

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский технологический университет «МИСиС»

Чупрунов Константин Олегович

Разработка метода получения наноструктурных сферических порошковых материалов на основе гидроксилapatита с регулируемым фазовым составом и показателями дисперсности

05.16.09 – Материаловедение (металлургия)

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата технических наук

Москва 2020

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы

Области материаловедения, связанные с разработкой и использованием биологически совместимых материалов, активно развиваются, что связано с повышением качества медицинских услуг и увеличением средней продолжительности жизни. В качестве таких биоматериалов широко используются различные металлы, керамика и полимеры, при этом все большее внимание уделяется керамическим материалам на основе гидроксилapatита. Это связано с тем, что гидроксилapatит является одним из основных компонентов костной ткани, что наделяет его высоким уровнем биосовместимости. При этом требования по показателям механических свойств, микроструктуры, фазового состава имплантов постоянно возрастают, создавая необходимость все более и более тонкого управления свойствами используемых для их создания порошковых материалов на основе гидроксилapatита.

Перспективным направлением улучшения характеристик медицинских материалов для имплантов является получение порошков высокочистого стехиометрического гидроксилapatита с высокой долей кристаллической фазы, что не всегда возможно достичь при использовании классических методов синтеза методами мокрой химии. Дополнительным путем улучшения характеристик таких порошковых материалов является придание частицам сферической формы и узкого распределения по размерам. Такие сферические частицы находят всё более широкое применение в различных биомедицинских приложениях, однако, в зависимости от сферы применения, к конечному продукту предъявляются различные требования к размерным характеристикам. Так, для 3D-печати имплантов требуются частицы со средним размером от 5 до 25 мкм, для биорезорбируемых наполнителей для стимулирования регенерации соединительной ткани кожного покрова в терапии ожогов и косметологии – от 20 до 45 мкм, для технологий газотермического напыления оптимален диапазон размеров частиц 40-125 мкм. При этом возможности тонкого управления гранулометрическим составом и формой частиц таких порошковых материалов пока недостаточно реализованы в промышленности.

В этой связи надо отметить, что гидроксилapatит представляет собой типичный керамический материал. Получение многих других широко применяемых в промышленном производстве керамических порошковых материалов, таких как оксиды алюминия, магния, циркония, титана, цинка, также зачастую осуществляется через стадии осаждения из водных растворов. В частности, в производстве огнеупорных и электротехнических материалов для металлургии и машиностроения сферические керамические порошки с

узким распределением по размерам являются наиболее востребованными. Их применение имеет ряд технологических преимуществ по сравнению с традиционными порошками, содержащих частицы традиционной “осколочной” формы, способствуя, в частности, получению более плотной и прочной керамики. Традиционным способом получения порошков с частицами сферичной формы в керамической промышленности являются технологии плазменной сфероидизации частиц порошков неправильной “осколочной” формы, получаемых размолотом массивного материала, что делает такие порошки довольно дорогим и мало востребованным в промышленности продуктом. В связи с этим весьма перспективными представляются направления исследований, связанные с разработкой новых методов управления морфологией и размерами частиц различных видов порошковой оксидной керамики конструкционного и металлургического назначения.

Основным используемым способом получения синтетического гидроксилапатита является синтез при различных условиях из водных растворов, позволяющим осуществлять тонкое управление свойствами получаемых порошковых материалов, и, в том числе, регулировать размеры синтезируемых частиц в диапазоне от нескольких нанометров до десятков микрон. Упомянутые выше параметры порошков гидроксилапатита, включающие средний размер и распределение частиц по размерам, имеют важное значение для их эффективного использования в современных технологиях создания имплантов. В частности, использование порошков гидроксилапатита в технологиях трехмерной печати требует придания частицам сферической формы и диапазона размеров 5-25 мкм. Газотермические методы создания покрытий гидроксилапатита на титановых имплантах подразумевают использование порошков сферической формы диапазонами не менее 40 и не более 125 мкм. Использование их для стимулирования регенерации соединительной ткани требует сферических частиц диапазона размеров 25- 45 мкм. При этом должны соблюдаться требования по высокой степени чистоты материала и как можно более низкой пористости частиц.

К материалам на основе гидроксилапатита обычно предъявляются требования по содержанию примесей, механическим свойствам, биорезорбируемости, способностью к остеоинтеграции. При этом таким важным параметрам порошковых материалов как средний размер частиц, их морфология и распределение по размерам до сих пор уделяется недостаточно внимания. Это связано со сложностью регулирования этих параметров на стадии получения существующими методами.

В связи с этим весьма актуальной представляется разработка нового экономичного способа получения сферических частиц гидроксилапатита, позволяющего точно

регулировать распределение частиц по размерам конечного продукта, а также осуществлять контроль фазового состава, степени кристалличности, пористости частиц.

Таким образом, управление формой и диапазонами распределения частиц гидроксилapatита по размерам позволит существенно расширить спектр их использования в новых биомедицинских технологиях и улучшить характеристики существующих методов создания имплантов.

Цель диссертационной работы

Разработка нового метода получения порошков гидроксилapatита, состоящих из частиц сферической формы с заданными мономодальными распределениями частиц по размерам, основанного на сочетании процессов химического осаждения, гидротермальной обработки и распылительной сушки полученных суспензий.

Достижение поставленной цели требует решения следующих задач:

- Исследовать влияния состава исходных компонентов, условий получения химического осаждения и гидротермальной обработки на фазовый состав и степень кристалличности получаемых продуктов на основе гидроксилapatита;
- На основании полученных данных осуществить расчет необходимых концентраций и среднего размера капель коллоидных систем на основе гидроксилapatита, обеспечивающих получение сферических гидроксилapatита заданных размеров;
- Исследовать влияние параметров проведения процесса распылительной сушки на морфологию и распределение частиц гидроксилapatита по размерам;
- Провести оценку биологической совместимости полученных порошковых материалов на основе гидроксилapatита;
- Осуществить анализ перспектив промышленной реализации разработанного метода и направлений использования однофазных порошков гидроксилapatита, состоящих из сферических частиц с заданными мономодальными распределениями частиц по размерам.

Научная новизна

- Предложена оригинальная методика получения однофазных порошков гидроксилapatита, основанная на сочетании стадий химического осаждения, гидротермальной обработки и распылительной сушки, обеспечивающая получение частиц сферической формы с заданным распределением по размерам;
- Установлен характер влияния состава исходных компонентов и условий синтеза на фазовый состав гидроксилapatита в ходе синтеза с использованием методов химического осаждения и гидротермальной обработки;

- Выявлен характер влияния условий получения порошков гидроксилапатита на их морфологию и распределение частиц по размерам.

Практическая значимость

- Определены оптимальные параметры синтеза методами химического осаждения и гидротермальной обработки суспензий гидроксилапатита, содержащих не менее 99 % масс. стехиометрического гидроксилапатита со степенью кристалличности не менее 95 %.

- Установлены оптимальные параметры получения из суспензий методом распылительной сушки порошков гидроксилапатита, содержащих частицы сферической формы с регулируемыми в диапазоне 5-125 мкм размерами частиц;

- Показана возможность эффективного использования полученных сферических порошков с диапазоном размеров частиц 5-25 мкм для получения имплантов путем смешивания порошков с полимером в экструдере, изготовления композитного стренга и трехмерной печати;

- Проведен анализ рыночных перспектив разработанных порошковых материалов, обосновывающих целесообразность промышленной реализации технологии, основанной на предложенных научно-методических подходах.

Основные положения, выносимые на защиту:

- Результаты определения влияния состава исходных компонентов и условий процесса получения методами химического осаждения и гидротермальной обработки на фазовый состав и степень кристалличности гидроксилапатита;

- Результаты исследований влияния ультразвуковой и термической обработки на физико-химические свойства порошков гидроксилапатита;

- Результаты исследований влияния условий получения методом распылительной сушки на морфологию и распределение частиц гидроксилапатита по размерам;

- Результаты определения оптимальных параметров получения однофазных порошков стехиометрического гидроксилапатита, состоящих из частиц сферической формы с заданными мономодальными распределениями по размерам.

Апробация работы

- Международная научно-практическая конференция «Фундаментальные и прикладные исследования: проблемы и результаты» 15 октября 2018 г. Москва.

- XV-XVI научно-практическая конференция «Технические науки: проблемы и решения» г. Москва. Научно-практическая конференция ученых России и Хорватии 4 – 5 октября 2019, Россия, Москва.

- III Международная научно-практическая конференция «Графен и родственные структуры: синтез, производство и применение), 13-15 ноября 2019 г. Россия г. Тамбов

- Международная конференция огнеупорщиков и металлургов. 16-17 мая 2019 г.
Россия, г. Москва.

Публикации по теме диссертации

По материалам диссертации имеются 17 публикаций (в том числе 7 статей в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК из них 7 WOS и Scopus, 2 тезисов докладов в сборниках трудов конференций, 7 ноу-хау и 2 патента).

Достоверность полученных результатов

Достоверность полученных результатов диссертационной работы основана на использовании современного прецизионного оборудования, аттестованных методиках исследования, взаимодополняющих методов анализа и статистической обработки результатов исследований.

Личный вклад автора

В диссертации представлены результаты теоретических и экспериментальных исследований, выполненных непосредственно автором диссертации на кафедре Функциональных наносистем и высокотемпературных материалов НИТУ МИСиС. Личный вклад автора в представленную работу состоит в формулировании целей и задач исследования; разработке комбинированной методики синтеза гидроксилапатита методом химического осаждения с последующей гидротермальной обработкой, определении влияния параметров синтеза на характеристики получаемого материала, разработке условий ультразвукового диспергирования суспензий гидроксилапатита для последующей грануляции методом распылительной сушки, исследовании влияния условий проведения процесса распылительной сушки на характеристики получаемых порошков. Автором сформулированы выводы по проведенной работе.

Структура и объем работы

Диссертационная работа состоит из введения, 5 глав, выводов и списка литературы из 134 источника. Работа изложена на 137 страницах, содержит 64 рисунка, 19 таблиц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении показана актуальность темы диссертации, определены цели и задачи работы, показана ее научная новизна и практическая значимость.

В **первой главе** представлены общие сведения о свойствах гидроксилапатитов и трикальцийфосфатов – химический состав, химические свойства, физические свойства и механические свойства. Рассмотрены различные методы синтеза гидроксилапатита - золь-гель, химическое осаждение, гидротермальный синтез, механохимический синтез, плазменный синтез, метод лазерной абляции, метод твердофазного синтеза. Отмечено, что к числу перспективных областей применений порошков гидроксилапатита относятся

использование в качестве заполнителей костной ткани, материала для создания биосовместимых покрытий и изготовление имплантов методами 3D- печати. Все три области использования требуют заданных характеристик порошков по фазовому составу, распределений частиц по размерам и морфологии. Функциональные свойства материалов на основе гидроксилапатита во-многом определяются такими его характеристиками, как фазовый состав, стехиометричность, кристалличность, состав и количество присутствующих примесных ионов, средний размер и распределение частиц по размерам, удельная поверхность, пористость и морфология частиц материала. При этом характеристики порошков гидроксилапатита возможно контролировать путём выбора метода получения. Для ряда применений существуют оптимальные диапазоны размеров частиц, обеспечивающие наиболее эффективное использование порошковых материалов.

Сделан вывод, что синтезировать порошковые материалы на основе гидроксилапатита возможно различными методами, однако, среди этих методов наиболее эффективными с точки зрения возможностей управления составом и структурой синтезируемых наночастиц являются методы химического осаждения и гидротермального синтеза, позволяющие добиться получения суспензий наночастиц гидроксилапатита заданными характеристиками фазового состава. Основным направлением повышения эффективности использования порошков гидроксилапатита в биомедицинских приложениях является управление их морфологией и размерами, а именно, придание частицам сферической формы и возможность контроля распределения частиц в интервале от 5 до 125 мкм, в связи с этим перспективной и нужной задачей является разработка соответствующий методик получения порошков гидроксилапатита заданного состава, морфологии и распределением частиц по размерам.

На основании обзора литературных данных для получения наноструктурных сферических порошков гидроксиапатита была выбрана методика осаждения из раствора, включающая гидротермальную обработку полученного раствора с целью регулирования фазового состава гидроксилапатита. В качестве метода получения сферических гранул из суспензии предложено использовать метод распылительной сушки, который до сих пор не получил промышленной реализации в промышленных технологиях получения порошковых керамических материалов.

Во **второй главе** приведено описание исходных реактивов, материалов и объектов и методов исследования.

Объектами исследования в приведенной работе являлись порошки гидроксилапатита, смеси гидроксилапатит-трикальцийфосфат, суспензии наночастиц

гидроксилапатита и сферические частицы гидроксилапатита с различным дисперсным составом 5 – 25 мкм, 25 – 45 мкм и 40 – 125 мкм.

Исследуемые материалы были получены с использованием следующих химических реактивов: нитрат кальция 4-водный $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (ЧДА), диаммоний гидрофосфат $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ (Ч), аммоний дигидрофосфат $\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$ (Ч), гидроксид аммония NH_4OH (Ч), гидроксид кальция $\text{Ca}(\text{OH})_2$ (ЧДА), ортофосфорная кислота 85 % H_3PO_4 (ХЧ) и дистиллированная вода.

Получение коллоидных систем на основе наночастиц гидроксилапатита осуществляли методом химического осаждения с последующей гидротермальной обработкой. В ходе работы в качестве исходных для синтеза рассматривалось использование нескольких систем прекурсоров – 1) $\text{Ca}(\text{OH})_2 - \text{H}_3\text{PO}_4$; 2) $\text{Ca}(\text{OH})_2 - \text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$; 3) $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 - (\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4 - \text{NH}_4\text{OH}$. После синтеза проводилась обработка полученного коллоида гидроксилапатита в автоклаве при температуре 250 °С и давлении 150 атм в течение 24 часов. После гидротермальной обработки проводилась отмывка образцов гидроксилапатита дистиллированной водой до значения $\text{pH} = 7$, и вакуумная фильтрация полученного осадка с последующей сушкой в сушильном шкафу при температуре 90 °С в течение 12 часов.

Химическое осаждение проводили на установке, состоящей из реактора, термостата Lauda E 300, pH метра Mettler Toledo MP 230, управляющего компьютера, верхнеприводной мешалки Heidolph RZR 2051 и двух перистальтических насосов Heidolph Pumpdrive 5201. По результатам рентгенофазового анализа образцов, полученных в трех системах прекурсоров $\text{Ca}(\text{OH})_2 - \text{H}_3\text{PO}_4$, $\text{Ca}(\text{OH})_2 - \text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$ и $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 - (\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4 - \text{NH}_4\text{OH}$ установлено, что фаза стехиометрического гидроксилапатита $(\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2)$ была обнаружена в максимальной концентрации образце, синтезированном из системы прекурсоров $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 - (\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4 - \text{NH}_4\text{OH}$, в связи с чем было принято решение отказаться от синтеза гидроксилапатита из других прекурсоров.

Далее проводилось исследование влияния pH среды в процессе синтеза гидроксилапатита комбинированным методом химического осаждения и гидротермального синтеза на характеристики образцов гидроксилапатита. Синтез проводился при трех различных значениях $\text{pH} = 7, 9, 11$ по реакции:



Также проводилось исследование влияния ультразвуковой обработки на показатели дисперсности и фазовый состав коллоидных систем на основе наночастиц

гидроксилapatита. Ультразвуковая обработка проводилась на установке Heilsher UIP 1000 HD с рабочей частотой 22 кГц и мощностью 1000 Вт, продолжительность обработки составляла 5 и 10 минут. Концентрация суспензий составляла 2 и 5 % по массе. Затем полученные суспензии высушивались в сушильном шкафу при температуре 90 °С и перемалывались в ножевой мельнице.

Следующим этапом работ являлось получение сферических порошковых материалов с использованием распылительной сушки. Суспензии наночастиц гидроксилapatита для распыления подготавливали путем ультразвукового диспергирования порошка гидроксилapatита в дистиллированной воде с рабочей частотой 22 кГц и мощностью 1000 Вт. Концентрации гидроксилapatита в воде составляла от 5 до 20 % масс.

Получение сферических частиц порошков заданного гранулометрического состава 2 – 25 мкм, 25 – 45 и 40 – 125 мкм проводили на установках Buchi Mini Spray Dryer B-290 с пневматическим соплом и ультразвуковым распылителем Ultrasonic Package.

Полученные образцы суспензий наночастиц гидроксилapatита и сферических порошков гидроксилapatита исследовались современными методами физикохимического анализа. Структурные параметры частиц анализировались методами сканирующей электронной микроскопии на приборе Tescan Vega 3 EasyProbe (Czech Republic). Элементный и фазовый составы образцов анализировались рентгенофазовым методом на приборе «Научприбор» Дифрей 401 (CrK α -излучение, 2,2909 Å), спектральными методами анализа ИК-Фурье и Рамановской спектроскопии Thermo Scientific Nicolet 360 (USA) и Thermo Scientific Raman Microscope DXR (USA), термогравиметрическим методом на приборе Thermal Scientific Instruments SDT Q600 (USA). Пористость, средний размер частиц и распределение частиц по размерам анализировались методом низкотемпературной адсорбции азота Quantachrome Instruments NOVA 1200e (USA), методом лазерной дифракции Fritsch Analysette 22 (Germany) и методом сканирующей электронной микроскопии.

В **третьей главе** представлены результаты анализа влияния параметров синтеза методом химического осаждения и гидротермального синтеза, таких как, выбор системы прекурсоров, влияние pH среды, длительность гидротермального синтеза, ультразвуковая обработка, на фазовый состав, дисперсность, морфологию и степень кристалличности гидроксилapatита.

Для синтеза гидроксилapatита рассматривались три системы прекурсоров $\text{Ca}(\text{OH})_2$ – H_3PO_4 – образец 1.1; $\text{Ca}(\text{OH})_2$ – $\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$, образец – 1.2; $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$ – $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ – NH_4OH , образец 1.3, которые были выбраны на основе анализа литературных данных.

Осаждение образцов приводили при комнатной температуре с использованием 10 % масс. растворов при pH=7.

Анализ методами ИК-Фурье спектроскопии и рамановской спектроскопии образцов гидроксилапатита, полученных из различных прекурсоров, подтвердили присутствие в образцах функциональных групп, соответствующих фазовому составу, определенному рентгенофазовым методом (Таблица 1).

Таблица 1 – Фазовый состав образцов гидроксилапатита, синтезированных из разных систем прекурсоров

Образец	Система прекурсоров	Фазовый состав	Соотношение фаз
1.1	$\text{Ca}(\text{OH})_2 - \text{H}_3\text{PO}_4$	$\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$	100
1.2	$\text{Ca}(\text{OH})_2 - \text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$	$\text{CaHPO}_4, \text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$	72/28
1.3	$\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 - (\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4 - \text{NH}_4\text{OH}$	$\text{Ca}(\text{OH})_2, \text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$	17/83

Полученные результаты исследований фазового состава образцов показали, что система прекурсоров $\text{Ca}(\text{OH})_2 - \text{H}_3\text{PO}_4$, приводит к формированию однофазного образца состоящего из фазы $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$. При использовании в качестве системы прекурсоров $\text{Ca}(\text{OH})_2 - \text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$ в образце формируются две фазы гидрофосфаткальция (CaHPO_4) и гидроксилапатит ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$), при этом содержание фазы гидроксилапатита составляет менее 30 % по массе. Использование системы прекурсоров $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 - (\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4 - \text{NH}_4\text{OH}$ приводит к образованию двух фаз гидроксила кальция ($\text{Ca}(\text{OH})_2$) и гидроксилапатита ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$). При этом количество фазы гидроксилапатита составляет более 80 % масс, в связи с чем было принято решение далее работать с системой прекурсоров $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 - (\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4 - \text{NH}_4\text{OH}$.

Анализ влияния уровня pH в диапазоне 7-11 проводился с целью определения оптимального значения для синтеза гидроксилапатита с высокой степенью кристалличности. По результатам количественного рентгенофазового анализа было установлено, что образец, полученный при pH=7, представляет собой двухфазный образец, состоящий из фаз гидроксида кальция $\text{Ca}(\text{OH})_2$ и гидроксилапатита $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$. Соотношение фаз составило 17 % $\text{Ca}(\text{OH})_2$ и 83 % $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$. Образец, полученный при pH=9, также являлся двухфазным и состоял из фаз гидрофосфата кальция CaHPO_4 и гидроксилапатита $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$. Соотношение фаз составило 5 % CaHPO_4 и 95 % $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$. Образец, полученный при pH=11, представлял собой практически однофазный образец, состоящий из фазы гидроксилапатита.

Анализ полученных спектров методом ИК-спектроскопии позволил подтвердить данные рентгеновской дифракции. Полученные спектры представлены на рис.3. На ИК-

спектре образца при pH=7 имеется 4 основных линии 890, 960, 1020 и 1095 см^{-1} . Линия 960 отвечает валентным колебаниям фосфатных групп (PO_4^{3-}), линии 1020 и 1095 см^{-1} как правило относят к деформационным колебаниям PO_4^{3-} . Широкая полоса 887 см^{-1} на спектре образца, полученного при pH=7 имеет небольшую относительную интенсивность. Данную полосу как правило относят к внеплоскостным колебаниям групп CO_3^{2-} . На спектре образца 1.3 также дополнительно имеются линии около 1340 1400 см^{-1} , которые тоже относят к колебаниям карбонатных групп (CO_3^{2-}). Что в свою очередь указывает на значительное содержание карбонатов в данном образце.

На ИК-спектрах образцов, полученных при pH=9 и pH=11, имеется 4 основных линии 890, 960, 1020 и 1095 см^{-1} . Линия 960 отвечает валентным колебаниям фосфатных групп (PO_4^{3-}), линии 1020 и 1095 см^{-1} относятся к деформационным колебаниям PO_4^{3-} .

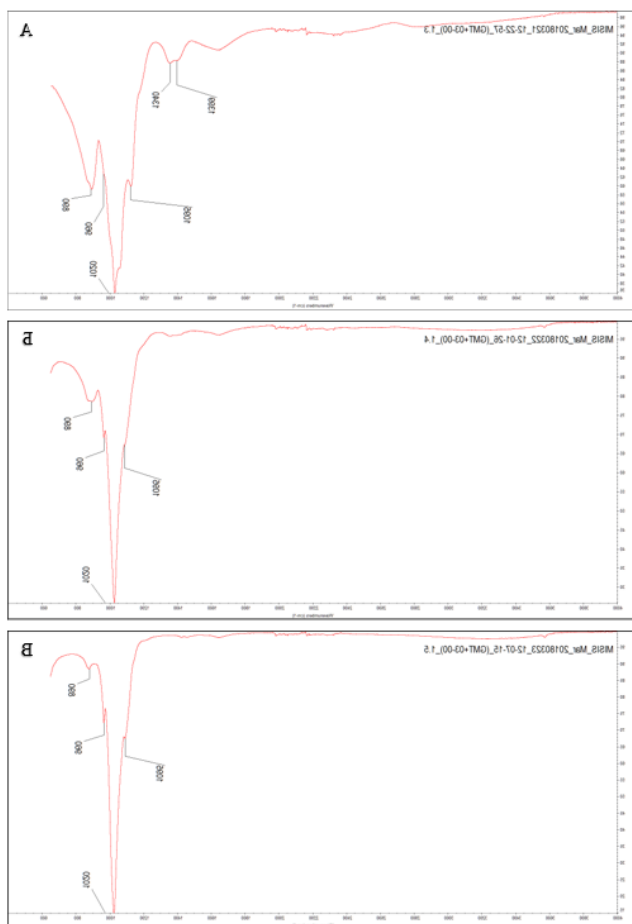


Рисунок 3 – ИК-Фурье спектры образцов гидроксилапатита, полученные при а) pH=7 б) pH=9, в) pH=11.

Результаты фазового анализа образцов гидроксилапатита, полученных при различных pH, представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Фазовый состав образцов нанопорошков гидроксилапатита синтезированных при разных значениях pH

Образец	Система прекурсоров	pH	Фазовый состав	Соотношение фаз, %
1.3	$\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 - (\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4 - \text{NH}_4\text{OH}$	7	$\text{Ca}(\text{OH})_2$, $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$	17/83
1.4	$\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 - (\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4 - \text{NH}_4\text{OH}$	9	CaHPO_4 , $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$	5/95
1.5	$\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 - (\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4 - \text{NH}_4\text{OH}$	11	$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$	100

Проведенный методами рентгеновской дифракции, ИК-Фурье и рамановской спектроскопии позволили определить, что оптимальным значением pH для получения однофазного гидроксилапатита является pH=11.

Следующим этапом работ являлось изучение влияния продолжительности гидротермальной обработки на фазовый состав образцов гидроксилапатита. Целью исследования, помимо фазового состава, являлся анализ влияния продолжительности обработки на степень кристалличности образцов, которая является ключевых характеристик гидроксилапатита. Исследование влияния длительности гидротермального цикла синтеза на фазовый состав гидроксилапатита проводили при температурах 250 °C и давлении 150 атм. Длительность гидротермального синтеза в автоклаве составляла 12, 24, 36 и 48 часов.

Результаты количественного фазового анализа образцов гидроксилапатита, синтезированных при различной длительности гидротермальной обработки представлены в таблице 3. Все образцы представляют собой однофазные образцы, состоящие из одной фазы, фазы гидроксилапатита. При этом при повышении времени обработки возрастает степень кристалличности образцов с 0,68 при 12 ч до 0,98 при 48 ч.

Таблица 3 – Результаты анализа фазового состава образцов гидроксилапатита, синтезированных при различной продолжительности гидротермальной обработки

Образец	Длительность гидротермальной обработки, ч	Фаза	Степень кристалличности
2.1	12	$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$	0,68
2.2	24	$\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3(\text{OH})$	0,95
2.3	36	$\text{Ca}_5\text{H}_2\text{O}_{13}\text{P}_3$	0,96
2.4	48	$\text{Ca}_5\text{HO}_{13}\text{P}_3$	0,98

Результаты анализа фазового состава образцов гидроксилapatита, полученных при различном времени гидротермальной обработки, показали, для получения гидроксилapatита с долей кристаллического гидроксилapatита более 95 % достаточное время обработки составляет 24 ч или более, дальнейшее увеличение длительности гидротермальной обработки с 24 до 48 часов приводит к незначительному увеличению доли кристаллической фазы.

В ходе работы был проведен анализ возможности управления показателями дисперсности частиц гидроксилapatита в суспензии с использованием ультразвуковой кавитации после проведения гидротермальной обработки. Исследование влияния ультразвуковой кавитации проводилось с использованием ультразвукового гомогенизатора Hielscher с рабочей частотой 22 кГц и мощностью генератора 1000 Вт. После проведения химического осаждения и гидротермальной обработки полученный материал использовался для получения 15 % по масс. суспензии гидроксилapatита в воде. Полученная суспензия объемом 150 мл обрабатывалась ультразвуком продолжительностью 0, 5 и 10 мин, после чего были проведены исследования фазового состава, которые показали, что обработка ультразвуком не приводит к изменению фазового состава и степени кристалличности коллоидов наночастиц после гидротермальной обработки, что позволяет использовать ее для подготовки суспензий к получению сферических порошков.

Таким образом, результаты исследований, представленные в третьей главе, позволили установить оптимальные условия синтеза суспензий гидроксилapatита заданного фазового состава и степени кристалличности, необходимые для эффективного проведения процесса распылительной сушки суспензий с получением сферических частиц с заданными морфологией и диапазоном размеров.

В **четвертой главе** представлены результаты исследований по анализу влияния условий проведения процесса и выбора оптимальных параметров получения из суспензий гидроксилapatита методом распылительной сушки порошков, состоящих из сферических частиц со средними размерами от 5 до 125 мкм.

Поскольку размер частиц гидроксилapatита определяется размером исходных капель суспензии гидроксилapatита в ходе работы был осуществлен теоретический расчет взаимосвязи между размером капель и размером образующихся из них частиц. Задачей этого расчета являлся выбор оптимального способа распыления суспензии (пневматического или ультразвукового) и выбор оптимальных режимов распыления.

На рисунке 4 представлена схема, использованная для расчета диаметра капли суспензии, необходимой для получения гранул заданной дисперсности.

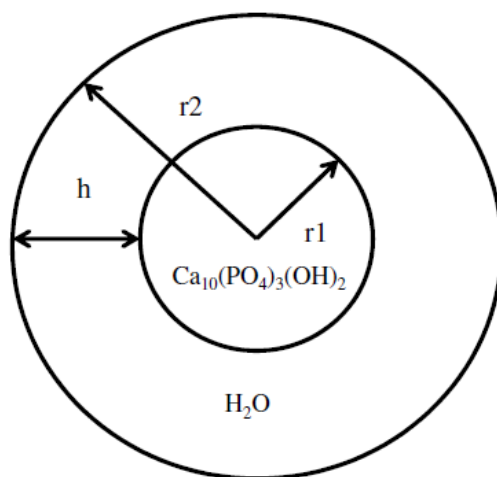


Рисунок 4 – Схема расчета диаметра размера частиц гидроксилапатита после проведения распылительной сушки

В результат были получены следующие выражения, позволяющие оценить зависимость диаметра капель суспензии, необходимых для получения гранул гидроксилапатита с заданным гранулометрическим составом 5 – 25 мкм, 25 – 45 мкм и 40 – 125 мкм.

$$d_d = d_g \left(\frac{\rho_g}{W \rho_d} \right)^{\frac{1}{3}}$$

$$\rho_d = W \rho_g + (1 - W) \rho_w$$

Где, d_g - диаметр гранул гидроксилапатита; V_g - объем гранулы; m_g - масса гранулы; ρ_g - плотность гидроксилапатита; W - массовая доля суспензии гидроксилапатита; m_d - масса капли суспензии; V_d - объем капли суспензии; ρ_d - плотность суспензии; d_d - диаметр капли суспензии

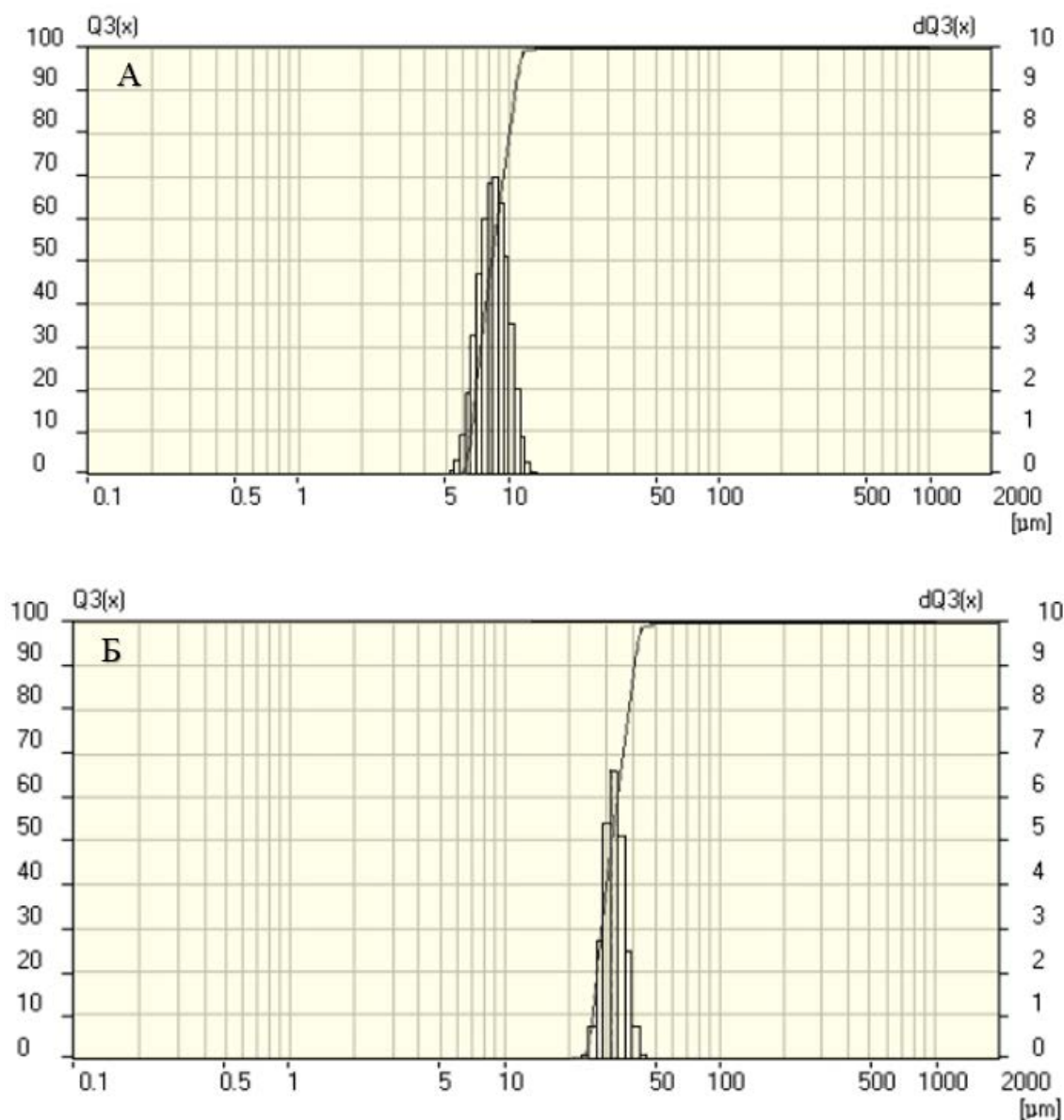
В процессе отработки параметров получения сферических порошков гидроксилапатита методом распылительной сушки изменили меняли следующие параметры:

- температура на газовом входе в интервале 180 – 220 °С,
- скорость подачи суспензии в интервале, мл/мин в интервале 5 – 35 мл/мин,
- мощность ультразвукового сопла, Вт в интервале 5 – 20 Вт,
- расход воздуха, л/ч в интервале 130 – 600 л/ч,
- концентрация исходной суспензии гидроксилапатита, % в интервале 5 – 20 % масс.

На основании анализа данных распределения частиц по размерам и исследования морфологии частиц методом электронной микроскопии были выбраны оптимальные режимы получения частиц заданных диапазонов.

В ходе подбора оптимальных параметров распыления была выявлена существенная зависимость структурных параметров гранул от диаметра внутренней части сопла и, соответственно, вводимой при распылении в поток суспензии гидроксиапатита удельной мощности. Оптимальной температурой сопла являлась 220 °С, давление воздуха 5 бар. Оптимальная скорость подачи суспензии составляла 15 мл/мин. Концентрация суспензии исходного гидроксиапатита составляла 5 до 17 % масс. Полученные гранулы подвергали термообработке при температуре 1200 °С.

Разработанные режимы получения были использованы для получения опытно-промышленных партий порошков (серия НАРГ) силами партнера проекта ООО “Минерал” (г.Александров Московской области). Гранулометрический состав порошков различных фракций 5 – 25 мкм, 25 – 45 мкм и 40 – 125 мкм (соответственно НАРГ-5-25, НАРГ-25-45 и НАРГ-40-125) представлен на рисунке 4. На рисунке 5 представлены микрофотографии образцов НАРГ-5-25, НАРГ-25-45, НАРГ-40-125.



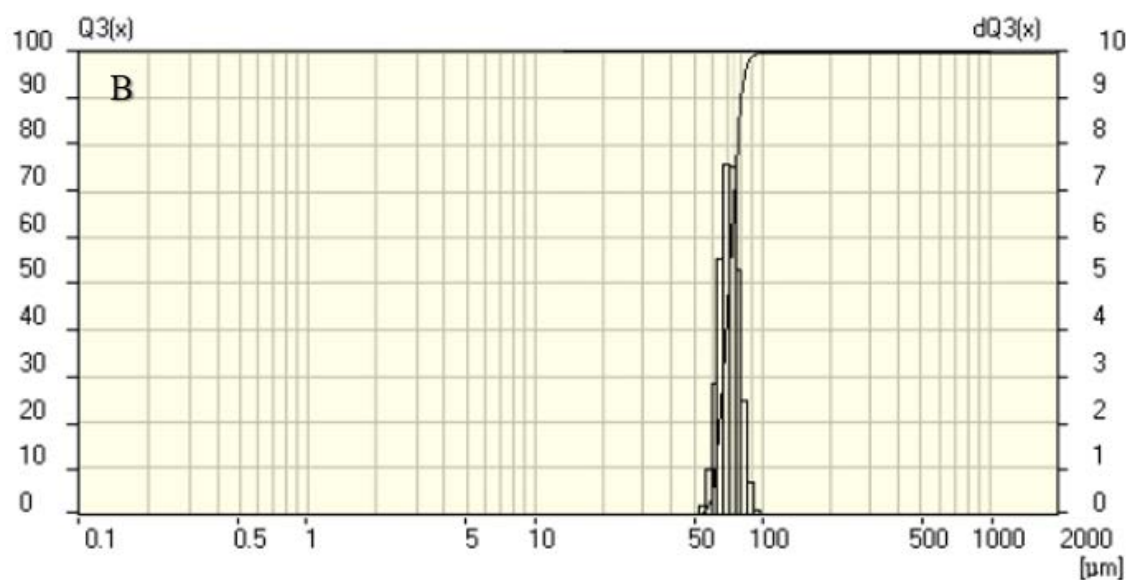


Рисунок 6 - Гранулометрический состав сферических порошков гидроксилапатита
а) HAPG-5-25, б) HAPG-25-45, в) HAPG-40-125

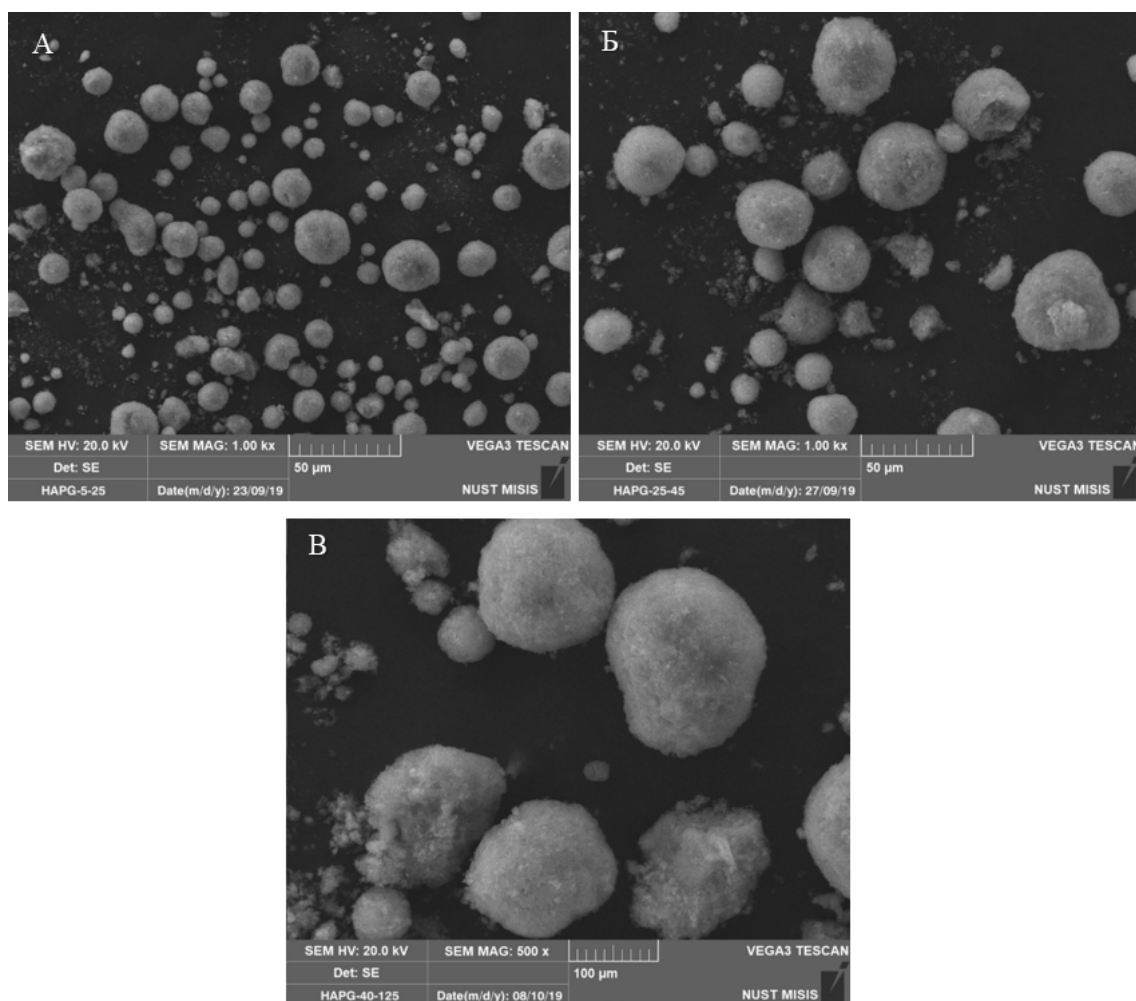


Рисунок 7 – СЭМ микрофотографии сферических порошков гидроксилапатита
а) HAPG-5-25, б) HAPG-25-45, в) HAPG-40-125

В ходе работы проведены исследования оценки показателей биосовместимости полученных сферических порошков гидроксилапатита с размерами частиц 5-25 мкм. Полученные результаты показали, что исследуемый образец гидроксилапатита не оказал токсического действия на используемый тест-объект в среде физиологического раствора независимо от времени контакта клеток с материалом. Полученные данные подтверждают безопасность исследуемого материала, а отсутствие токсического эффекта по отношению к тест-объектам позволяет отнести образцы гидроксилапатита, предназначенные для разработки биосовместимых керамических порошковых материалов, к веществам с классом опасности не выше 4-го.

Таким образом, разработанные порошки гидроксилапатита пригодны для использования в различных биомедицинских приложениях, таких как препараты для стимуляции регенерации соединительной ткани кожных покровов, технологии изготовления имплантов методом 3D печати, газотермические методы создания покрытий на металлических имплантах. В рамках данной работы были проведены эксперименты по подбору параметров процесса получения прототипов биомедицинских изделий на основе гранулированных сферических порошков гидроксилапатита методом 3D-печати. Сферичность частиц в данном случае позволяет добиться равномерного распределения гидроксилапатита по объему полимерного композита (заготовки импланта). Одним из наиболее распространённых методов печати является экструзионный, и он весьма чувствителен к структуре и морфологии наполнителя. Основными проблемами использования керамических частиц в экструзионной печати является закупоривание сопла. Это связано, как правило, с неоднородностью гранулометрического состава керамики, а также со сложностью гомогенизации печатающего наполнителя и пластификатора. Разработанная технология грануляции гидроксилапатита позволила решить вопрос с неоднородностью распределения и морфологии частиц, что обеспечило возможности получения качественных биомедицинских изделий на основе гидроксилапатита методами аддитивной печати.

В **пятой главе** представлены результаты анализа перспектив практического применения полученных сферических порошков гидроксилапатита, а также предложенных научно-методических подходов.

Сфероизированные порошки гидроксилапатита с частицами сферической формы являются весьма перспективным материалом для использования в биомедицинских приложениях и основным ограничением их более широкого использования является высокая стоимость. Одним из важных направлений использования гидроксилапатита является косметология и терапия ожогов. В частности, в косметологии возможна замена

препарата “ботокс” на микронные порошки гидроксилапатита с заданным фазовым составом и показателями дисперсности, в этой связи весьма перспективны порошки гидроксилапатита в диапазоне размеров от 25 до 40 мкм. Порошковые материалы диапазона размером 5-25 мкм перспективны для использования в аддитивных технологиях. Порошковые гидроксилапатит с размерами частиц в диапазоне 45-125 мкм перспективен для нанесения покрытий на поверхность металлических имплантов с целью повышению биосовместимости имплантов.

В отличие от лучших зарубежных аналогов, предложенные в основу научно-методические решения, основанные на сочетании метода гидротермального синтеза гидроксиапатита с последующей его сфероидизацией методом распылительной сушки, характеризуются возможностью тонкого управления фазовым и дисперсным составами порошков и высокой производительностью, что открывает возможности создания высокоэффективной технологии производства отечественных материалов.

Промышленная реализация предложенных научно-технических подходов будет способствовать импортозамещению и расширению сферы использования инновационных методов создания биомедицинских препаратов и имплантов на основе гидроксилапатита. Разработанные материалы и технология в перспективе обеспечивает возможность производителю успешного вывода на отечественный рынок, а в перспективе и мировой, нового конкурентноспособного продукта - сферических гранул высокочистого гидроксилапатита. Основным их конкурентным преимуществом будет являться востребованность в новых областях применения за счет обеспечения сочетания требуемых характеристик – фазового состава, распределения по размерам, пористости.

Представленные в рамках данной работы, выполненной в рамках Соглашения с Минобрнауки РФ №14.578.21.0168 от 26.09.2017 г., научно-методические подходы и технические решения легли в основу проекта создания опытно-промышленного производства сферических порошков гидроксилапатита, осуществленного ООО «Минерал» (г.Александров Московской области).

Выводы

- Предложена оригинальная методика получения порошков гидроксилапатита, основанная на сочетании химического осаждения, гидротермальной обработки и распылительной сушки полученных суспензий, обеспечивающая получение сферических частиц с заданным фазовым составом и распределением по размерам;

- Проведены исследования влияния состава исходных компонентов, условий получения химического осаждения и гидротермальной обработки на фазовый состав и степень кристалличности получаемых продуктов на основе гидроксилапатита,

установлены параметры, обеспечивающие содержание в получаемых материалах стехиометрического гидроксилапатита менее 99 % масс. и степень кристалличности не менее 95 %;

- Проведен расчет необходимых концентраций и среднего размера капель коллоидных систем на основе гидроксилапатита, обеспечивающих получение сферических гидроксилапатита заданных размеров в диапазоне от 5 до 125 мкм;

- Исследовано влияние параметров проведения процесса распылительной сушки на морфологию и распределение частиц гидроксилапатита по размерам, определены параметры получения порошков, содержащих частицы сферической формы с мономодальными распределениями по размерам в диапазонах 5 – 25 мкм, 25 – 45 мкм и 40 – 125 мкм;

- Проведена оценка биологической совместимости полученных порошковых материалов на основе гидроксилапатита, показавшая возможность их применения в биомедицинских приложениях;

- Проведен анализ перспектив промышленной реализации разработанного метода и направлений использования однофазных порошков гидроксилапатита, состоящих из сферических частиц с заданными мономодальными распределениями частиц по размерам.

Список публикаций:

1 Юдин А.Г., Лысов Д.В., **Чупрунов К.О.**, Лейбо Д.В., Колесников Е.А., Кузнецов Д.В., Ильиных И.А. (2020). Влияние ультразвуковой обработки на фазовый состав гидроксилапатита, синтезированного с использованием гидротермальной методики. *Новые огнеупоры*, (10), 48-53. (BAK)

Yudin, A. G., Lysov, D. V., **Chuprunov, K. O.**, Leibo, D. V., Kolesnikov, E. A., Kuznetsov, D. V., & Il'inykh, I. A. (2020). Effect of Ultrasonication on the Phase Composition of Hydroxyapatite Synthesized using a Hydrothermal Method. *Refractories and Industrial Ceramics*, 1-5. (Scopus, WOS)

2 Захарова О.В., Васюкова И.А., Гусев А.А., **Чупрунов К.О.**, Юдин А.Г., Кузнецов Д.В. (2020). Оценка гемосовместимости наноструктурированных сфер гидроксиапатита различного размера. *Российские нанотехнологии*, 14(7-8), 100-105. (BAK)

Zakharova, O. V., Vasyukova, I. A., Gusev, A. A., **Chuprunov, K. O.**, Yudin, A. G., & Kuznetsov, D. V. (2019). Assessment of Hemocompatibility of Nanostructured Hydroxyapatite Spheres of Various Sizes. *Nanotechnologies in Russia*, 14, 405-409. (Scopus, WOS)

3 **Chuprunov K.**, Kolesnikov E., Ilinykh I., Yudin A., Leybo D., & Karunakaran G. (2018). The ultrasound effect on the morphological properties of hydroxyapatite. In *MATEC Web of Conferences* (Vol. 243, p. 00012). (BAK, Scopus)

4 Yudin A., Ilinykh I., **Chuprunov K.**, Kolesnikov E., Kuznetsov D., Leybo D., & Godymchuk A. (2019, January). Microwave treatment and pH influence on hydroxyapatite morphology and structure. In *Journal of Physics: Conference Series* (Vol. 1145, No. 1, p. 012003). (BAK, Scopus)

5 **Chuprunov K.**, Yudin A., Lysov D., Kolesnikov E., Kuznetsov D., Leybo D., ... & Godymchuk A. (2020, January). The pH Level Influence on Hydroxyapatite Phase Composition Synthesized with Hydrothermal Method. In *IOP Conference Series: Materials Science and Engineering* (Vol. 731, No. 1, p. 012023). (Scopus)

6 **Chuprunov K.**, Yudin A., Leybo D., Lysov D., Kolesnikov E., Kuznetsov D., ... & Mandal, A. R. (2020, January). The Hydrothermal Synthesis Duration Influence on Calcium Phosphate and Hydroxyapatite Phase Composition. In *IOP Conference Series: Materials Science and Engineering* (Vol. 731, No. 1, p. 012024). (Scopus)

7 Zakharova O., Gusev A., **Chuprunov K.**, Yudin A., & Kuznetsov D. (2020, January). Cytotoxic Effects of Granulated Hydroxyapatite with Various Particle Size Distribution. In *IOP Conference Series: Materials Science and Engineering* (Vol. 731, No. 1, p. 012020). (Scopus)

8. Рожин П. И., **Чупрунов К. О.**, Юдин А. Г. Влияние параметров исходной суспензии и распылительной сушилки на размер и форму гранул //Сборник научных материалов Всероссийской с международным участием Школы-семинара по структурной макрокинетике для молодых ученых имени академика АГ Мержанова. – 2019. – №. 17. (BAK)

9. **Чупрунов, К. О.**, Юдин, А. Г., Лейбо, Д. В. и Кузнецов, Д. В. (2020). Способ получения сферического гидроксилапатита с регулируемым гранулометрическим составом. Патент № RU 2717064 C1.

10. Фролов Г.А., Лейбо Д.В., Сенатова С.И., Кондаков С.Э., Кузнецов Д.В., Колесников Е.А., **Чупрунов К.О.**, Гусев А.А. (2018) Адгезионная коллоидная взвесь. Патент № RU 2671193 C2.

11. Ильиных И.А., Лейбо Д.В., Юдин А.Г., **Чупрунов К.О.**, Кузнецов Д.В. (2018) Способ получения однофазного порошка гидроксилапатита с высокой степенью кристалличности. Ноу-хау № 04-217-2018 ОИС от 19.04.2018

12. Ильиных И.А., Лейбо Д.В., Юдин А.Г., **Чупрунов К.О.**, Кузнецов Д.В. (2019) Способ получения сферических гранул гидроксилапатита с контролируемыми размерными характеристиками. Ноу-хау № 01-217-2019 ОИС от 29.01.2019 г.

13. **Чупрунов К.О.**, Юдин А.Г., Рожин П.И., Лейбо Д.В., Колесников Е.А., Кузнецов Д.В. (2019) Способ получения устойчивых коллоидов гидроксилапатита. Ноу-хау №26-217-2019 ОИС от 26.12.2019

14. **Чупрунов К.О.**, Юдин А.Г., Рожин П.И., Лейбо Д.В., Колесников Е.А., Кузнецов Д.В. (2019) Способ распределения по гранулометрическому составу сферических частиц гидроксилпатита в процессе распылительной сушки. Ноу-хау №24-217-2019 ОИС от 26.12.2019

15. **Чупрунов К.О.**, Юдин А.Г., Рожин П.И., Лейбо Д.В., Колесников Е.А., Кузнецов Д.В. (2019) Способ синтеза особо чистого стехиометрического гидроксилпатита. Ноу-хау №25-217-2019 ОИС от 26.12.2019 г.

16. Лёвина В.В., Михайлов И.Ю., Колесников Е.А., **Чупрунов К.О.**, Ильиных И.А., Лейбо Д.В., Кузнецов Д.В. (2016). Метод получения стабильных высокодисперсных аэрозольных систем заданного состава. Ноу-хау №83-217-2016 ОИС от 30.12.2016 г.

17. Лёвина В.В., Михайлов И.Ю., Колесников Е.А., **Чупрунов К.О.**, Ильиных И.А., Лейбо Д.В., Кузнецов Д.В. (2016) Способ определения кинетических параметров процесса коагуляции аэрозольных систем. Ноу-хау 84-217-2016 ОИС от 30.12.2016 г.