зависимость прочности керамики от температуры.

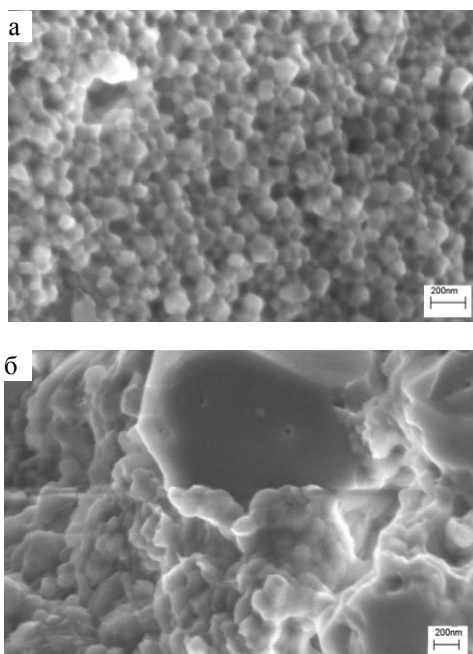


Рис. 12. РЭМ-изображения поверхности разрушения керамики, где а – 80/20, б – 60/40 ГА/КК.

Для исследования микроструктуры керамики методом РЭМ, спекание проводилось при  $T = 700\text{ }^{\circ}\text{C}$  в атмосфере  $\text{CO}_2$ . Для материалов, состава 80/20 ГА/КК, характерна однородная мелкокристаллическая микроструктура с практическим отсутствием пор. При увеличении содержания КК наблюдается присутствие и дальнейший рост кристаллов КК. (рис. 12). Зерна материалов с меньшим содержанием КК гексагональные, размером 100 – 200 нм. По мере увеличения содержания КК появляются округлые зерна, их средний размер возрастает до 0,5 – 1 мкм при сохранении мелких кристаллов КГА размером до 200 нм.

Таким образом, были разработаны основы технологии плотноспеченной керамики в системе ГА

– КК, позволяющие получить материалы с прочностью до 58 МПа при изгибе и размером кристаллов 100-200 нм. Установлено, что с увеличением содержания КК прочность материалов снижается. Материалы состава 30/70 и 20/80 не достигают плотноспеченного состояния при температурах ниже температур

термического разложения.

#### 4.3 Спекание материалов, содержащих КК в качестве преобладающей фазы

Для увеличения активности к спеканию материалов с преобладание фазы КК – составы 30/70 и 20/80 ГА/КК – было предложено провести МХА в планетарной мельнице после синтеза методом осаждения из водных растворов. МХА проходила в среде этанола при соотношении порошок/помольные тела как 1/10. После МХА материалы исследовали методом РФА, показавшим, что фазовый состав материалов не изменяется – порошки состоят из КК с решеткой кальцита и КГА. При этом наблюдается уширение пика кальцита и смещение его в сторону больших углов дифракции. Согласно данным расчета по формуле Шеррера, средний размер частиц после МХА незначительно уменьшился. Параметр  $a$  кристаллической решетки кальцита несколько уменьшается после МХА, при увеличении параметра  $c$ , что приводит к росту величины соотношения  $c/a$  – степени искажения решетки. Это свидетельствует об увеличении деформации элементарной ячейки, связанной с уменьшением ее плотности упаковки в порошках обоих составов (таблица 3).

Таблица 3 – Параметры кристаллической решетки и ОКР порошков

Порошок	$D_{104}$ , нм	$a$ , А	$c$ , А	$c/a$
30/70 после синтеза	28	$4,996 \pm 0,001$	$17,021 \pm 0,002$	3,407
30/70 после МХА	26	$4,989 \pm 0,001$	$17,043 \pm 0,002$	3,416
20/80 после синтеза	31	$4,995 \pm 0,001$	$17,045 \pm 0,002$	3,412
20/80 после МХА	29	$4,992 \pm 0,001$	$17,071 \pm 0,002$	3,420

Исследование методом ПЭМ показали, что порошок после МХА характеризуется большей однородностью по размерам частиц, для порошка состава 30/70 средний размер составляет 30 нм с отдельными зернами до 50 нм, частицы

порошка 20/80 – 50 – 70 нм. Таким образом, размер частиц КК после МХА снизился в среднем на 20 – 30 нм, по сравнению с порошками после синтеза.

По данным дилатометрического исследования, величина максимальной усадки для материала 30/70 и 20/80 при спекании несколько уменьшилась (на 2,3 % для состава 30/70 и на 1,5 % для состава 20/80) за счет увеличения уплотнения при прессовании порошков после МХА. При этом для материала 20/80 спеченное состояние достигается при более низких температурах – около 700 °С по сравнению с 800 °С без МХА, для материала 30/70 эта температура возрастает от 620 до 715 °С после МХА.

Исследование открытой пористости материалов показали, что материал состава 20/80 достигает плотности, близкой к теоретической уже при температуре 620 °С (пористость 1,4 %) (рис. 13, а). При этом дальнейший рост температуры не приводит к увеличению плотности керамики, напротив, при  $T = 680$  °С наблюдается незначительное увеличение открытой пористости до величины 2,5 %. Пористость материала 30/70 ГА/КК уменьшается с ростом температуры, достигая наименьшей величины 15,5 % при 700 °С.

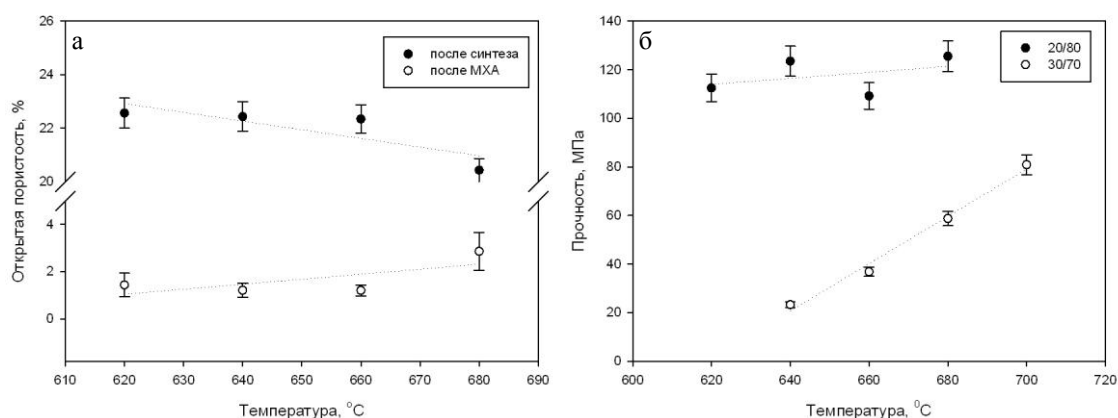


Рис. 13. а) – Зависимость открытой пористости керамики от температуры, б) – зависимость прочности керамики от температуры.

МХА позволила повысить прочность при изгибе керамики до 80 МПа для материала 30/70 и до 130 МПа для материала 20/80 (рис. 13, б). При этом рост температуры спекания состава 20/80 не приводил к значительному изменению прочности, которая находилась в диапазоне от 115 до 130 МПа при спекании в температурном диапазоне 620 – 680 °С, что свидетельствует о высокой технологичности материала, что связано с достижением плотности, близкой к теоретической уже при 620 °С.

По данным исследования РЭМ керамики, спеченной при 680 °С в атмосфере  $\text{CO}_2$ , в материалах после МХА наблюдалось формирование слоистой структуры, что наиболее заметно в материале состава 20/80, сопровождающееся значительным увеличением размера частиц (рис. 15). В материалах состава 30/70 присутствуют частицы КК размером 2 – 2,5 мкм разрушающиеся сколом и мелкие частицы КГА, размером менее

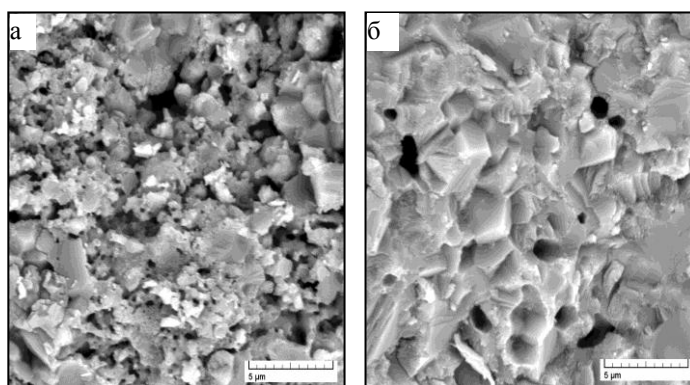


Рис. 14. РЭМ-изображения поверхности разрушения керамики, где а – состав 30/70, б – состав 20/80 ГА/КК.

1 мкм. Керамика состава 20/80 характеризуется плотной равномерной структурой с размером частиц 2 – 4 мкм. Разрушение происходило по смешанному транс- и интеркристаллитному механизму.

Таким образом, для увеличения дефектности и спекаемости порошков составов 30/70 и 20/80 ГА/КК было предложено провести МХА. Была получена керамика состава 20/80 с открытой пористостью менее 2 % и прочностью до 130 МПа. Прочность керамики состава 30/70 также удалось повысить до величины 80 МПа, несмотря на сохранение открытой пористости на уровне 15,5 %.

В пятой главе описаны результаты по разработке основ технологии пористых гранул.

### 5.1. Основы технологии пористых гранул

Пористые гранулы системы ГА – КК получали по технологии, основанной на эффекте несмешивающихся жидкостей, диспергированием жидкой фазы на капли. Суспензии получали на основе растворов полиакриламида и желатины, которые способствовали сцеплению частиц порошка. Полученные суспензии вводились в среду растительного масла при постоянном перемешивании лопастной мешалкой. Гранулы спекали в среде  $\text{CO}_2$  при температуре 680 °С для материалов составов 80/20, 60/40, 50/50 и 30/70 ГА/КК и при температуре 620 °С для материала состава 20/80 ГА/КК, согласно данным, полученным в предыдущей главе.

### 5.2 Исследование пористых гранул

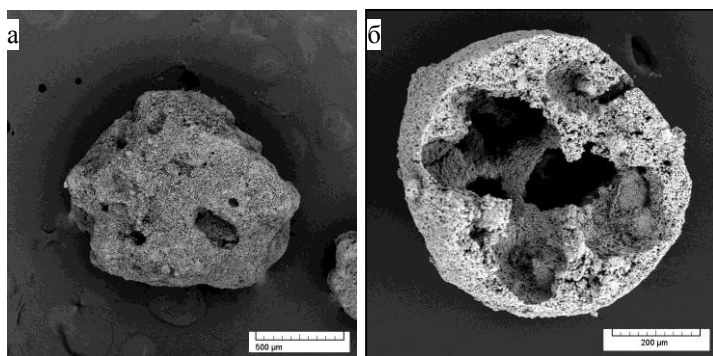


Рис. 15. РЭМ-изображения спеченных гранул состава 60/40 ГА/КК, полученных из суспензии на основе раствора полиакриламида (а), желатины (б).

Согласно данным РЭМ, средний размер гранул, полученных из суспензии на основе раствора полиакриламида, составлял 1,5 – 3 мм, пористость достигала величины 50 %, при этом в гранулах наблюдалось бимодальное распределение пор: присутствовали мелкие взаимосвязанные поры диаметром 5 – 50 мкм и крупные поры размером от 100 до 300 мкм (рис. 15, а). Форма гранул была неправильная, в случае составов 60/40 и 30/70 ГА/КК материалов –

близкая к сферической. Размер частиц составлял 0,5 – 2 мкм. Согласно данным РЭМ высокого разрешения, гранулы материалов 80/20 – 30/70 ГА/КК сформированы округлыми оплавленными частицами размером до 1 мкм, при этом частицы формируют прочный пористый каркас. Гранулы состава 20/80 имеют более плотный спеченный каркас, покрытый по поверхности зернами КГА.

Гранулы, полученные из суспензии на основе раствора желатины, были округлой формы, средний размер 500 – 800 мкм (рис. 15, б). Пористость составляла от 45 до 60 %. Было достигнуто бимодальное распределение пористости по размерам – присутствуют крупные поры размером 50 – 300 мкм и мелкие взаимосвязанные поры 1 – 5 мкм. Гранулы имеют равномерную пористую микроструктуру, состоящую из частиц округлой и призматической формы, размер которых возрастает с увеличением содержания КК от материала состава 20/80 до 50/50 ГА/КК от 100 – 200 нм до 1 – 1,5 мкм. В материалах составов 30/70 и 20/80

ГА/КК присутствуют частицы КК изометрической формы размером до 1 мкм и мелкие округлые частицы КГА размером менее 500 нм.

Таким образом, были получены гранулы различной формы и размера на основе системы ГА-КК. Так как наиболее предпочтительной считается сферическая форма гранул, дальнейшие исследования проводились на гранулах, полученных из суспензии на основе раствора желатины.

Согласно данным РФА, было показано, что материалы состоят из хорошо закристаллизованных фаз КК с решеткой кальцита и КГА (рис. 16).

По данным ИК-спектроскопии в спектрах порошков всех составов присутствуют полосы поглощения групп  $\text{PO}_4^{3-}$ ,  $\text{OH}^-$ ,  $\text{CO}_3^{2-}$ . Причем полосы  $\text{PO}_4^{3-}$  520-660 (мода  $\nu_4$ ), 960 – 962 ( $\nu_1$ ) и 976 – 1190  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_3$ ) характерны для КГА. Полосы  $\text{CO}_3^{2-}$  при 878  $\text{cm}^{-1}$  и 1460 – 1540  $\text{cm}^{-1}$  относятся к КГА с замещением по А-типу, полоса 1420 – 1470  $\text{cm}^{-1}$  характерна для КГА с замещением по Б-типу. Полоса при 714  $\text{cm}^{-1}$  характерна для КК, причем она начинает проявляться и в материале 80/20. Таким образом, все материалы содержат КК и КГА с замещением по АБ-типу.

Соответственно, пористые гранулы состоят из КК и КГА в разных массовых соотношениях, в процессе спекания формирования токсичного СаО не происходит.

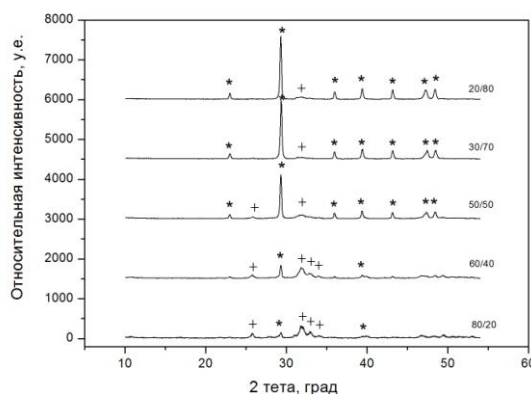


Рис. 16. Дифрактограммы гранул, где + – апатитовая фаза, \* – КК

### 5.3 Растворимость пористых гранул

Для моделирования пассивной фазы резорбции материала в организме были проведены исследования растворимости пористых гранул. Пористые гранулы вводили в физиологический раствор (состав 0,9 г/л NaCl), а также в simulated body fluid без ионов  $\text{Ca}^{2+}$  (SBF, состав NaCl 6,547 г/л,  $\text{NaHCO}_3$  2,268 г/л, KCl 0,373 г/л,  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  0,178 г/л,  $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  0,305 г/л,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  0,071 г/л, pH = 7,35 поддерживали введением HCl), выдерживали в термостате при 37°C до получения постоянных концентраций ионов кальция (наибольшего насыщения по ионам кальция в растворе). В физиологическом растворе содержание ионов кальция в растворе изменялось от 10 до 12 мг/л по мере увеличения содержания КК (рис. 17, а).

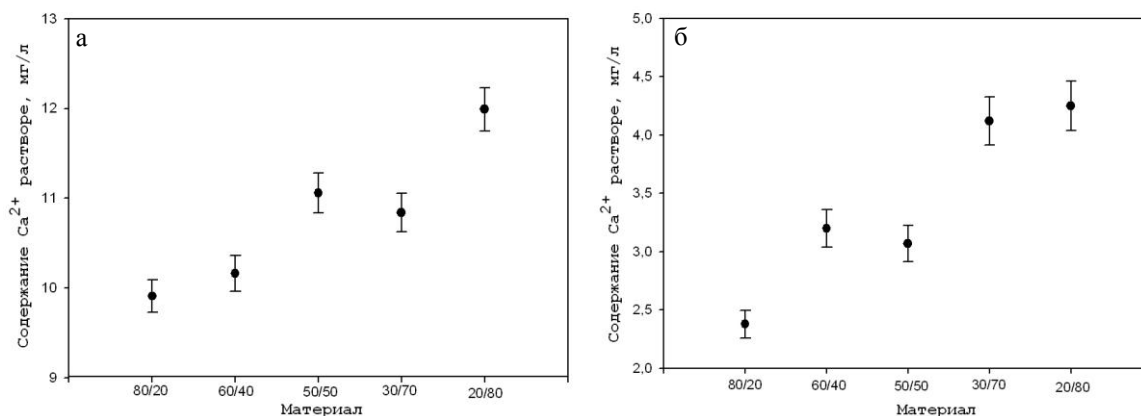


Рис. 17. Растворимость гранул в физиологическом растворе (а) и растворе SBF (б).



В растворе SBF растворимость материалов также увеличивалась по мере увеличения содержания  $\text{CO}_3^{2-}$  от состава 80/20 до 20/80 ГА/КК, но концентрация ионов  $\text{Ca}^{2+}$  была ниже - от 2 до 4,5 мг/л (рисунок 17, б).

Раствор SBF является более насыщенным, по сравнению с физиологическим раствором, что приводит к торможению процессов растворения. Наличие ионов магния в растворе SBF, которые по своей химической природе близки к ионам кальция в исходном растворе, может также тормозить или блокировать выделение ионов кальция в исследуемый раствор.

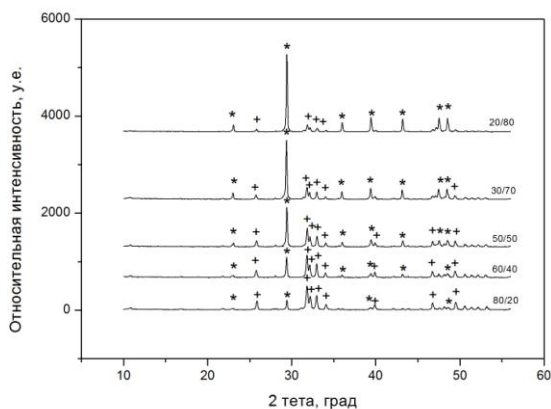


Рис. 18. Дифрактограмма гранул, где + – апатитовая фаза, \* – КК

относительно  $\text{Ca}^{2+}$ . Интенсивность пиков КК напротив уменьшилась, что свидетельствует о преобладающей растворимости этой фазы.

Таким образом, было установлено, что с увеличением содержания КК растворимость композиционных материалов возрастает. При этом растворение происходит по обеим фазам системы – КГА и КК, о чем свидетельствуют данные РФА.

Было проведено исследование фазового состава гранул после растворения (рис. 18). В качестве пробы использовались истертые в порошок спеченные гранулы материалов в системе КК-ГА после выдержки в физиологическом растворе в течение 6-ти месяцев. Материалы были охарактеризованы как двухфазные, содержащие КГА и КК, при этом видно, что степень закристаллизованности апатитовой фазы возросла, по сравнению с исходным составом (рис. 16). Это может быть связано с процессами перекристаллизации апатитовой фазы в растворе, насыщенном

#### 5.4 Биологические испытания пористых гранул

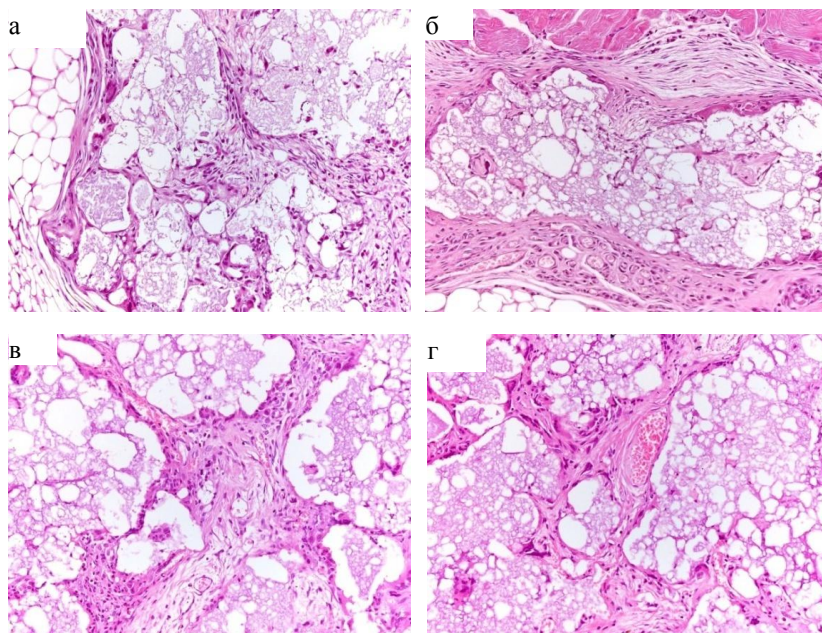


Рис. 19. Результаты гистологического исследования подкожной имплантации гранул состава 60/40 ГА/КК, где а – 2 недели, б – 4 недели, в – 8 недель, г – 12 недель – увеличение 200 крат.

Результаты исследований *in vitro* жизнеспособности клеток, культивируемых в присутствии гранул системы ГА-КК всех составов, методом МТТ показали, что материалы не являются цитотоксичными. В течение всего срока культивирования не происходило отставания в процессах клеточной экспансии опытных образцов от контроля (культивирование на полистироле), напротив, начиная с 7 суток наблюдалось увеличение оптической плотности раствора формазана на исследуемых образцах, по сравнению с контролем.

Наилучшие результаты были достигнуты на материалах состава 80/20 ГА/КК. При этом установлено, что все материалы поддерживают адгезию, распластывание и пролиферацию фибробластов человека. *In vivo* тест был проведен на материале состава 60/40 ГА/КК. Было показано, что образец биосовместим, поддерживает формирование соединительной ткани и неоваскуляризацию (рис. 19).

## ВЫВОДЫ

Разработаны основы технологии биорезорбируемых композиционных материалов в системе ГА – КК и установлены закономерности взаимосвязи между её составом, технологической предысторией, микроструктурой и свойствами. На основании полученных экспериментальных данных сделаны следующие выводы:

1. Разработаны основы синтеза композиционных порошков в системе ГА – КК в диапазоне составов от 13,50 до 88,33 масс. % КК методом осаждения из водных растворов. Показано, что в процессе синтеза формируется КГА со степенью замещения  $\text{CO}_3^{2-}$  от 2,47 до 5,31 масс.%, возрастающей с увеличением содержания карбоната кальция в композиционном материале. Установлено, что преимуществом данного метода синтеза по сравнению с МХА является дисперсность продукта и отсутствие побочных фаз.
2. Установлено влияние условий старения в маточном растворе продуктов синтеза в системе ГА – КК на фазовый состав, степень закристаллизованности и дисперсность. Наибольшая дисперсность – (удельная площадь поверхности,  $S_{уд}$ ) до  $248 \text{ м}^2/\text{г}$  в результате старения была получена на материале состава 80/20 ГА/КК.
3. Разработана методика определения количества КК, КГА и степени замещения  $\text{OH}^-$  и  $\text{PO}_4^{3-}$  групп на  $\text{CO}_3^{2-}$  группы в КГА на основе данных высокотемпературной экстракции углерода в несущем газе.
4. Исследована термическая стабильность материалов системы ГА-КК. Показано, что с увеличением содержания КК пик термического разложения смещается в сторону более высоких температур. При этом в материалах, содержащих 20-40 КК, разложение проходит в 2 этапа: при низких температурах разлагается фаза КК –  $680 - 700 \text{ }^\circ\text{C}$ , начиная с  $750-780 \text{ }^\circ\text{C}$  разлагается КГА. Материалы, содержащие 50-80 КК, разлагаются в одном температурном диапазоне при  $720-760 \text{ }^\circ\text{C}$ .
5. Изучены закономерности спекания материалов в системе ГА – КК. Установлены особенности формирования микроструктуры и механических свойств при спекании материалов при температурах  $620-700 \text{ }^\circ\text{C}$ . Применения активирующей добавки  $\text{Na}_2\text{CO}_3 - \text{K}_2\text{CO}_3$ , формирующей жидкую фазу при спекании, позволило снизить температуру спекания до  $700 \text{ }^\circ\text{C}$ . Это дало возможность предотвратить термическое разложение композиционной керамики и получить плотные керамические материалы с размером зерен  $100-200 \text{ нм}$ .
6. В результате применения нанодисперсных порошков и использования среды  $\text{CO}_2$  удалось предотвратить термическое разложение карбонат-содержащих фаз при спекании и получить плотную ультрадисперсную керамику с прочностью при изгибе до  $130 \text{ МПа}$ .
7. В соответствии с исследованиями растворимости *in vitro* в жидкостях, моделирующих внеклеточные жидкости организма, было установлено, что с

увеличением содержания КК растворимость материалов возрастает, причем растворение происходит по обеим фазам системы – КГА и КК.

8. По данным эксперимента *in vitro* все материалы не токсичны для клеток, поддерживают адгезию, пролиферации и распластывание фибробластов. Эксперимент *in vivo* показал, что материал 60/40 ГА/КК биосовместим, поддерживает формирование соединительной ткани и неоваскуляризацию.

## ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Гольдберг М.А.** Композиционные материалы на основе системы гидроксиапатит-карбонат кальция для замещения дефектов костных тканей. // Перспективные материалы. 2008. – Т.5. – С.289-290.
2. Смирнов В.В., **Гольдберг М.А.**, Шворнева Л.И., Фадеева И.В., Шibaева Т.В., Баринов С.М. Синтез композиционных биоматериалов в системе гидроксиапатит – кальцит // Доклады академии наук. 2010. –Т.432, № 2. – С.199–202.
3. **Гольдберг М.А.**, Смирнов В.В., Куцев С.В., Шibaева Т.В., Шворнева Л.И., Сергеева Н.С., Свиридова И.К., Баринов С.М. Композиционные керамические материалы системы гидроксиапатит-карбонат кальция // Неорганические материалы. 2010. – Т.46, № 11. – С.1397–1402.
4. **Goldberg M.**, Smirnov V., Kucev S., Sergeeva N., Sviridova I., Kirsanova V., Akhmedova S., Barinov S. Nanoceramics composite biomaterials in the calcium carbonate - hydroxyapatite system // Advanced Materials Research. 2010. – V.123 –125. – P.339-342.
5. Федотов А.Ю., Комлев В.С., **Гольдберг М.А.**, Смирнов В.В., Свиридова И.К., Сергеева Н.С., Кирсанова В.А., Иевлев В.М., Баринов С.М. Высокопористые композиционные материалы в системе биополимер – кальцит для костной инженерии // Доклады академии наук. 2011. – Т.437, №1. – С.65-67.
6. **Goldberg M.A.**, Smirnov V.V., Barinov S.M., Shvorneva L.I., Bakunova N.V. Influence of the synthesis conditions on sintering and properties of the hydroxyapatite -calcium carbonate system // Powder Metallurgy Progress. 2011. – V.11, No 3-4. – P.244-249.
7. **Гольдберг М.А.**, Смирнов В.В., Иевлев В.М., Баринов С.М., Куцев С.В., Шibaева Т.В., Шворнева Л.И. Влияние времени старения на характеристики порошков в системе гидроксиапатит - карбонат кальция // Неорганические материалы. 2012. – Т.48, № 2, – С. 225–230.
8. Смирнов В.В., Бакунова Н.В., Баринов С.М., **Гольдберг М.А.**, Куцев С.В., Шворнева Л.И. Влияние времени старения порошков CaCO<sub>3</sub> на спекание и свойства керамики // Неорганические материалы. 2012. – Т.48, № 5. – С.631-636.
9. **Гольдберг М.А.**, Шibaева Т.В., Смирнов В.В., Куцев С.В., Баринов С.М., Григорович К.В. Анализ карбонатсодержащих фаз в композиционных материалах системы гидроксиапатит - карбонат кальция методом термоэкстракции // Доклады академии наук. 2012. – Т.447, № 6. – С.619–623.
10. Патент РФ № 2440149, МПК А61L27/02, А61L27/12, В82В1/00 Способ получения наноразмерного порошка для биоматериалов / Смирнов В.В., **Гольдберг М.А.**, Баринов С.М. – Оpubл. 20.01.2012.
11. Патент РФ № 2429885, МПК А61L27/02, А61L27/12, В82В1/00 Композиционный материал на основе гидроксиапатита и карбоната кальция для заполнения костных дефектов при реконструктивно – пластических операциях / Баринов С.М., Смирнов



- В.В., **Гольдберг М.А.**, Чиссов В.И., Сергеева Н.С., Свиридова И.К., Кирсанова В.А., Ахмедова С.А.– Опубл. 27.09.2011
12. **Гольдберг М.А.** Композиционные материалы на основе системы гидроксиапатит-карбонат кальция для замещения дефектов костной ткани // Сб. материалах 64-е дни науки МИСиС: международные, межвузовские и институтские научно-технические конференции. – Москва, 14 – 21 апреля 2009.
  13. Смирнов В.В., **Гольдберг М.А.**, Куцев С.В., Сергеева Н.С. , Свиридова И.К. , Кирсанова В.А., Ахмедова С.А., Шворнева Л.И., Шibaева Т.В., Гурин А.Н., Баринov С.М. Композиционные нанокерамические биоматериалы на основе системы карбонат кальция–гидроксиапатит // Сб. трудов Сателитной конференции «Нанотехнологии в онкологии» в рамках Форума Роснанотехнологий. – Москва, 09-10 октября 2009.
  14. **Гольдберг М.А.**, Смирнов В.В., Сергеева Н.С., Свиридова И.К., Ахмедова С.А., Фадеева И.В., Шворнева Л.И., Шibaева Т.В., Баринov С.М. Нанокерамические бифазные биоматериалы на основе системы карбонат кальция – гидроксиапатит // Сб. трудов IX конференции молодых ученых «Актуальные проблемы современной неорганической химии и материаловедения: нанохимия, наноматериалы и нанотехнологии». – Звенигород, 13-15 ноября 2009.
  15. **Гольдберг М.А.** Бифазные материалы на основе системы карбонат кальция – гидроксиапатит, полученные методом осаждения из водных растворов // Сб. VI-я Российская ежегодная конференция молодых научных сотрудников и аспирантов – 2009. Москва, 17–19 ноября 2009.
  16. **Гольдберг М.А.** Бифазные материалы на основе системы гидроксиапатит-карбонат кальция для замещения дефектов костных тканей // Сб. трудов Всероссийской молодежной школы-конференции «Современные проблемы металловедения» – Абхазия, Пицунда, 18 – 22 мая 2009.
  17. Smirnov V.V., **Goldberg M.A.**, Fadeeva I.V., Sergeeva N.S., Sviridova I.K., Kirsanova V.A., Akhmedova S.A., Gurin A.N., Shvorneva L.I., Barinov S.M. Bioactive biphasic ceramics in the system calcium carbonate – hydroxyapatite // In: Abstract of 12th Annual Seminar & Meeting Ceramics, cells and tissues. – Фаэнца, Италия, 19-22 мая, 2009.
  18. **Гольдберг М.А.**, Смирнов В.В., Баринov С.М., Шворнева Л.И. Нанопорошки на основе гидроксиапатита для костной инженерии // Сб. трудов Объединенной конференции по росту и физике кристаллов, включавшей XIV Национальную конференцию по росту кристаллов и IV Международную конференцию по физике кристаллов «Кристаллофизика XXI века». – Москва, 6-10 декабря 2010.
  19. **Гольдберг М.А.**, Смирнов В.В., Баринov С.М., Шворнева Л.И., Шibaева Т.В. Спекание материалов в системе карбонат кальция – гидроксиапатит // Сб. трудов конференции «Золь-гель-2010». – Санкт-Петербург, 22-24 ноября 2010.
  20. **Гольдберг М.А.** Влияние условий синтеза на свойства материалов в системе гидроксиапатит – карбонат кальция // Сборник трудов VII Российской ежегодной конференции молодых научных сотрудников и аспирантов «Физико-химия и технология неорганических материалов». – Москва, 8-11 ноября 2010.
  21. **Гольдберг М.А.**, Смирнов В.В., Баринov С.М., Куцев С.В., Шворнева Л.И., Евдокимов В.Ю., Меледин А.А. Влияние методов синтеза на свойства материалов в системе гидроксиапатит - карбонат кальция // Сборник трудов Международной конференции с элементами научной школы для молодежи «Функциональные наноматериалы и высокочистые вещества». с Суздаль, 4-8 октября 2010.
  22. **Гольдберг М.А.**, Смирнов В.В., Куцев С.В., Меледин А.А., Баринov С.М., Сергеева Н.С., Свиридова И.К., Кирсанова В.А., Ахмедова С.А. Исследование влияния

- условий синтеза на свойства материалов в системе гидроксиапатит – карбонат кальция // Сб. трудов "Нанотехнологии в онкологии 2010" – Москва, 3.10.2010.
23. **Goldberg M.**, Smirnov V., Kucev S., Sergeeva N., Sviridova I., Kirsanova V., Akhmedova S., Barinov S. Nanoceramics composite biomaterials in the calcium carbonate - hydroxyapatite system // In: Abstract of 3-th International Conference on "Multi-Functional Materials and Structures". – Джеонджу, Корея, 14-18 сентября 2010.
  24. **Гольдберг М.А.** Обзор этапов развития материалов для замещения дефектов костных тканей // Сборник трудов научной школы «Приборное и научно-методическое обеспечение исследований и разработок в области технологий создания биосовместимых материалов». – Москва, 28 октября - 3 ноября 2010.
  25. **Гольдберг М.А.**, Смирнов В.В., Баринов С.М., Шворнева Л.И., Меледин А.А., Куцев С.В. Синтез нанопорошков на основе системы гидроксиапатит-карбонат кальция для костной инженерии // Сб. тезисов 14-й коференции и 6-й школы молодых ученых Высокочистые вещества и материалы. Получение, анализ, применение. – Нижний Новгород, 30 мая-2 июня 2011.
  26. **Goldberg M.A.**, Smirnov V.V., Barinov S.M., Rau J.V., Kutsev S.V., Shvorneva L.I., Shibaeva T.V., Meledin A.A. Thermal stability of the hydroxyapatite – calcium carbonate system // In: Abstract of 13th Annual Seminar & Meeting Ceramics, Cells and Tissues. – Фаэнца, Италия, 17-20 мая 2011.
  27. **Goldberg M.A.**, Smirnov V.V., Barinov S.M., Shvorneva L.I., Bakunova N.V. Influence of the synthesis conditions on sintering and properties of the hydroxyapatite -calcium carbonate system //In abstract of Deformation and Fracture in PM Materials DFPM 2011. – Стара Лесна, Словакия, 6-9 ноября 2011.
  28. **Гольдберг М.А.**, Смирнов В.В., Баринов С.М., Бакунова Н.В., Ким Ю.К. Влияние условий старения на свойства материалов в системе гидроксиапатит –карбонат кальция // Сб. трудов Всероссийского совещания Биоматериалы в медицине.– Москва, 12 декабря 2011.
  29. **Гольдберг М.А.** Термическая стабильность и спекание биокерамических материалов в системе гидроксиапатит - карбонат кальция // Сб. трудов VIII Российской ежегодной конференции молодых научных сотрудников и аспирантов «Физико-химия и технология неорганических материалов». – Москва, 15-18 ноября 2011.
  30. **Гольдберг М.А.**, Смирнов В.В., Баринов С.М., Сергеева Н.С., Свиридова И.К., Кирсанова В.А., Ахмедова С.А. Биокерамические материалы в системе гидроксиапатит – крабонат кальция для инженерии костной ткани // Сб. трудов конференции "Нанотехнологии в онкологии 2011" – Москва, 17 декабря 2011.
  31. **Goldberg M.A.**, Smirnov V.V., Barinov S.M., Petrakova N.V., Fedotov A.U., Ahmedova S.A., Kirsanova V.A., Sviridova I.K., Sergeeva N.S. Porous granules in the hydroxyapatite-calcium carbonate system // In abstract of Junior Euromat. – Лозанна, Швейцария, 23-27 июля 2012.
  32. **Гольдберг М.А.**, Смирнов В.В., Петракова Н.В., Егоров А.А., Шворнева Л.И., Куцев С.В., Баринов С.М. Высокопрочные биокерамические материалы на основе системы гидроксиапатит - карбонат кальция // Сб. трудов Международной конференции с элементами научной школы для молодежи «Функциональные наноматериалы и высокочистые вещества». – Суздаль, 1-5 октября 2012.
  33. **Гольдберг М.А.** Пористые гранулы на основе системы гидроксиапатит – карбонат кальция для костной инженерии// Сб. трудов IX Российской ежегодной конференции молодых научных сотрудников и аспирантов «Физико-химия и технология неорганических материалов». – Москва, 23-26 октября 2012.