



НАО "КАЗАХСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ТЕХНИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ имени К.И. САТПАЕВА"

Мырзалы А.Ж.

«СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ СВОЙСТВ ФОСФАТНЫХ
БИОСОВМЕСТИМЫХ МАТЕРИАЛОВ»

ДИПЛОМНАЯ РАБОТА

пообразовательной программе 5В072000 – «Химическая технология
неорганических веществ»

Алматы 2019

КАЗАХСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ТЕХНИЧЕСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ имени К.И. САТПАЕВА



ИНСТИТУТ ХИМИЧЕСКИХ И
БИОЛОГИЧЕСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ

КАФЕДРА ХИМИЧЕСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ
НЕОРГАНИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ



«Допущена к защите»
Заведующий кафедрой ХТНВ
Канд. химич. наук, доцент
Н.М. Жунусбекова
« 21 » мая 2019 г.

ДИПЛОМНАЯ РАБОТА

на тему: «СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ СВОЙСТВ ФОСФАТНЫХ
БИОСОВМЕСТИМЫХ МАТЕРИАЛОВ»

по образовательной программе 5B072000 – «Химическая технология
неорганических веществ»

Выполнил выпускник: *А.Ж. Мырзалы* Мырзалы А.Ж.

Научный руководитель: *В.И. Капралова* д.т.н., проф., ассоц. проф. Капралова В. И.

Нормоконтролер: *И.У. Мырзабекова* тытор Мырзабекова И.У.

Алматы 2019

РЕФЕРАТ

34 бет, 11 сурет, 4 кесте, 66 әдебиет.

Түйінді сөздер: фосфат био-үйлесімді материалдар, ерігіштік, синтез.

Жұмыстың мақсаты - кальций фосфаты негізінде бейорганикалық медициналық материалдардың қасиеттерін синтездеу және зерттеу.

Міндеттері: сүйек тінінің минералды бөлігіне құрамында фосфат жүйелерін таңдау; термиялық дегидратацияны қолдану, таңдалған фосфат жүйелерінің негізінде мүмкін биоматериалдарды синтездеу; синтезделген өнімнің олардың құрамына және дайындық жағдайларына байланысты ерігіштігін зерттеу.

Әдістері: термиялық дегидратация, электронды сканерден өткізу микроскопиясы.

Нәтижелері: жылу дегидратация әдісі арқылы үш компонентті жүйеде кальций, алюминий және су шыны дигидромонофосфаттардың негізінді қатты кебекті сикофосфаттық материалдар синтезделген . Кальций фторидінің енгізілуі өнімнің беріктігін арттырды.Ерігіштігі мен кебектігі синтезделген материалдардың құрамы, уақыты және температурасына байланысты. Су шынының 15 масс.% 50 масс.% артуы және де синтезделген силикофосфаттардың ерігіштігі 3,02 15 % артатыны, сондай-ақ температураның 380 °С 650 °С көбеюі шыны натрий полифосфаттың пайда болуына байланысты екені көрсетілген. Силикофосфатты импланттарды дайындаудың технологиялық схемасы ұсынылған.

РЕФЕРАТ

34 стр., 11 рисунков, 4 таблицы, 66 использованных источников.

Ключевые слова: фосфатные биосовместимые материалы, растворимость, синтез

Цель работы - синтез и исследование свойств неорганических материалов медицинского назначения на основе фосфатов кальция.

Задачи: подобрать фосфатные системы, близкие по составу к минеральной части костной ткани; с использованием термической дегидратации провести синтез возможных биоматериалов на основе выбранных фосфатных систем; исследовать растворимость синтезированных продуктов в зависимости от их состава и условий получения.

Методы: термическая дегидратация, электронная сканирующая микроскопия.

Результаты: методом термической дегидратации в трехкомпонентных системах на основе дигидромонофосфатов кальция, алюминия и жидкого стекла синтезированы твердые пористые силикофосфатные материалы. Показано, что введение фторида кальция повышает прочность продуктов. Установлено, что растворимость и пористость синтезированных материалов зависят от их состава, времени и температуры синтеза. Показано, что с увеличением содержания жидкого стекла в исходной шихте с 15 масс.% до 50 масс.%, а также температуры синтеза с 380°C до 650°C растворимость синтезированных силикофосфатов возрастает с 3,02 до 15 отн.% из-за образования стеклообразных полифосфатов натрия. Предложена технологическая схема получения силикофосфатных имплантатов.

ABSTRACT

34 pages, 11 figures, 4 tables, 66 references.

Keywords: phosphate biocompatible materials, solubility, synthesis

The purpose of the work is the synthesis and study of the properties of inorganic medical materials based on calcium phosphate.

Objectives: to select phosphate systems similar in composition to the mineral part of the bone tissue; using thermal dehydration, synthesize possible biomaterials based on selected phosphate systems; investigate the solubility of the synthesized products depending on their composition and conditions of preparation.

Methods: thermal dehydration, electron scanning microscopy.

Results: the method of thermal dehydration in three-component systems based on calcium, aluminum and liquid glass dihydromonophosphates synthesized solid porous silicophosphate materials. The introduction of calcium fluoride has been shown to increase the strength of the products. It was established that the solubility and porosity of the synthesized materials depend on their composition, time and temperature of synthesis. It is shown that with an increase in the content of liquid glass in the initial charge from 15 wt.% To 50 wt.%, As well as the synthesis temperature from 380 ° C to 650 ° C, the solubility of the synthesized silicophosphates increases from 3.02 to 15 rel.% Due to the formation of glassy sodium polyphosphates . A technological scheme for the preparation of silicophosphate implants is proposed.

СОДЕРЖАНИЕ

	Стр.
ВВЕДЕНИЕ	7
1. Литературный обзор.....	8
1.1 Понятие биокерамики и основы тканевой инженерии.....	8
1.2 Биокерамические материалы, их свойства и применение.....	9
1.3 Биокерамические материалы на основе циркония и глинозема.....	12
1.4 Стеклообразные биоактивные материалы.....	13
1.5 Биоматериалы на основе гидроксиапатита (ГАП).....	14
1.6 Основные критерии получения биосовместимых имплантатов	16
1.7 Анализ литературного обзора.....	18
2. Методы и методики исследований	19
2.1. Характеристика исходных материалов и методы анализа.....	19
2.2. Методика проведения экспериментов.....	19
3. Результаты работы и их обсуждение.....	20
3.1. Синтез биоматериалов на основе фосфатов кальция и стекла	20
3.2. Исследование растворимости синтезированных биоматериалов	24
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	29
Список литературы	30

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследований. В настоящее время из неорганических веществ в качестве имплантатов для челюстно-лицевой хирургии наиболее широкое применение нашли титановые импланты. Изделия из титана обладают хорошей биосовместимостью, высокой прочностью, сравнительно легкие по сравнению со сталью, циркониевыми и железохромовыми сплавами. В отличие от последних они практически не вызывают токсических эффектов и аллергизации [1]. Свойствами, подобными титану, обладают также тантал и ниобий, однако высокая стоимость этих металлов ограничивает их использование в качестве имплантов. Кроме того, титановые импланты при механической деформации, воздействии агрессивных веществ могут подвергаться биодеградации и попадать в организм, интегрируясь с костной тканью. При этом на поверхности титановых имплантов образуется оксидный слой, снижающий их прочность [5]. Кроме того в стоматологии при удалении зубов происходит потеря костной ткани, что без операции ее наращивания делает невозможной установку металлических имплантатов [3].

Все вышесказанное делает актуальной проблему создания синтетических неорганических имплантатов, состав которых имитирует состав костной ткани.

Костная ткань человека, помимо коллагеновых белков, на 60 % представлена минеральными веществами, большую часть которых составляет гидроксиапатит $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$. Кроме того, в составе кости находятся в небольших количествах такие элементы, как магний, медь, стронций, цинк, барий, алюминий, бериллий, кремний, фтор и др. [2]. В этой связи, основными компонентами при синтезе искусственных неорганических имплантатов для челюстно-лицевой хирургии и протезирования являются оксиды и соединения фосфора, кремния, кальция, алюминия, а также фтора.

Имплантаты, должны характеризоваться низкой растворимостью в воде и в физиологическом растворе. Поэтому, синтез искусственных неорганических биоматериалов необходимо проводить при температурах не выше ликвидуса. Полученные при таких условиях образцы будут кристаллическими, что позволяет надеяться на их невысокую растворимость.

Исходя из изложенного, целью данной дипломной работы является синтез и исследование свойств неорганических материалов медицинского назначения на основе фосфатов кальция.

Для достижения поставленной цели необходимо решить следующие задачи:

- подобрать фосфатные системы, близкие по составу к минеральной части костной ткани;
- с использованием термической дегидратации провести синтез возможных биоматериалов на основе выбранных фосфатных систем;
- исследовать растворимость синтезированных продуктов в зависимости от их состава и условий получения.

1. Литературный обзор

1.1. Понятие биокерамики и основы тканевой инженерии

За последние 30 лет такие материалы как керамика, стекло и стеклокерамика довольно широко стали использоваться в медицинской сфере, что позволило их сгруппировать в один класс, названный керамическими биоактивными материалами или «биокерамикой» [4]. Биокерамика, например, является наиболее биосовместимым материалом и может быть получена с биостабильными, биоактивными свойствами, но их основными недостатками являются твердость и хрупкость [3].

Биоматериалы и трансплантаты широко используются в клинических целях для замены или восстановления тканей. Независимо от их состава или применения материал, используемый для восстановления тела, должен соответствовать как биофункциональности, так и биосовместимости [1].

К биоматериалам были установлены такие требования как [1]:

- Механические свойства (такие как прочность на растяжение, вязкость разрушения, усталостная прочность, модуль Юнга);
- Физические свойства (такие как плотность или тепловое расширение);
- Поверхностная химия (например, устойчивость к деградации, окислению, коррозии или способности склеивания костей).

Кроме керамики в ортопедии, стоматологии и других смежных областях также используются такие металлы и сплавы как титан, цирконий, железохромовые сплавы и др. Механическая стойкость таких металлических имплантов является оптимальной, но они имеют проблемы с коррозией и токсичностью [2-4].

Перспективны в плане медицинских материалов органические полимеры, например, при замене тазобедренного сустава, которые предлагают много возможностей в зависимости от их химического состава и структуры (степень биоразлагаемости, гидрофильное / гидрофобное соотношение, вязкость / гибкость и т. Д.), Но лишь очень немногие из этих материалов показали хорошие биоактивные свойства (например, полиактивные) для обеспечения остеоинтеграции имплантата [3].

Перспективным направлением современной имплантологии является создание композитов, то есть возможность использовать три типа материалов в одном и том же имплантате. Созданием таких композитов занимается тканевая инженерия – область науки, в которой применяются принципы биологии и инженерии для разработки заменителей тканей. В настоящее время это достигается путем создания пористой основы, которая имитирует собственный внеклеточный матрикс организма, на котором клетки прикрепляются, мигрируют и растут. Наиболее распространенный пример использования тканевой инженерии - полный протез тазобедренного сустава с металлической балкой, частично покрытой биоактивной керамикой, в то время как головка изготовлена из инертной неорганической керамики, а гнездо - из полимера [3]. На рисунке 1 видно, что на фосфатно-кальциевом покрытии (ФКП) образуется новообразованная кость (стрелка), которую

можно отнести к поверхностной фазовой трансформации, что повышает эффективность этого композитного имплантата.

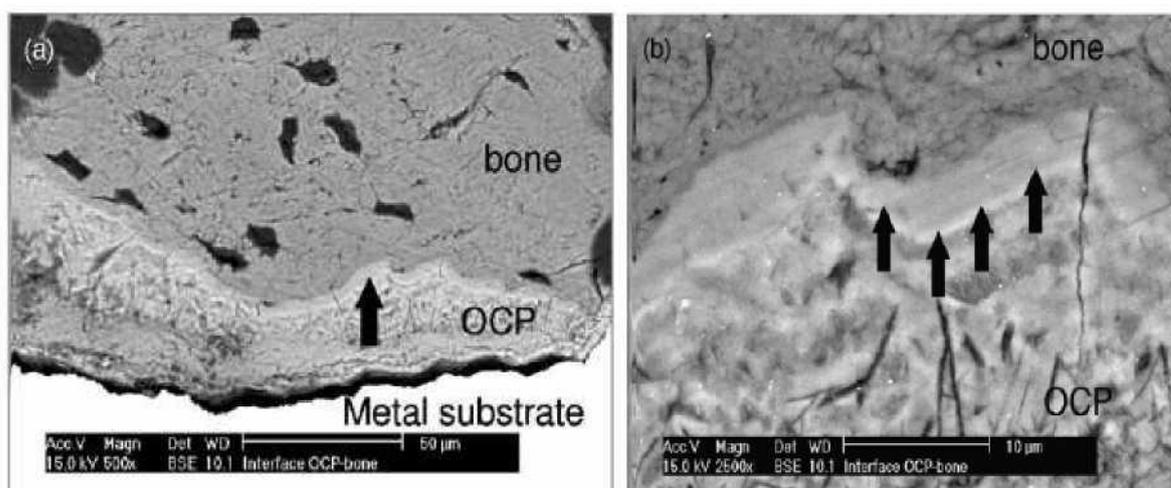


Рисунок 1. Электронно-микроскопическое изображение рассеяния на фосфатно-кальциевом покрытии (ФКП) на металлическом пористом каркасе, имплантированном в течение 12 недель в мышечек бедренной кости при различном увеличении (масштабная шкала (a) 50 и (100) мкм.

Материалы, используемые в тканевой инженерии в качестве каркаса, должны быть биосовместимыми, способствовать клеточной адгезии и росту. Со временем, когда клетки производят свой собственный матрикс, каркас должен разрушаться до нетоксичных компонентов, которые могут быть выведены из организма. Наиболее используемым природным материалом является коллаген из-за его неантигенных, нетоксичных, биосовместимых, биоразлагаемых и биоразрушаемых свойств. Коллаген получают из возобновляемых источников (в основном из свиной и бычьей кожи), физиологически похожих или почти идентичных коллагену в организме человека [6].

Макропористые материалы, размеры пор которых имеют порядок микрон, являются адекватными в качестве каркасов для тканевой инженерии [3].

Такие материалы, как керамика на основе фосфата кальция и силикатное стекло на основе фосфата кальция (или биоактивные стекла), демонстрируют превосходные свойства склеивания костей, которые связаны с поверхностной реакционной способностью посредством механизма растворения-осаждения [1].

1.2. Биокерамические материалы, их свойства и области применения

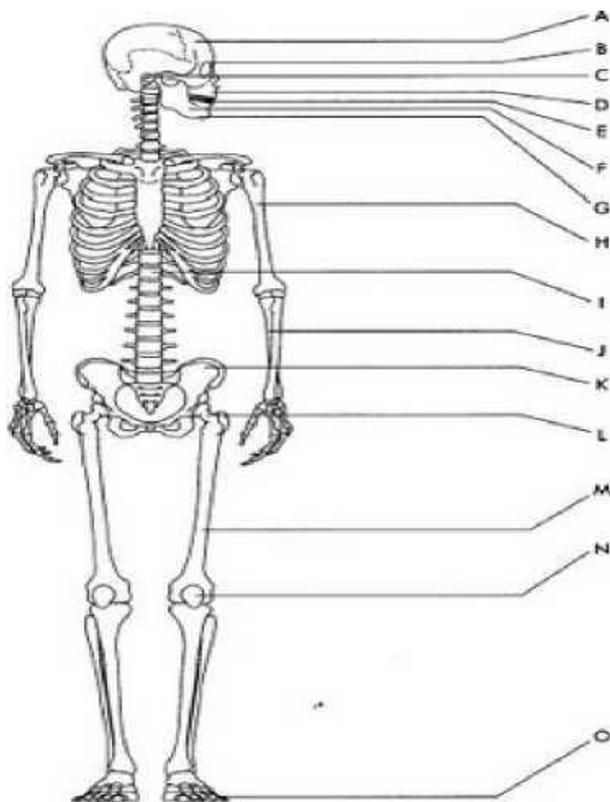
Керамика известна как неорганические, неметаллические материалы. Керамика обычно имеет кристаллическую природу и представляет собой соединения, образующиеся между металлическими и неметаллическими элементами. Микроструктура может быть для керамики полностью

стекловидной (только для стекол), полностью кристаллической или комбинацией кристаллической и стекловидной [51].

Типичные свойства для керамики:

- твердый и хрупкий
- высокая температура плавления
- износостойкость
- тепловые и электрические изоляторы
- стойкий к окислению
- химически стабильный
- хороший эстетический вид

Термическая и химическая стабильность керамики, их высокая прочность, износостойкость и долговечность делают керамику хорошими материалами для инертных имплантатов. Керамика является одним из немногих материалов, которые долговечны и достаточно стабильны, чтобы противостоять коррозионному воздействию жидкостей организма. Керамика используется для таких применений, как сердечные клапаны, ортопедические имплантаты и стоматология (рисунок 2) [51].



А - восстановление черепа; В - хрусталик глаза; С -отоларингологические имплантаты; D - реконструкция лица; E - зубные имплантаты; F -увеличение челюсти; G - пародонтальные карманы; H - чрескожные устройства; I - спинальная хирургия; J.; K-ортопедические поддерживающие установки; M - ортопедические наполнители; N -искусственные сухожилия; N; O - суставы[12].

Рисунок 2. Применение биокерамики.

Керамика обладает многими требуемыми свойствами, такими как твердость, химическая стабильность и коррозионная стойкость, но они хрупкие. Поэтому комбинации с полимерами, металлами и другой керамикой были разработаны для достижения таких свойств, как прочность и эластичность. Биосовместимые металлы с керамическим покрытием обладают прочностью и гибкостью металлов и способностью керамики функционировать с биологическими системами [51].

За последние 30-40 лет был достигнут значительный прогресс в разработке медицинских материалов, и это было в инновациях керамических материалов для ремонта и реконструкции скелета. Биокерамика в настоящее время используется в различных областях тела. В зависимости от типа используемой биокерамики и их взаимодействия с тканью хозяина их можно разделить на категории [7]:

- Биоинертный
- Биоактивный
- рассасывающиеся или не рассасывающиеся



Рисунок 3. Схема дерева поколений биокерамики [3].

Преимущество биокерамики заключается в совместимости с окружающей средой организма человека. Их биосовместимость является прямым результатом их химического состава, который содержит ионы, которые обычно находятся в физиологической среде (такие как Ca^{2+} , K^+ , Mg^{2+} , Na^+ и т. д.), И другие ионы, демонстрирующие очень ограниченную токсичность для тканей организма (например, Al^{3+} и Zr^{4+}), Благодаря своим превосходным трибологическим свойствам, а также улучшенной вязкости и надежности при разрушении структурная керамика, такая как глинозем (высокоочищенный, поликристаллический, мелкозернистый) и закаленный диоксид циркония, используется для головок бедренных костей общего протеза бедра [4].

Эластичные характеристики имплантата играют значительную роль. Как анизотропный материал, кортикальная кость обладает рядом связанных свойств, а не набором уникальных значений: 7-30 ГПа для модуля Юнга, 50-150 МПа для прочности на растяжение и 1-3% для удлинения при разрушении [4].

Когда в канал вводится более жесткий биокерамический стебель, он разделяет нагрузку и пропускную способность с костью. Первоначально нагрузка неслась костью, но теперь она переносится имплантатом и костью. В результате кость подвергается уменьшенным напряжениям и, следовательно, экранируется от стресса. Например: верхняя часть бедренной кости получает меньше нагрузок, а нижняя часть бедренной кости перегружена. Уменьшение костной массы известно как резорбция кости, может привести к ослаблению повреждения имплантата [8]. Уменьшение модуля упругости имплантата увеличивает нагрузку на имплантат и может минимизировать атрофию кости из-за экранирования стресса [8].

1.3. Биокерамические материалы на основе циркония и глинозема

Почти инертной керамикой, наиболее используемой для хирургических имплантатов, являются глинозем и диоксид циркония. Материал нетоксичен и биологически неактивен. Вокруг материала формируется капсула из волокнистой ткани различной толщины. Реакция ткани на иммобилизованную инертную биокерамику включает образование очень тонкой волокнистой мембраны размером в несколько микрометров или менее, окружающей материал имплантата [9].

Глиноземная керамика известна высокой плотностью и высокой чистотой (> 99,5%). Хотя некоторые зубные имплантаты представляют собой монокристаллический сапфир, большинство устройств Al_2O_3 представляют собой очень мелкозернистый поликристаллический $\alpha-Al_2O_3$, получаемый прессованием и спеканием при температурах в диапазоне от 1 600 ° C до 1 800 ° C.

Эта способность используется в несущих протезах тазобедренного и коленного суставов и зубных имплантатах благодаря сочетанию превосходной коррозионной стойкости, хорошей биосовместимости, высокой износостойкости и высокой прочности. Выдающиеся фракционные и износостойкие свойства обусловлены чрезвычайно низкой шероховатостью поверхности и высокой поверхностной энергией, что приводит к быстрой и сильной адсорбции биологических молекул. Тем не менее, он проявляет умеренную прочность на разрыв и ударную вязкость. Глиноземные имплантаты используются для различных нейрохирургических операций, таких как краниопластика, челюстно-лицевая хирургия, протезы глаз, состоящие из сапфировой монокристаллической оптической части и т. д. [9].

Циркониевые керамики имеют преимущество перед глиноземом в том, что они имеют более высокую вязкость разрушения, более высокую прочность на изгиб и более низкий модуль Юнга. Основной проблемой использования диоксида циркония для поверхностей подшипников является снижение прочности со временем в физиологических жидкостях. Второе - его износостойкость, третье - потенциальная радиоактивность материала [8].

Вредное мартенситное превращение из тетрагонального в моноклинное хорошо известно. Это может привести к увеличению объема материала на

5% и к результату трения, снижению прочности и катастрофического разрушения [9]. Явления медленного роста трещин, статического и циклического разрушения, низкой ударной вязкости, коррозии под напряжением используются в приложениях с высокой нагрузкой [9].

1.4. Стеклообразные биоактивные материалы

В начале 1970-х годов Хенч сообщил, что конкретные композиции системы $\text{Na}_2\text{O}-\text{CaO}-\text{P}_2\text{O}_5-\text{SiO}_2$ с добавками B_2O_3 и CaF_2 могут образовать прочную связь с костью. Фазовая диаграмма равновесия для $\text{Na}_2\text{O}-\text{CaO}-\text{SiO}_2$ показывает тройную эвтектику около состава 45S5 (45 представляет 45 мас.% SiO_2 , S представляет собой сетчатую форму, а 5 представляет отношение CaO к P_2O_5) [7].

Первый и наиболее хорошо изученный состав содержит 45% SiO_2 , 24,5% Na_2O , 24,4% CaO и 6% P_2O_5 в масс.% [9].

Хенч и его коллеги изучили серию очков с этой четырехкомпонентной системой с постоянным содержанием P_2O_5 6%. Эта работа обобщена на тройной диаграмме $\text{Si}_2\text{O}-\text{Na}_2\text{O}-\text{CaO}$, показанной на рисунке 4. На рисунке 4 показана граница биологически активных связей композиций [9].

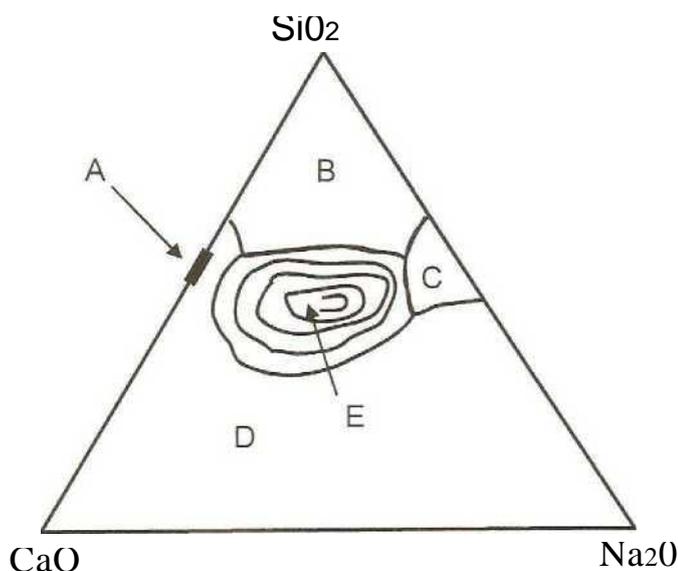


Рисунок 4. Фазовая диаграмма выделения химического состава биостекла в зоне (А-Е) [33].

В области А очки биологически активны и связаны с костью. Стекла в области В ведут себя как почти инертные материалы и при имплантации инкапсулируются неприлипающей волокнистой тканью. Композиции в области С рассасываются в ткани в течение 10-30 дней. В области D композиции не являются технически практичными и не имплантированы. Граница между областями А и С зависит от отношения площади поверхности стекла к эффективному объему раствора ткани, а также от состава

стекла. Частичное замещение CaO на CaF₂ существенно не меняет поведение склеивания костей [9].

В 1991 году Хенч предложил индекс биологической активности I_B, который определяется следующим образом [11]:

$$I_B = 100 / t_{50\text{obb}},$$

где t_{obb} - время, необходимое для соединения более 50% интерфейса [7].

Скорость связывания, а также прочность и стабильность связи варьируются в зависимости от состава и микроструктуры биологически активных материалов. Сообщение о том, что для их конкретного состава биоактивного стекла кость образовала быструю связь, когда уровни диоксида кремния находились в диапазоне 42-53%; очки с 54-60% кремнезема требовали 2-4 недели для соединения кости; и кость не образовывала прямой связи со стеклами, содержащими более 60% кремнезема [7].

Основным преимуществом биоактивных стекол является их высокая скорость поверхностной реакции, которая приводит к быстрому склеиванию тканей. Их основным недостатком является механическая слабость и низкая вязкость разрушения из-за аморфной двумерной стеклянной сетки. Прочность на растяжение при изгибе большинства композиций находится в диапазоне 40-60 МПа, что делает их непригодными для несущих нагрузок [9]. Тем не менее, эти стекла имеют отличную область применения при заполнении мелких дефектов, где скорость регенерации является основной проблемой, и где механические свойства являются лишь второстепенным аспектом.

1.5. Биоматериалы на основе гидроксиапатита (ГАП)

Биосовместимые фосфаты получили широкое распространение в области ортопедии и стоматологии. В последнее время они используются для различных биомедицинских применений, включая матрицы для контроля высвобождения лекарств. Из-за химического сходства между ними и минерализованной костью человеческой ткани синтетические композиционные фосфаты проявляют сильное сродство к твердым тканям организма. Формирование химической связи с тканью хозяина дает им большее преимущество в клинических применениях по сравнению с большинством других заменителей кости, таких как аллотрансплантат или металлические имплантаты [14]. Данные фосфаты используют в качестве наполнителя для замены ампутированной кости или в качестве покрытия, способствующего врастанию кости в протезные имплантаты благодаря биосовместимости соединения. Они также используются для иммобилизации ядерных отходов из-за его высокой пористости [13]. Наиболее известным фосфатным биоматериалом является гидроксиапатит (ГАП).

ГАП является одной из самых биосовместимых керамик из-за ее значительного химического и физического сходства с минеральными составляющими костей и зубов человека. Это биологически активная керамика, широко используемая в виде порошков или в форме частиц при различных репарациях костей и в качестве покрытий для металлических протезов для улучшения их биологических свойств. Обладает превосходной биосовместимостью, биологической активностью и остео-проводимостью. ГАП является термодинамически наиболее стабильным кальций-фосфатным керамическим соединением, наиболее устойчивым к pH, температуре и составу физиологической жидкости [14].

ГАП обладает гексагональной структурой (рисунок 5) с пространственной группой P_{63}/m и размерами ячеек $a = b = 9,42 \text{ \AA}$ и $c = 6,88 \text{ \AA}$, где P_{63}/m относится к пространственной группе с шестикратной осью симметрии с тройная спираль и микроплоскость [14].

Кристаллическая структура ГАП может приспособлять замещения различными другими ионами для групп Ca^{2+} , $(PO_4)^{3-}$ и OH^- . Ионные замещения могут влиять на параметры решетки, морфологию кристаллов, кристаллизации, растворимость и термостабильность ГАП [7].

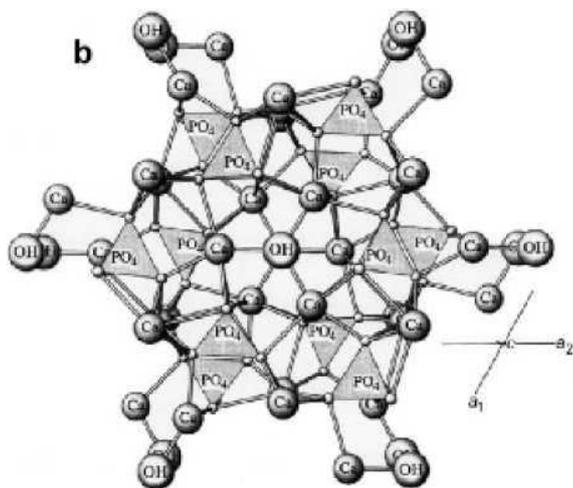


Рисунок 5. Кристаллическая структура ГАП [34].

Природные апатиты образуют большое количество акцепторов с общей формулой $Me_{10}(XO_4)_6(Y)_2$, где Me содержит большие катионы с координацией 7 и 9 (Ca, Sr, Ba, Pb, Mg). Анионные замещения (X) заняты атомами с тетраэдрической координацией (P, As, V, Si, S). Местоположение Y занято анионами, координированными тремя катионами X (F, OH⁻, O⁻) [15].

Положительными сторонами использования ГАП как биокерамического материала являются [53]:

- Высокая биосовместимость и биологическая активность благодаря естественному присутствию в организме человека.
- нетоксичный

- Высокая структурная стабильность
- Высокая пористость, следовательно, высокое отношение площади поверхности к объему.

- высокая адсорбция

Но биокерамике на основе ГАП присущи и отрицательные стороны:

- не может заменить кость в местах нагрузки
- хрупкость
- низкая прочность на растяжение.

1.6. Основные критерии получения неорганических биосовместимых имплантатов

Ключевым компонентом в тканевой инженерии для регенерации кости является каркас, который служит шаблоном для взаимодействия клеток и формирования костно-внеклеточного матрикса для обеспечения структурной поддержки вновь образованной ткани. Свойства каркаса зависят, прежде всего, от природы биоматериала и процесса изготовления.

Каркасы для регенерации кости должны соответствовать определенным критериям для выполнения этой функции, включая механические свойства, аналогичные свойствам места восстановления кости, биосовместимость и биоразлагаемость со скоростью, соразмерной ремоделированию [48]. В таблице 1 представлены требования к керамическим каркасам для тканевой инженерии.

Таблица 1 - Требования к керамическим каркасам для тканевой инженерии [14].

Свойство материала	Факторы
Пористая структура	Пористость, микропористость (объемная или поверхностная), удельная площадь поверхности, размер, форма и распределение пор
Биосовместимость, поведение деградации	Химический состав, чистота материала

Кость представляет собой структуру, состоящую из кристаллов ГАП ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$), осажденных в органической матрице. Морфология состоит из губчатой кости, которая создает пористую среду с пористостью 50-90% [22].

Разработанные пористые каркасы должны иметь сеть взаимосвязанных пор, где размер более 60% пор должен составлять от 150 до 400 мкм, и, по меньшей мере, 20% должно быть меньше 20 мкм. Поры размером менее 1 мкм подходят для взаимодействия с белками и являются основными, ответственными за биологическую активность. С другой стороны, поры с

размерами от 1 до 20 мкм важны для развития клеток. Поры размером от 100 до 1000 мкм играют важную роль в клеточном и костном врастании, они необходимы для распределения кровотока и играют доминирующую функцию в механической прочности субстрата [23]. Наконец, наличие пор размером более 1000 мкм будет играть важную роль в функциональности имплантата, а также в его форме и эстетике [23].

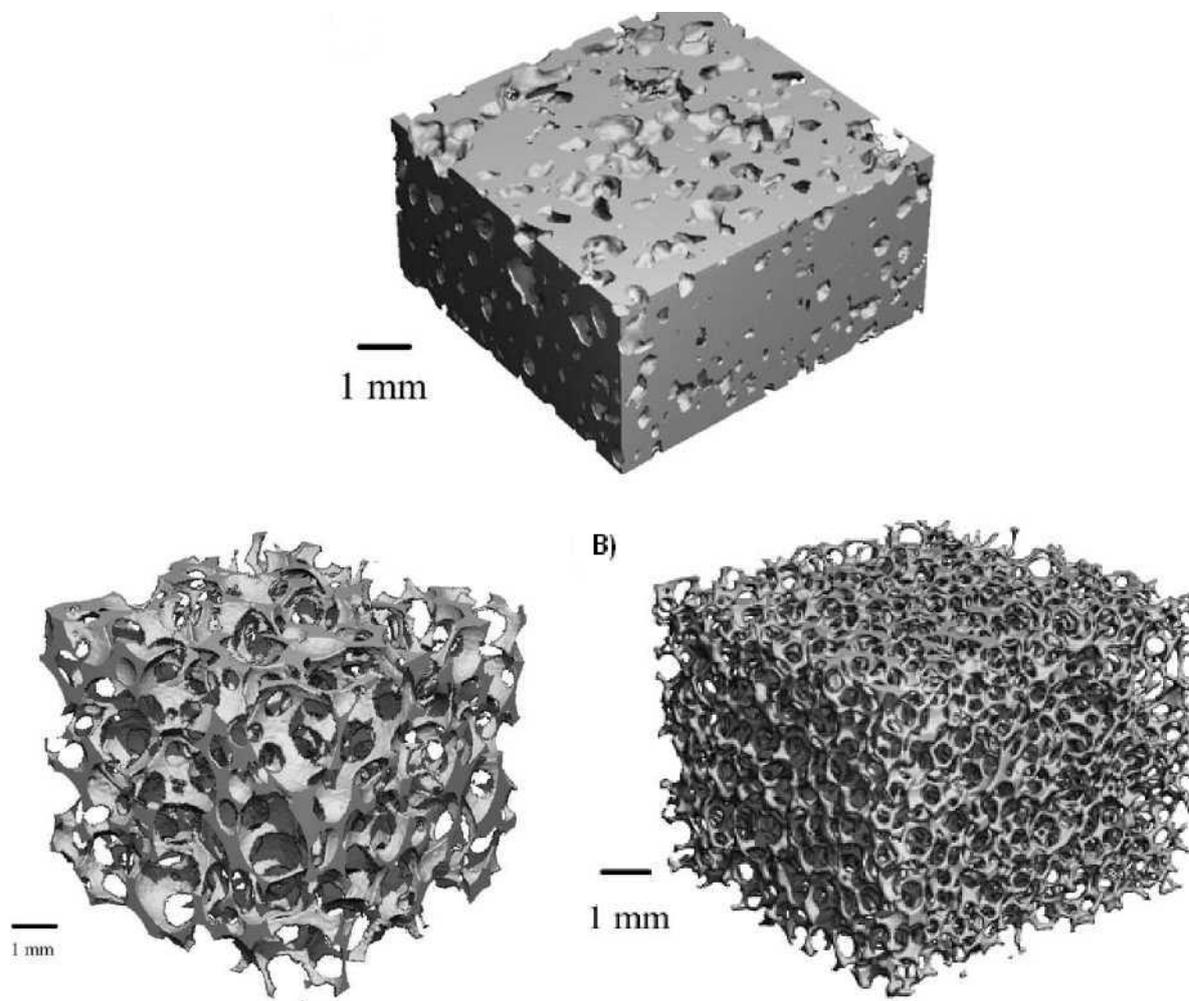


Рисунок 6. Трехмерные образцы с различной шкалой пористости (А) близко и (В) распределение открытой пористости [29].

Пористость определяется как процент пустого пространства в твердом теле и является морфологическим свойством, независимым от материала [24]. Поры необходимы для формирования костной ткани, поскольку они обеспечивают миграцию и пролиферацию остеобластов и мезенхимальных клеток, а также васкуляризацию [25].

Кроме того, пористая поверхность улучшает механическое сцепление между биоматериалом имплантата и окружающей естественной костью, обеспечивая большую механическую стабильность на этом критическом интерфейсе. Наиболее распространенными методами, используемыми для создания пористости в биоматериале, являются выщелачивание соли, пенообразование газа, фазовое разделение, сушка вымораживанием и спекание в зависимости от материала, используемого для изготовления

каркаса. Минимальный размер пор, необходимый для регенерации минерализованной кости, обычно считается равным ~ 100 мкм [26].

Несмотря на необходимость получения пористых биоматериалов, наличие высокой пористости приводит к низкой механической стабильности. В зависимости от керамического материала прочность на сжатие может составлять всего 0,16 МПа для ГАП при пористости 87%. Аналогичные низкие значения были зарегистрированы для других керамических материалов, таких как Al_2O_3 (0,3 МПа, пористость 87%). Поскольку с такой слабой керамикой нужно обращаться с большой осторожностью, увеличение ее прочности представляет значительный практический интерес. Одним из способов повышения их прочности является нанесение дополнительных керамических покрытий. Это может привести к неблагоприятному снижению преднамеренно высокой пористости. [33].

Механические свойства пористых материалов также зависят от их композиционного дизайна. Чтобы избежать хрупкости пористой керамики, было разработано много пористых биоразлагаемых полимеров (таких как поли (капролактон)) для керамических композитных систем [34].

Другим способом использования преимуществ и минимизации проблем пористых биоактивных / биоразлагаемых керамических каркасов может быть использование полимерного покрытия. Установлено, что микропокрытие внутренних поверхностей пористого ГАП дилактонно-молочной кислотой значительно улучшило ее сжимающие свойства [65].

1.7. Анализ литературного обзора.

Из анализа научно-технической литературы и обзоров интернета следует, что создание неорганическим фосфатных материалов медицинского назначения, в частности, для имплантации в челюстно-лицевой хирургии является перспективным инновационным направлением, поскольку фосфатные материалы наиболее приближены по своему составу к химическому составу минеральной части костной ткани. Наиболее распространены биоматериалы на основе гидроксиапатита, синтез которого достаточно сложен и многостадийен. Недостатком биоматериалов на основе глинозема является их высокая температура получения от 1600 до 1800°C, к тому такие материалы недостаточно устойчивы в физиологических жидкостях.

На основе проведенного обзора были поставлены цели и задачи дипломной работы.

2. Методы и методики исследований

2.1. Характеристика исходных материалов и методы анализа

При выполнении экспериментов использовались следующие материалы:

1. дигидромонофосфаты кальция, магния, алюминия и железа квалификации «ч.»;
2. метасиликат натрия квалификации «ч.»;
3. фторид кальция квалификации «ч.»;

Исходные материалы и синтезируемые соединения анализировали на содержание в них оксидов соответствующих металлов, кремния и фосфора.

2.2. Методика проведения экспериментов

2.2.1. Пористые фосфатные биоматериалы синтезировали на основе дигидромонофосфатов кальция, магния, алюминия, железа, метасиликата натрия и фторида кальция. Смесь исходных компонентов перетирали до определенной тонины помола с небольшим количеством воды, высушивали при температуре 150-160°C и вновь перетирали. Для получения конечного продукта смесь подвергали двухступенчатой термообработке: температура первой ступени составляла 340-420°C, а второй - 500-750°C.

2.2.2. Растворимость синтезированных фосфатов определяли по содержанию водорастворимой формы P_2O_5 по методике, принятой для анализа двойного суперфосфата, путем растворения в течении 1 часа в 100 мл воды 1 г средней пробы. Затем фильтрат анализировали на содержание P_2O_5 колориметрическим методом.

2.2.3. Кажущуюся плотность образцов (кг/м³) определяли по отношению массы образца к его объему. Для измерений использовали образцы в виде параллелепипеда с квадратным основанием (2,00x2,00x2,00 см). Кажущуюся плотность (ρ') вычисляли по формуле

$$\rho = \frac{m}{V} \times 10^6, \text{ кг/м}^3$$

где m – масса образца, г

V – объем образца, мм³.

Пористость образцов (об.%) определяли по формуле

$$П = \frac{\rho_{\text{ист}} - \rho'}{\rho_{\text{ист}}} \times 100\%$$

где ρ' - кажущаяся плотность образца, г/см³

$\rho_{\text{ист}}$ - истинная плотность образца, г/см³.

3. Результаты работы и их обсуждение

3.1. Синтез пористых биоматериалов на основе фосфатов кальция и

жидкого стекла

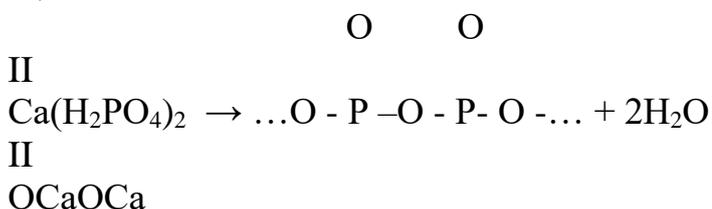
Из анализа научно-технической литературы (раздел 1) следует, что в современной медицинской практике широко применяются стеклокерамические и металлические имплантаты с тонким биоактивным покрытием. Основными компонентами стеклокристаллических имплантатов являются полимерные фосфаты кальция, которые также могут включать добавки фосфатов магния либо соединения кремния, то есть тех основных компонентов, которые входят в состав костной ткани.

На этом основании исходными компонентами для синтеза неорганических пористых биоматериалов были выбраны следующие вещества:

- гидромонифосфат кальция CaHPO_4 ;
- дигидромонифосфат кальция $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$;
- дигидромонифосфат магния $\text{Mg}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$;
- дигидромонифосфат алюминия $\text{Al}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$;
- дигидромонифосфат железа $\text{Fe}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$;
- фторид кальция CaF_2 ;
- трисиликат натрия или жидкое стекло $\text{Na}_2\text{SiO}_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$

Предварительные эксперименты, проведенные в двухкомпонентных системах на основе гидромонифосфата кальция и жидкого стекла, а также дигидромонифосфата алюминия и жидкого стекла показали, что полученные продукты не подходят для дальнейших исследований, так как в первом случае был получен плотный, непористый кристаллический материал, а во втором - очень пористый и непрочный, рассыпающийся в порошок. Трехкомпонентные смеси на основе этих же соединений даже при высоких температурах (до 850-900°C) также представляют собой очень рыхлые и непрочные материалы.

Для последующих экспериментов гидромонифосфат кальция был заменен на дигидромонифосфат кальция, который при температурах выше 300°C образует длинноцепочечные полимеры, упрочняющие структуру образца:



Кроме того, каждая молекула дигидромонифосфата кальция содержит в два раза больше структурной воды по сравнению с гидромонифосфатом, что при получении конечных продуктов должно способствовать порообразованию, так как вода при синтезе удаляется в газовую фазу.

Состав, условия синтеза и визуальная оценка полученных продуктов приведены в таблице 2



Рисунок 7. Продукты, синтезированные в трехкомпонентных системах на основе дигидромонофосфатов кальция, алюминия и жидкого стекла с добавками фосфатов железа

Таблица 2 - Состав (мас. %), условия синтеза и визуальная оценка полученных продуктов

№	Дигидромонофосфаты	CaF ₂	Na ₂ SiO ₃	Условия синтеза	Приме-
---	--------------------	------------------	----------------------------------	-----------------	--------

	Ca	Al	Mg	Fe		+ H ₂ O	1-я стадия		2-я стадия		чание
1	55	20	0	0	0	25	800	30	-	-	твмел.пор.
2	25	50	0	0	0	25	800	30	-	-	рыхлое
3	50	25	0	0	0	25	800	30	-	-	тв.,пор
4	50	23	0	0	2	25	800	30	-	-	тв.,пор
5	50	23	0	0	7	20	850	30	-	-	почти стекло
6	40	33	0	0	7	20	850	30	-	-	почти стекло
7	50	23	0	0	7	20	720	30	-	-	тв.,пор
8	50	20	0	0	5	25	720	30	-	-	хрупкое
9	40	30	0	0	5	25	720	30	-	-	тв.,пор
10	45	20	0	0	5	30	720	30	-	-	хруп.,непор.
11	40	15	0	0	5	40	720	30	-	-	порошок
12	40	25	0	0	5	30	720	30	-	-	хруп.,непор.
13	50	20	0	0	10	20	720	30	-	-	непроч.,пор.
14	40	30	0	0	10	20	720	30	-	-	проч.,пор.
15	45	20	0	0	15	20	720	30	-	-	рыхлое
16	35	30	0	0	15	20	720	30	-	-	рыхлое
17	55	15	0	0	5	25	680	45	-	-	хруп.,пор.
18	60	10	0	0	5	25	680	45	-	-	хр.,мел/пор.
19	35	40	0	0	5	20	600	45	720	30	круп/пор.
20	55	20	3	0	2	20	430	30	700	30	проч.,пор.
21	60	20	3	0	2	15	530	30	700	30	круп/пор.
22	55	15	8	0	2	20	500	30	750	30	круп/пор.
23	60	15	3	3	4	15	380	30	750	45	пр.мел/пор.
24	45	30	3	3	4	15	380	40	750	45	хр.кр/пор
25	45	15	3	3	4	30	380	40	750	45	тв.мел/пор.

Было показано, что продукты, синтезированные в трехкомпонентных системах на основе дигидромонофосфатов кальция, алюминия и жидкого стекла в зависимости от соотношения исходных компонентов представляют собой после термообработки твердые, мелкопористые или рыхлые материалы (рисунок 7).

При введении в состав шихты четвертого компонента - фторида кальция были получены довольно прочные пористые материалы. Как видно из приведенных в таблице 2 результатов, количество вводимого фторида кальция не должно превышать 7 %, так как при этом количестве получаются хрупкие стеклообразные продукты.

Разовые опыты с добавками еще одного дополнительного компонента - трикальцийфосфата - не дали положительных результатов. Образующиеся при этом продукты были порошкообразными.

Также было показано, что небольшие количества дигидромонофосфатов магния приводят к получению крупнопористых твердых продуктов, тогда как при добавке фосфата железа размер визуально наблюдаемых пор снижается.

Из результатов также следует, что на пористость продуктов существенное влияние, кроме состава, оказывают условия синтеза. Так, первоначально продукты получали в одну стадию. Однако в дальнейшем было показано, что двустадийная термообработка позволяет заметно

улучшить свойства получаемых материалов, что в первую очередь относится к их пористости. Это связано с тем, что температуры 300-400°C отвечают оптимальным условиям процесса совместной поликонденсации исходных компонентов смеси и выделения структурной воды. Меняя время выдержки и температуру первой стадии синтеза имплантатов можно гибко регулировать размеры их пор.

Следует отметить, что при смешивании исходных компонентов образуется вязкая, плохо гомогенизирующаяся масса. Поэтому для улучшения условий перемешивания и однородности исходной массы в нее добавляли небольшое количество воды.

В результате проведенных экспериментов была отработана следующая оптимальная технология получения неорганических пористых фосфатных биоматериалов.

Исходные компоненты (дигидромонофосфаты кальция, магния, алюминия, железа, силикат натрия и фторид кальция) в заданном количестве смешивали с небольшим объемом воды (смесь : вода = 4:1) и осуществляли мокрый перетир. При меньшем количестве воды происходит неравномерное перемешивание компонентов, а при большем - возрастает длительность стадии сушки. Пульпу при температуре 160- 180°C помещали в сушильный шкаф на 5-8 часов. При таких температурах из смеси удаляется лишь несвязанная и кристаллогидратная вода, а структурная - остается. Затем высушенная смесь перетирается до тонины помола 0,5-1 мм. Далее, для получения конечного материала, полупродукт подвергается двуступенчатой термообработке. Порошок помещают в печь, нагревают до температуры 310-450°C и выдерживают в течение 40 минут.

При данных температурах происходит удаление из смеси конституционной воды, сопровождающееся совместной поликонденсацией исходных фосфатов и вспучиванием материала. При меньших температурах получаемый продукт слишком плотный, а при больших - крупнопористый и рыхлый. При температурах близких к 380°C можно получать образцы с оптимальными размерами пор и удельным весом, близким к плотности костной ткани.

Затем температуру печи повышают до 650-830°C, при которой образец выдерживают в течение 20-70 минут. При температуре ниже 650°C прочность получаемого материала крайне низкая, а при температуре выше 810-830 С происходит частичное расплавление материала с образованием неоднородной пористой массы с включением стекла.

Таким образом установлено, что пористость синтезируемых фосфатных материалов определяются их составом и значением таких параметров как время и температура на обеих стадиях процесса получения.

3.2. Исследование растворимости синтезированных фосфатных биоматериалов

Для практических целей растворимость пористых неорганических имплантатов должна быть минимальной. Нами в качестве исследуемых

объектов были выбраны продукты, синтезированные по предложенной методике (раздел 3.1) на основе следующих исходных шихт (таблица 3):

Вначале синтез вели при 380°C в течение 40 минут, продукт охлаждали в эксикаторе, отбирали 1 г вещества на изучение растворимости, а оставшуюся часть снова прокаливали при температуре 650°C в течение 30 минут. Полученный на второй стадии синтеза силикофосфат также исследовали на растворимость. Результаты представлены в таблице 4 и рисунке 8.

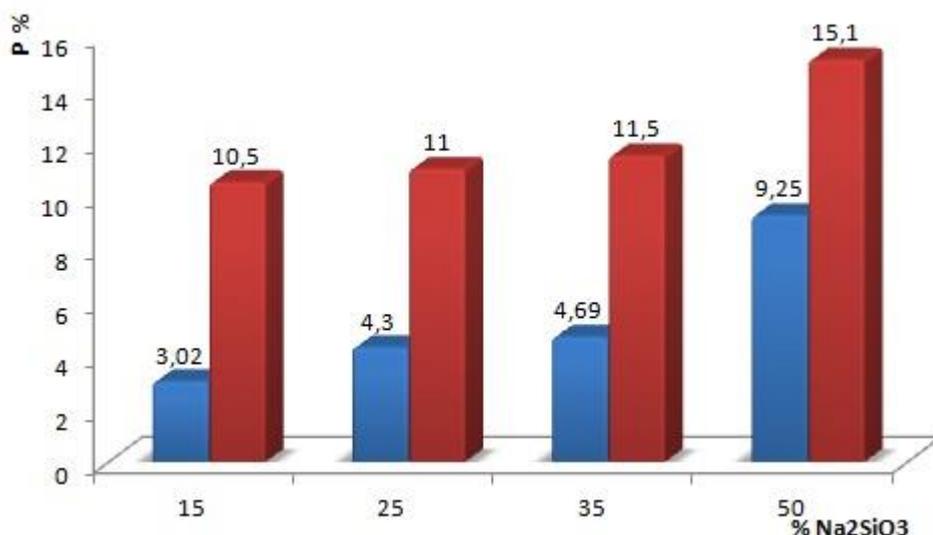
Из результатов следует, что с увеличением содержания жидкого стекла в исходной шихте растворимость синтезированных силикофосфатов возрастает (таблица 4).

Таблица 3 – Состав исходных шихт и условия синтеза силикофосфатных биоматериалов

№	Содержание компонентов, масс.%				Условия синтеза	
	Ca(H ₂ PO ₄) ₂	Na ₂ SiO ₃	Al(H ₂ PO ₄) ₂	CaF ₂	Температура, °C	Время, мин
1	25	50	20	5	380 - 1 ст. 650 – 2 ст.	40 30
2	40	35	20	5	350 - 1 ст. 500 – 2 ст.	40 30
3	50	25	20	5	350 - 1 ст. 500 – 2 ст.	40 30
4	60	15	20	5	350 - 1 ст. 500 – 2 ст.	40 30

Таблица 4 – Растворимость синтезированных силикофосфатов в зависимости от содержания фосфата кальция и трисиликата натрия в продукте

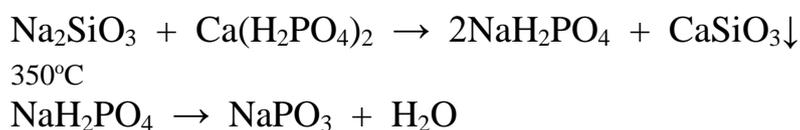
Содержание компонентов в шихте, масс.%		Растворимость (отн.%) при температурах синтеза	
Ca(H ₂ PO ₄) ₂	Na ₂ SiO ₃	350	500
25	50	9,25	15,1
40	35	4,69	11,5
50	25	4,30	11,0
60	15	3,02	10,5



Синий цвет – 380°C; красный – 650°C

Рисунок 8. Зависимость растворимости синтезированных силикофосфатных материалов от содержания трисиликата натрия в продукте и температуры синтеза

Это, по-видимому, связано с наличием катиона натрия в трисиликате натрия и образованием растворимых натриевых соединений. При этом, растворимость при температуре 380°C ниже, чем при температуре синтеза 650°C. Это можно объяснить тем, что в области температур 300-400°C образуется плохо растворимая соль Мадрелла – NaPO₃:



Повышение температуры синтеза до 650°C приводит к образованию аморфного стеклообразного продукта – соли Грэма NaPO₃, что и обуславливает повышение растворимости силикофосфата.

Высказанное предположение подтверждают электронно-микроскопические снимки поверхности продукта, полученного в системе «Ca(H₂PO₄)₂ - Na₂SiO₃ - Al(H₂PO₄)₂ - CaF₂» при 500°C и содержании Na₂SiO₃ = 50 масс.% (рисунок 9), на которых ясно видно наличие стеклофазы. Из рисунка 9 также видно, что полученные продукты разнороднопористые с размерами пор от 55 мкм до 5 мкм.

При уменьшении количества трисиликата натрия до 15 масс.% образуется более кристаллический продукт (рисунок 10) с размерами пор от 1 мкм до 75 мкм.

На основании полученных результатов была разработана технологическая схема процесса получения силикофосфатного имплантата, блок-схема которой показана на рисунке 11.

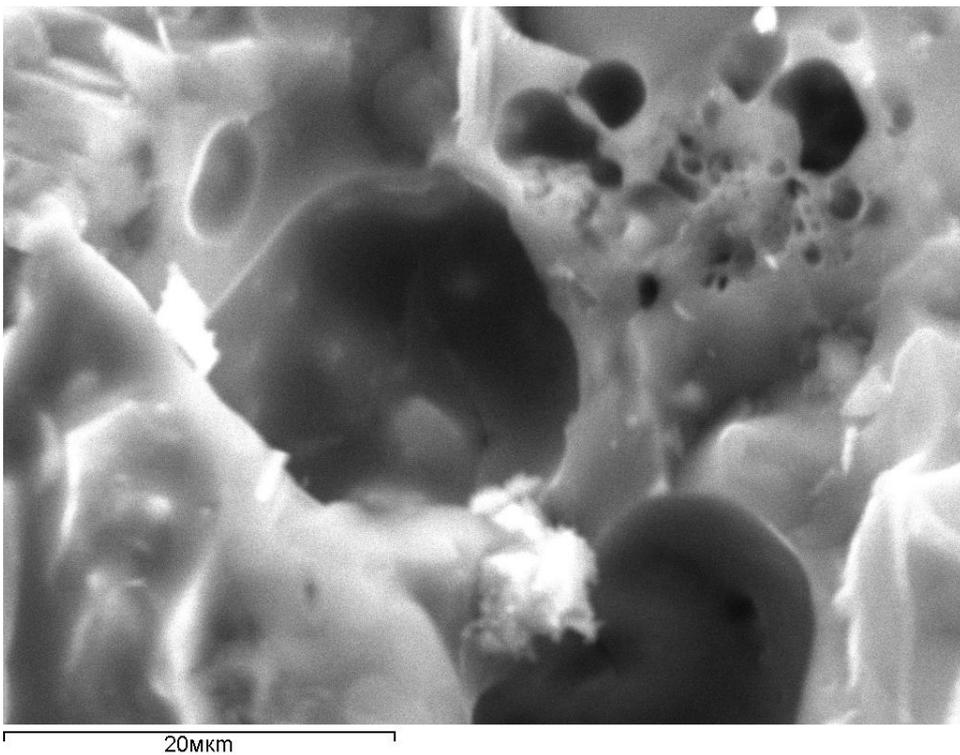
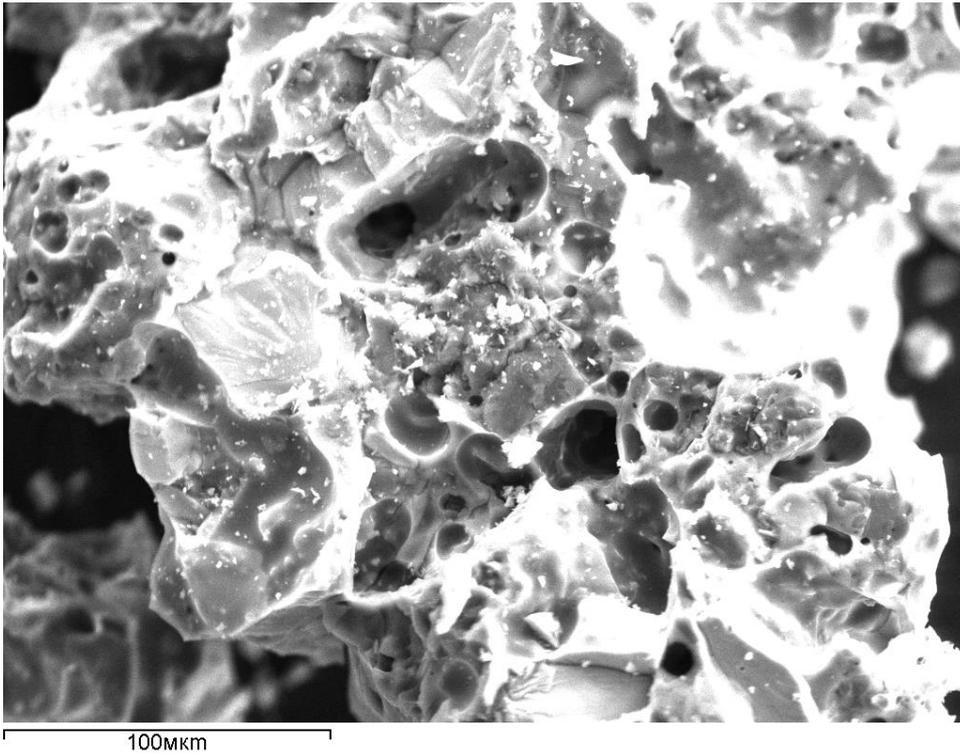


Рисунок 9. ЭМ-фотографии силикофосфатного продукта, полученного в системе $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 - \text{Na}_2\text{SiO}_3 - \text{Al}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 - \text{CaF}_2$ при 650°C и содержании $\text{Na}_2\text{SiO}_3 = 50$ масс. %.

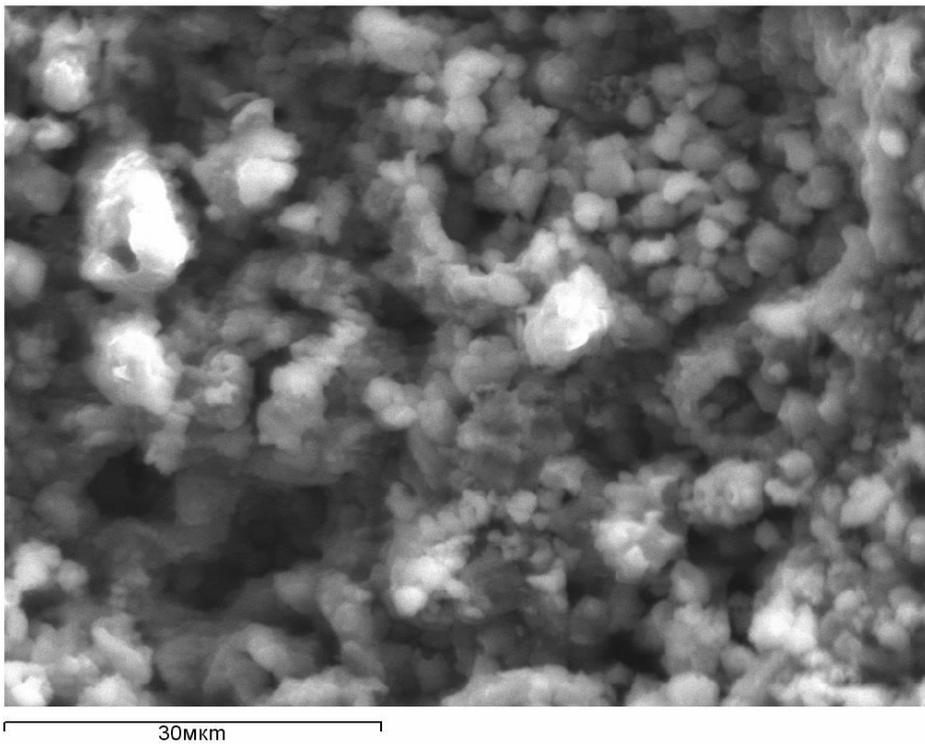
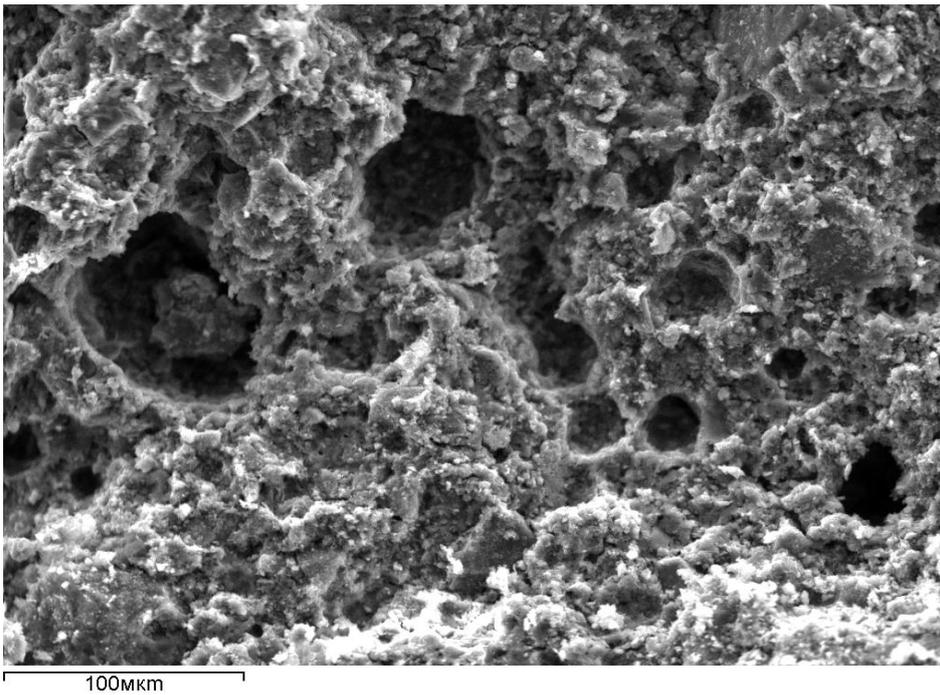


Рисунок 10. ЭМ-фотографии силикофосфатного продукта, полученного в системе « $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$ - Na_2SiO_3 - $\text{Al}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$ - CaF_2 » при 650°C и содержании $\text{Na}_2\text{SiO}_3 = 15$ масс. %.

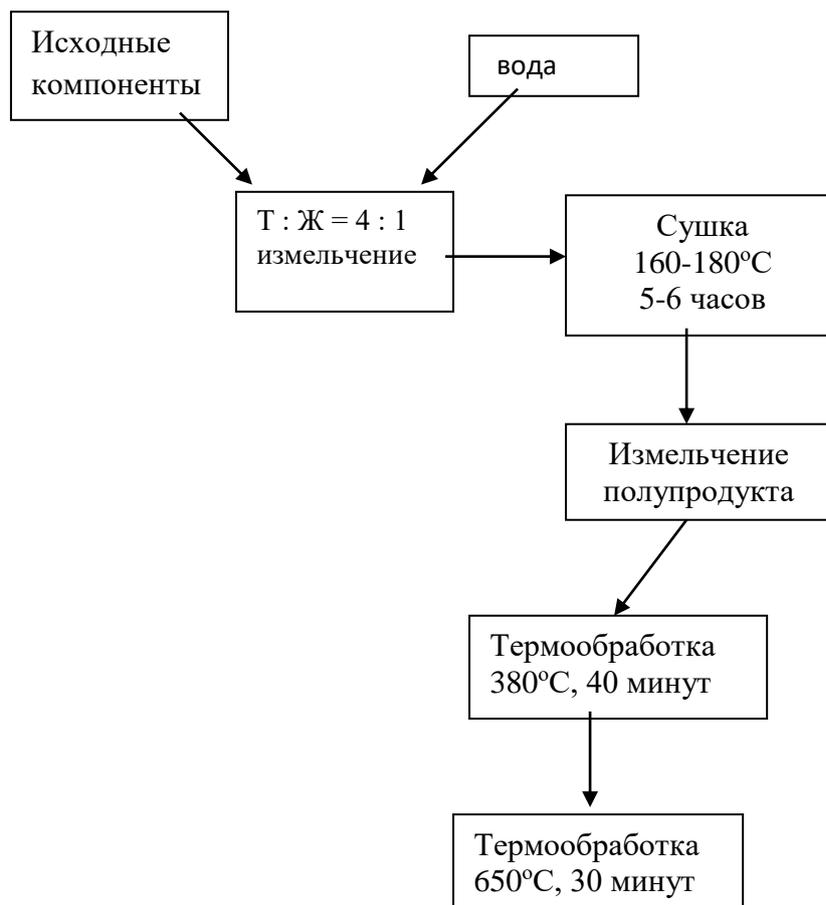


Рисунок 11. Технологическая схема процесса получения силикофосфатного имплантата

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основе проведенных исследований можно сделать следующие краткие выводы:

1. На основе гидромонофосфата и дигидромонофосфата кальция методом термической дегидратации проведен синтез пористых силикофосфатных продуктов. Установлено, что на основе гидромонофосфата кальция и жидкого стекла образуются очень плотные непористые материалы, а на основе дигидромонофосфата алюминия и жидкого стекланепрочные, рассыпающиеся в порошок рыхлые материалы.

2. Показано, что продукты, синтезированные в трехкомпонентных системах на основе дигидромонофосфатов кальция, алюминия и жидкого стекла в зависимости от соотношения исходных компонентов представляют собой после термообработки твердые, мелкопористые или рыхлые материалы. При введении в состав шихты четвертого компонента - фторида кальция были получены довольно прочные пористые материалы, при этом количество вводимого фторида кальция не должно превышать 7 масс. %, так как при большем содержании фторида получают хрупкие стеклообразные продукты.

3. Установлено, что растворимость и пористость синтезированных материалов зависят от их состава, времени и температуры синтеза. Показано, что с увеличением содержания жидкого стекла в исходной шихте с 15 масс.% до 50 масс.%, а также температуры синтеза с 380°C до 650°C растворимость синтезированных силикофосфатов возрастает с 3,02 до 15 отн.% из-за образования стеклообразных полифосфатов натрия.

4. Предложена технологическая схема получения неорганических пористых фосфатных биоматериалов, заключающаяся в том, что исходные компоненты в заданном количестве смешивают с небольшим объемом воды (Т : Ж = 4:1) и измельчают. Пульпу сушат при температуре 160- 180°C в течение 5-8 часов и сухой полупродукт снова измельчают. Для получения конечного материала полупродукт подвергают двуступенчатой термообработке. Температура на первой стадии 380°C и время выдержки 40 минут. Температура второй стадии 650°C, при времени выдержки 30 минут.

Оценка полноты решений поставленных задач. Все поставленные в работе задачи решены полностью.

Список использованной литературы:

Список книг и монографий

1 Lilley K. J., Gbureck U., Wright A. J., et al. 1.I J. of materials science: materials in medicine. - 2005. - V. 16. - P. 1185-1190.

2 Баринов С.М., Комлев В.С. Биокерамика на основе фосфатов кальция. М.: Наука, 2005. 205 с.

3 Сабирзянов Н.А., Богданова Е.А., Хонина Т.Г. Способ получения суспензии гидроксиапатита. Патент РФ № 2406693, заявка 2008140563/15, 13.10.2008, опубл. 20.12.2010, Бюл. № 35.

10 Ларионов Л.П., Сабирзянов Н.А. и др. Способ получения ранозаживляющего и остеопластического средства. Пат. РФ № 2314107. опубл. 10.01.08, Бюл.№ 1 (III ч.).

11 Сабирзянов Н.А., Хонина Т.Г., Яценко С.П., Ронь Г.И., Чупахин О.Н. Средство для лечения воспалительных заболеваний пародонта. Пат. РФ № 2296556. Опубл. 10.04.07, Бюл.№ 10 (II ч.).

12 Саркисян Н.Г., Ронь Г.И., Сабирзянов Н.А., Богданова Е.А., Яценко С.П., Чарушин В.Н., Хонина Т.Г., Чупахин О.Н. Способ лечения пародонтита. Пат. РФ № 2330645. Заявл. 20.07.06. Опубл. 10.08.08, Бюл. № 22.

13 Пичугина Т.Г. Исследование процесса термогидролиза ультрафосфатов натрия и калия и синтез солей на их основе. Дисс. ... канд. хим. наук. Алма-Ата, 1985. - 165 с.

16 Ohashi S. Topics in phosphorus chemistry // N. J. London - Sidney. - 1964. - N 1. - P.189-239.

17 du Plessis D.J. Der Eintaub von Kieselsaure auf kondensierte Phosphaten // Angew. Chemie. - 1959. - Vol. 71, N 22. - P.697-700.

18 Третьякова (Абрамова) Л.И., Серазетдинов Д.З., Евтушенко Г.К. Изучение кремнийсодержащих метофосфатных стекол // Физико-химические основы комплексной переработки минерального сырья Казахстана / Сб. научн. трудов - Алма-Ата, 1976. - С.10-15.

19 Бектуров А.Б., Серазетдинов Д.З., Урих В.А. Физико-химические основы получения полифосфатных удобрений. Алма-Ата, 1979. - С. 145 -151.

21 Серазетдинов Д.З. Химия и технология плавленных полифосфатов. Алма-Ата, 1989. - 176 с.

22 Куанышева Г.С., Макашева Г.Р. Синтез многокомпонентных фосфатных полимеров и их физико-химические свойства. Алматы, 1996. - 224 с.

27 Бекенова Г.Б., Ушанов В.Ж., Жакитова Г.У., Тапалова А.С., Капралова В.И., Фишбейн О.Ю., Джусипбеков У.Ж. О структуре силикополифосфатов // Тезисы докладов на XVI Менделеевском съезде по общей и прикладной химии. - М., 1998. - С.42.

28 Лазорьяк Б.И., Витинг Б.Н., Голубченко С.В., Меньшиков В.В.,

- Азиев Р.Г. Исследование диссоциации ультрафосфата кальция ($\text{CaP}_4\text{O}_{11}$) // Вестник Моск. ун-та. Сер 2. Химия. - 1987. - Т. 28, № 1. - С.93-95.
- 29 А.С. № 1339162. СССР. Раствор для холодного фосфатирования стали // Селюкова Г.С., Гудкова Р.М., Сатова Н.М. Оpubл. 16.01.86.
- 30 Гусев А.И. Нанокристаллические материалы. М. Физматлит. 2000. - 222 с.
- 31 Беляков А.В. Методы получения неорганических неметаллических наночастиц. / РХТУ им. Д.И. Менделеева. М., 2003. - 80 с.
- 32 Максимов А.И. Основы золь-гель технологии нанокompозитов. Изд-во: Элмор. 2008. - 250 с.
- 33 Zyryanov V. V. Uvarov N.F. Mechano-synthesis of complex oxides and preparation of mixed conducting nanocomposites for catalytic membrane reactors. // Catal. Today. 2008. V. 104. - P. 114-119.
- 34 Makita K. Sol gel preparation of reflective coating. // Handbook of sol -gel science and technology. 2005. - V. 3. - p. 611 - 675.
- 35 Шабанова Н.А., Попов В.В., Саркисов П.Д. Химия и технология нанодисперсных оксидов. М.: Академкнига, 2006. - 301с.
- 36 Yamazaki S. Sol gel preparation of antireflective coatings // Handbook of sol - gel science and technology. 2005. - V. 3. - p. 677 - 689.
- 37 Семченко Г.Д. Золь-гель процесс в керамической технологии. - Харьков, 1997. 143с.
- 38 Баринов С.М. Биокерамика на основе фосфатов кальция. М. Наука. 2005. - 204 с.
- 39 Сайфулин Р.С. Неорганические композиционные материалы. М. Химия. 1983. - 300 с.
- 40 Новые технологии создания и применения биокерамики в восстановительной медицине. // Материалы Всероссийской научно-практической конференции. Томск. Изд-во ТПУ. 2007. 136 с.
- 41 Бессуднова Н.О. Материалы для биологических применений. Саратов. Изд-во Саратовского Гос. Ун-та. 2007 51 с.
- 42 Воронков М.Г. Кремний и жизнь. Рига. 1978. 587 с.
- 48 Хлусов И.А. Основы биомеханики биосовместимых материалов и биологических тканей: учебное пособие. / Хлусов И.А., Пичугин В.Ф., Рябцева М.А. Томск: Издательство Томского политехнического университета, 2007. - 149 с.
- 50 Arcos D., Vallet-Regi M. Sol-gel silica-based biomaterials and bone tissue regeneration. // Acta Biomaterialia, 2010.
- 51 Ducheyne P., Hench L. Short Term Bonding Behaviour of Bioglass Coatings on Metal Substrate. // Arch. Orthop. Traumat. Surg. 1979. № 94. - P. 155 -160.
- 52 Севастьянов В.И. Биоматериалы для искусственных органов. В кн.: Искусственные органы. Под ред. В.И. Шумакова. М., Медицина, 1990. С. 214-229.

57 Смирнов В.В., Гольдберг М.А. Синтез композиционных биоматериалов в системе гидроксиапатит кальцит. // Доклады академии наук. 2010. - Т. 432. - № 2. - С. 199 - 202.

Список периодических изданий

4 Е.А. Богданова, Н.А. Сабирзянов, Т.Г. Хонина. Гель гидроксиапатита как основа фармацевтических композиций // Физика и химия стекла. 2011. - Т.37. - №5. - С. 714-718.

5 Богданова Е.А., Сабирзянов Н.А., Хонина Т.Г. Биоактивные Са-, Р-, Si-содержащие гидрогели // Физика и химия стекла. 2011. - № 6. - С. 115-122.

6 Богданова Е.А., Сабирзянов Н.А., Хонина Т.Г. Исследование транспортных свойств различных форм гидроксиапатита // Вестник Уральской медицинской академической науки. 2009. - № 2 (25). - С. 319-320.

7 Саркисян Н.Г., Ронь Г.И., Хонина Т.Г., Сабирзянов Н.А., Богданова Е.А. Опыт использования лекарственных форм при лечении пародонтита // Уральский медицинский журнал. 2008. - № 5 (45). - С. 104-106.

8 Сабирзянов Н.А., Хонина Т.Г., Богданова Е.А., Яценко С.П., Ларионов Л.П., Саркисян Н.Г., Ронь Г.И. Синтез биологически активных гелей для лечения и профилактики поражений мягких и костных тканей // Химико-фармацевтический журнал. 2009. - №1. - С. 41-43.

14 Palavit Gerard, Mercier Cyrille, Montagne Lionel, Drache Michel, Abe Yosshihiro. Chemical reactions of ultraphosphate glasses with water at various temperatures // J. Amer. Chem. Soc. - 1998. - Vol. 81, N 6. - P. 1521-1524.

15 Ohashi S. Condensed phosphates containing other oxo acid anions // Nature. - 1985. - Vol. 313, N 2. - P. 189-216.

20 Абрамова Л.И., Евтушенко Г.К., Серазетдинов Д.З., Бектуров А.Б. Стеклообразные кремнийсодержащие фосфаты калия и магния // Изв. АН Каз. ССР. Сер.неорг. матер. - 1983. - Т. 19, № 2. - С.274- 277.

23 Чернякова Р.М. Влияние качества фосфатных руд на молекулярный состав плавленого полифосфата кальция // Изв. АН Каз. ССР. Сер.хим. - 1998. - № 6. - С.51-55.

24 Тапалова А.С., Ушанов В.Ж., Фишбейн О.Ю., Капралова В.И., Уланова Н.М., Джусипбеков У.Ж. Синтез поли- и силикополифосфатов в системе $Zn(PO_3)_2-NaPO_3-SiO_2$ // Изв. МН- АН РК. Сер.хим. - 1998. - № 3. - С. 120-126.

25 Жакитова Г.У., Капралова В.И., Фишбейн О.Ю., Ушанов В.Ж., Джусипбеков У.Ж. Синтез и свойства силикополифосфатов марганца (II) // Изв. МН-АН РК. Сер.хим. - 1998. - № 4. - С.23-29.

26 Жакитова Г.У., Капралова В.И., Фишбейн О.Ю., Ушанов В.Ж., Джусипбеков У.Ж. Особенности синтеза полифосфатов марганца (II) // Изв. МН-АН РК. Сер.хим. - 1998. - № 4. - С.29-33.

- 43 Сафронова Т.В., Путляев В.И. Новое поколение кальцийфосфатных биоматериалов: роль фазового и химического составов. // Стекло и керамика. 2006. №3. - С.30 - 33.
- 44 Смирнов В.В., Баринов С.М., Иевлев В.М. Кальций фосфатный костный цемент. // Перспективные материалы. 2008. - №1. - С.26 - 30.
- 45 Дорожкин С.В. Биокерамика на основе ортофосфатов кальция. // Стекло и керамика. 2007. №12. - С.26 - 31.
- 46 Данильченко С.Н. Структура и свойства апатитов кальция с точки зрения биоминералогии и биоматериаловедения. // Вестник СумДУ. Серия физика, математика, механика. 2007. №2. - С. 33-59.
- 47 Белецкий Б.И., Свентская Н.В. Кремний в живых организмах и биоконпозиционных материалах нового поколения. // Стекло и керамика. 2009.-№3.-С. 26-30.
- 49 Сафронова Т.В., Путляев В.И. Новое поколение кальцийфосфатных биоматериалов: роль фазового и химического составов. // Стекло и керамика. 2006. №3. - С.30 - 33.
- 53 Jonasova L., Miiller F. Biomimetic apatite formation on chemically treated titanium. // Biomaterials. 2004. № 25. - P. 1187 - 1194.
- 54 Беляков А.В., Лукин Е.С., Сафронова Т.В., Сафина М.Н., Путляев В.И. Пористые материалы на основе фосфатов кальция. // Стекло и керамика. 2008.-№ 10.-С.17- 19.
- 55 Мусская О.Н., Кулак А.И. Наноконпозиционные биоматериалы на основе ксерогеля гидроксипатита. // Физика и химия стекла. 2011. Т.37. -№5. - С.702 - 713.
- 56 Shilova O.A. Hashkovsky S.V. Sol-gel of ceramic coatings for electrical, laser, space engineering and power. // Journal of sol-gel science and technology. 2003,- №26.-P. 687-691.
- 58 Хабас Т.А., Большанина Т.В., Кулинич Е.А. Разработка составов стеклокристаллических покрытий для титансо держащих сплавов. // Перспективные материалы. 2010. №6. - С.41 - 47.
- 59 Jokinen M., Rahial H. Relation between aggregation and heterogeneity of obtained structure in sol-gel derived CaO P2O5 - SiO2. // Kluwer Academic Publishers. 1998.- P. 159- 167.
- 60 Сафронова Т.В., Путляев В.И., Кузнецов А.В. Свойства порошка фосфата кальция, синтезированного из ацетата кальция и гидрофосфата натрия. // Стекло и керамика. 2011. № 4. - С.30 - 35.
- 61 Сафронов Т.В., Путляев В.И., Кузнецов А.В. Свойства порошка фосфата кальция, синтезированного из ацетата кальция и гидрофосфата натрия. // Стекло и керамика. 2011. №4. - С.30 - 35.
- 62 Калитина В.И. Физика и химия формирования биоинертных и биоактивных поверхностей на имплантатах. // Физика и химия обработки материалов. 2000. № 5. - С. 28 - 45.
- 63 Баринов С.М. Керамические и композиционные материалы на основе фосфатов кальция для медицины. // Успехи химии. 2010. №79 - С. 15 - 31.

Список ссылок в интернете

64 <http://journals.ioffe.ru/articles/viewPDF/42388> Дата посещения 30.01.2019

65 <http://fizmathim.com/sintez-struktura-i-svoystva-karbonatzameschyonnyh-gidroksiapatitov-dlya-sozdaniya-rezorbiruemyh-biomaterialov> Дата посещения 02.02.2019

66 <https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%91%D0%B8%D0%BE%D1%81%D0%BE%D0%B2%D0%BC%D0%B5%D1%81%D1%82%D0%B8%D0%BC%D0%BE%D1%81%D1%82%D1%8C> Дата посещения 14.02.2019

Протокол анализа Отчета подобия Научным руководителем

Заявляю, что я ознакомился(-ась) с Полным отчетом подобия, который был сгенерирован Системой выявления и предотвращения плагиата в отношении работы:

Автор: Мырзалы А.Ж

Название: СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ СВОЙСТВ ФОСФАТНЫХ БИОСОВМЕСТИМЫХ МАТЕРИАЛОВ

Координатор: Виктория Капралова

Коэффициент подобия 1: 4,8

Коэффициент подобия 2: 0

Тревога: 2

После анализа Отчета подобия констатирую следующее:

- обнаруженные в работе заимствования являются добросовестными и не обладают признаками плагиата. В связи с чем, признаю работу самостоятельной и допускаю ее к защите;
- обнаруженные в работе заимствования не обладают признаками плагиата, но их чрезмерное количество вызывает сомнения в отношении ценности работы по существу и отсутствием самостоятельности ее автора. В связи с чем, работа должна быть вновь отредактирована с целью ограничения заимствований;
- обнаруженные в работе заимствования являются недобросовестными и обладают признаками плагиата, или в ней содержатся преднамеренные искажения текста, указывающие на попытки сокрытия недобросовестных заимствований. В связи с чем, не допускаю работу к защите.

Обоснование:

Работа выполнена самостоятельно, к защите
допускается

6.05.2019

Дата

Кочев —

Подпись Научного руководителя

Протокол анализа Отчета подобия

заведующего кафедрой / начальника структурного подразделения

Заведующий кафедрой / начальник структурного подразделения заявляет, что ознакомился(-ась) с Полным отчетом подобия, который был сгенерирован Системой выявления и предотвращения плагиата в отношении работы:

Автор: Мырзали А.Ж

Название: СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ СВОЙСТВ ФОСФАТНЫХ БИОСОВМЕСТИМЫХ МАТЕРИАЛОВ

Координатор: Виктория Капралова

Коэффициент подобия 1:4,8

Коэффициент подобия 2:0

Тревога:2

После анализа отчета подобия заведующий кафедрой / начальник структурного подразделения констатирует следующее:

- обнаруженные в работе заимствования являются добросовестными и не обладают признаками плагиата. В связи с чем, работа признается самостоятельной и допускается к защите;
- обнаруженные в работе заимствования не обладают признаками плагиата, но их чрезмерное количество вызывает сомнения в отношении ценности работы по существу и отсутствием самостоятельности ее автора. В связи с чем, работа должна быть вновь отредактирована с целью ограничения заимствований;
- обнаруженные в работе заимствования являются недобросовестными и обладают признаками плагиата, или в ней содержатся преднамеренные искажения текста, указывающие на попытки сокрытия недобросовестных заимствований. В связи с чем, работа не допускается к защите.

Обоснование:

..... Коэффициент подобия $K_1 = 4,8 < 50\%$, коэффициент
..... подобия $K_2 = 0$, т.е. свидетельствует об отсутствии
..... влиятельных. Все заимствования являются
..... добросовестными.

..... 6.05.2019

..... 

Дата

Подпись заведующего кафедрой /

начальника структурного подразделения

Окончательное решение в отношении допуска к защите, включая обоснование:

На основании рассмотренных материалов руководителем
и комиссии от тех же подразделений кафедры записки
составлены не соответствуют требованиям и качества
работы допускаются к защите

6.05.2019.



Дата

Подпись заведующего кафедрой /

начальника структурного подразделения