

МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
имени М.В. ЛОМОНОСОВА

На правах рукописи

Орлов Николай Константинович

**Керамика на основе смешанных фосфатов кальция-калия-
натрия как материал для создания резорбируемых импланта-
тов**

02.00.21 – ХИМИЯ ТВЕРДОГО ТЕЛА

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Москва - 2021

Работа выполнена в лаборатории неорганического материаловедения кафедры неорганической химии химического факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования “Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова”

Научный руководитель

*Путляев Валерий Иванович
Кандидат химических наук*

Официальные оппоненты

*Успенская Ирина Александровна
Доктор химических наук, доцент
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования “Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова”
сотрудник лаборатории химической термодинамики
кафедры физической химии Химического факультета*

*Гавричев Константин Сергеевич
Доктор химических наук
Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова Российской академии наук, заведующий лабораторией термического анализа и калориметрии, главный научный сотрудник*

*Фадеева Инна Вилоровна
Кандидат химических наук
Федеральное государственное бюджетное учреждение науки “Институт металлургии и материаловедения имени А.А. Байкова РАН”, ведущий научный сотрудник.*

Защита диссертации состоится «17» декабря 2021 г. в 17:00 на заседании диссертационного совета МГУ.02.09 Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова по адресу: г. Москва, ул. Ленинские горы д.1, стр. 3, Химический факультет, ауд. 337.

E-mail: nicolasorlov174@gmail.com (Орлов Н.К, соискатель), ea_er@mail.ru (Еремина Е.А., ученый секретарь диссертационного совета МГУ.02.09)

С диссертацией можно ознакомиться в отделе диссертаций научной библиотеки МГУ имени М.В. Ломоносова (Ломоносовский просп., д. 27) и на сайте ИАС «ИСТИНА»: <https://istina.msu.ru/dissertations/392937367>

Автореферат разослан «15» ноября 2021 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
кандидат химических наук

Е.А. Еремина

Общая характеристика работы

Актуальность. В настоящее время значительное число исследований направлено на создание новых неорганических материалов для замещения поврежденной костной ткани. Если еще полвека назад в качестве решения рассматривали только биоинертные материалы – прочные, но неспособные со временем заместиться естественной костью, то сейчас подход кардинально поменялся. Улучшение качества жизни диктует необходимость создания материалов, имплантаты на основе которых позволят избежать значительного хирургического вмешательства (исчезнет необходимость замены/обновления имплантата), а в идеале ускорят процесс восстановления. Такие материалы должны быть биосовместимы, т.е. не вызывать негативной ответной реакции организма, обладать удовлетворительными механическими характеристиками (не разрушаться в процессе имплантации), быть биорезорбируемыми, т. е. деградировать в среде организма, замещаясь натуральной костью, остеокондуктивными (обеспечивать прорастание костной ткани в имплантат) и остеоиндуктивными (оказывать активное влияние на остеогенез). Заметно растущий в последние годы сегмент рынка остеопластических материалов представлен макропористыми керамическими имплантатами, изготавливаемыми с использованием аддитивных технологий. Малое число конкурентных отечественных разработок в этой области является дополнительным мотивирующим фактором, который заставляет отнестись к данному направлению с особенным вниманием.

Создание подобных имплантатов является комплексной материаловедческой задачей, включающей в себя несколько стадий, каждая из которых требует отработки – синтез материала, формование, получение керамики (спекание), исследование ее прочностных и биологических свойств. Современные биосовместимые керамические имплантаты производятся на основе гидроксиапатита $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ (ГА) и трикальциевого фосфата $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ (ТКФ), однако оба они обладают низкой скоростью резорбции в организме (особенно в случае ГА), что определяет основное направление исследований – поиск новых материалов для имплантации, резорбируемых в среде организма. Добиться повышения скорости резорбции можно дестабилизацией энергии кристаллической решетки (например, замещением части кальция в $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ щелочными металлами с получением CaMPO_4), но это одновременно приводит к уменьшению прочности материала, в особенности для макропористых имплантатов, полученных с применением аддитивных технологий. Именно поэтому разработка новых материалов для костной имплантации является комплексной междисциплинарной проблемой, требующей новых химических, материаловедческих и инженерных подходов. Поскольку потребность в лечении костных дефектов, возникающих вследствие травм или патологий, остается стабильно высокой, и существующие материалы не всегда способны в полной мере удовлетворить эту потребность, разработку новых остеозамещающих керамических резорбируемых материалов следует рассматривать как весьма актуальное направление современного материаловедения.

Таким образом, *целью данной работы* является разработка и установление закономерностей формирования биокерамических материалов на основе фосфатов кальция и щелочных металлов, обладающих большей резорбируемостью по сравнению с имплантатами на основе ГА и β -ТКФ, для создания на их основе osteoconductive костных имплантатов. Исследуемые в работе фосфаты относятся к трехкомпонентной системе $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ - CaNaPO_4 - CaKPO_4 , которая сама по себе является малоизученной. Следует также учитывать, что для достижения приемлемого уровня прочности реальных макропористых имплантатов необходимо сформировать плотный керамический каркас на основе этих соединений, однако информации о закономерностях спекания отдельных фаз и многофазных составов из данной системы практически нет. В этой связи в рамках сформулированной выше цели были поставлены следующие *задачи*:

1. Исследование фазовых равновесий в системе $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ - CaNaPO_4 - CaKPO_4 и описание фазовых превращений соединений этой системы, которые имеют определяющее значение для формирования керамических имплантатов на их основе.

2. Установление закономерностей спекания замещенных фосфатов кальция и щелочных металлов на примере модельного однофазного состава $\text{CaK}_{0,6}\text{Na}_{0,4}\text{PO}_4$; использование установленных закономерностей при определении условий изготовления керамических композитов на основе многофазных составов $\text{Ca}_{3-x}(\text{K}_y\text{Na}_{1-y})_2(\text{PO}_4)_2$.

3. Изучение влияния условий проведения процесса спекания, а также применения альтернативных классической методик спекания, на конечные характеристики материалов – плотность, микроструктуру и механические свойства.

4. Формирование методами 3D-печати образцов состава $\text{CaK}_{0,6}\text{Na}_{0,4}\text{PO}_4$ со сложной макропористой архитектурой и апробация различных методов спекания для получения макропористых имплантатов с плотным керамическим каркасом.

5. Оценка резорбируемости керамических материалов на основе исследованных составов из системы $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ - CaNaPO_4 - CaKPO_4 .

Научная новизна работы заключается в следующих пунктах.

1. На основании комплекса физико-химических методов представлен вариант фазовой диаграммы квазибинарного разреза CaNaPO_4 - CaKPO_4 . Показано, что промежуточное соединение представляет собой глазеритоподобную фазу переменного состава β - $\text{CaK}_y\text{Na}_{1-y}\text{PO}_4$ с широкой областью гомогенности, возникающую при упорядочении высокотемпературного твердого раствора α - $\text{Ca}(\text{K}, \text{Na})\text{PO}_4$.

2. Построены изотермические сечения (при 500°C и 1200°C) трехкомпонентной фазовой диаграммы $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ - CaNaPO_4 - CaKPO_4 . В фазовых равновесиях в высокотемпературной области участвуют фазы «X» ($\text{Ca}_8\text{K}_2(\text{PO}_4)_6$), «A» ($\text{Ca}_5\text{Na}_2(\text{PO}_4)_4$), β - $\text{CaK}_y\text{Na}_{1-y}\text{PO}_4$ («C») и β -ТКФ (β - $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$). Установлено, что в низкотемпературной области фазовые поля определяются фазами β - CaNaPO_4 , β - $\text{CaK}_y\text{Na}_{1-y}\text{PO}_4$, β - CaKPO_4

и β -ТКФ. Фазовые переходы $\beta \rightarrow \alpha$ в CaMPO_4 являются переходами первого рода и характеризуются увеличением мольного объема в случае CaKPO_4 , CaNaPO_4 и близким к нулю в случае $\beta\text{-CaK}_{0.6}\text{Na}_{0.4}\text{PO}_4$.

3. Впервые проведенное исследование спекания модельной плотной керамики состава $\text{CaK}_{0.6}\text{Na}_{0.4}\text{PO}_4$ при помощи комплекса различных приемов - в изотермическом и двухстадийном режимах, методом реакционного спекания и электрополевыми методами, показало, что плохое уплотнение керамики на основе смешанно-катионных фосфатов кальция-натрия-калия связано со значительным вкладом рекристаллизации в процесс спекания. Моделирование уплотнения керамики с использованием подхода обобщенной кривой спекания позволило дать оценку эффективной энергии активации процесса уплотнения и предположить затрудненный массоперенос ортофосфатного аниона при спекании керамики на основе $\text{CaK}_{0.6}\text{Na}_{0.4}\text{PO}_4$.

4. Показано, что прочностные характеристики керамических материалов на основе составов двухкомпонентной системы CaNaPO_4 - CaKPO_4 , а также на основе одно- и многофазных составов трехкомпонентной системы $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ - CaNaPO_4 - CaKPO_4 определяются в значительной мере характером фазовых переходов в соединениях CaMPO_4 . Значительный объемный эффект превращения $\beta \rightarrow \alpha$ в CaNaPO_4 вызывает микрорастрескивание керамики, содержащей эту фазу.

5. Дана расчетная оценка конгруэнтной растворимости $\beta\text{-CaK}_{0.6}\text{Na}_{0.4}\text{PO}_4$ на основе термодинамического подхода Глассера-Дженкинса. Впервые проведено исследование кинетики растворения смешанных фосфатов кальция-калия-натрия при $\text{pH} = 5$ и 6 (в растворах лимонной кислоты) и $\text{pH}=7.4$ (трис-буфер) для моделирования процесса резорбции *in vitro*.

Практическая значимость работы заключается в следующих пунктах.

1. Определены условия изготовления фосфатных керамических материалов с относительной плотностью 90% классическим изотермическим спеканием при температуре 1200°C .

2. Показано, что прототипы остеокондуктивных имплантатов с архитектурой Кельвина могут быть изготовлены с использованием технологии стереолитографической 3D-печати методами классического изотермического, реакционного, а также быстрого (flash) спекания.

3. Разработанные материалы обладают достаточным уровнем резорбции и могут быть рекомендованы для дальнейших медико-биологических исследований в качестве резорбируемых остеозамещающих внутрикостных имплантатов.

Основные положения, выносимые на защиту.

1. Фазовые отношения в двухкомпонентной системе CaNaPO_4 - CaKPO_4 , а также в трехкомпонентной системе $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ - CaNaPO_4 - CaKPO_4 (в изотермических сечениях при температурах 500°C и 1200°C); условия синтеза порошков и керамики смешанных фосфатов кальция-калия-натрия определенного фазового

состава. Характеристики фазовых переходов в соединениях CaNaPO_4 , CaKPO_4 , $\text{CaK}_{0.6}\text{Na}_{0.4}\text{PO}_4$.

2. Условия получения плотной керамики смешанного фосфата кальция и щелочных металлов $\text{CaK}_{0.6}\text{Na}_{0.4}\text{PO}_4$ методами классического, реакционного, электроискрового и быстрого спекания. Возможность изготовления макропористой керамики методом реакционного спекания и комбинацией методов классического и быстрого спекания.

3. Изменение прочности и трещиностойкости керамических материалов системы CaNaPO_4 - CaKPO_4 в зависимости от состава. Прочностные свойства керамики на основе замещенных фосфатов кальция и щелочных металлов системы $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ - CaNaPO_4 - CaKPO_4 .

4. Термодинамическая оценка растворимости β - $\text{CaK}_{0.6}\text{Na}_{0.4}\text{PO}_4$. Результаты исследования резорбируемости керамических материалов на основе замещенных фосфатов кальция и щелочных металлов из системы $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ - CaNaPO_4 - CaKPO_4 в средах с различными значениями pH.

Апробация работы была проведена на международных конференциях «Международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых ученых Ломоносов-2021» (Москва, Россия, 2021), «The 2nd Global Forum on Advanced Materials and Technologies for Sustainable Development (GFMAT-2) and the 4th International Conference on Innovations in Biomaterials, Biomanufacturing, and Biotechnologies (Bio-4)» (Toronto, Canada, 2019 г.), «уСAM 2019, Conference Abstracts, young Ceramists Additive Manufacturing Forum (Mons, Belgium, 2019), «XVI conference and exhibition of the European Ceramic Society (XVI ECerS CONFERENCE 2019)» (Torino, Italy, 2019), «young Ceramists Additive Manufacturing Forum» (Padua, Italy, 2018), «Biomaterials and Novel Technologies for Healthcare, 2nd International Biennial Conference BioMaH» (Frascati, Italy, 2018), ««XV Conference & Exhibition of the European Ceramic Society» (Budapest, Hungary, 2017), «Всероссийское совещание "Биоматериалы в медицине"» (Москва, Россия, 2017), а также при выполнении проектов фонда РФФ №14-19-00752, РФФИ №18-33-00974, №19-03-00940 и №19-38-90199.

Личный вклад автора. В основу работы положены результаты научных исследований, проведенных непосредственно автором в период с 2017 по 2021 гг. в лаборатории неорганического материаловедения кафедры неорганической химии химического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова. Автором проведен поиск и анализ литературных данных, самостоятельно проведены синтезы и исследования физико-химических свойств материалов, включая самостоятельную работу на приборах (рентгеновском дифрактометре, дифференциально-термическом анализаторе, дилатометре, растровом электронном микроскопе, оптическом двухфокальном микроскопе, масс-спектрометре с индуктивно связанной плазмой, испытательной установке для определения механических свойств методом ball-3-ball, микротвердомере с индентором Виккерса), 3D-печать методами стереолитографии и порошковой

печати; анализ и обработка экспериментальных данных, написание публикаций по теме диссертации.

Ряд исследований был проведен совместно с коллегами из других организаций: анализ диэлектрических свойств смешанных фосфатов (к.х.н. Гребенев В.В., Институт кристаллографии им. А.В.Шубникова РАН), проведение высокотемпературного РФА (к.х.н. Гаршев А.В., кафедра неорганической химии Химического факультета МГУ), электроискровое спекание смешанных фосфатов кальция и щелочных металлов (к.б.н. Тябликов А.С. кафедра неорганической химии Химического факультета МГУ), прочностные испытания на сжатие (к.х.н. Филиппов Я.Ю., НИИ Механики МГУ).

Достоверность полученных результатов обеспечивается использованием комплекса взаимодополняющих методов физико-химического анализа и воспроизводимостью экспериментальных данных, а также их согласованностью с литературными данными.

Основные результаты диссертационной работы изложены в 16 научных **публикациях**, в том числе 7 статьях в рецензируемых научных изданиях, индексируемых в базах данных Web of Science, Scopus, и рекомендованных для защиты в диссертационном совете МГУ по специальности 02.00.21 – Химия твердого тела.

Объем и структура работы. Работа состоит из введения, литературного обзора, экспериментальной части, обсуждения результатов, выводов, списка литературы и приложений. Работа изложена на 184 печатных страницах и содержит 117 рисунков, 11 таблиц, 4 приложения, список литературы содержит 166 наименований.

Основное содержание работы

Работа состоит из списка терминов и сокращений, введения, литературного обзора, экспериментальной части, результатов и их обсуждения, выводов, списка литературы, приложения и благодарностей.

Введение

Во введении обоснована актуальность темы исследования, сформулированы цель и задачи работы, показаны научная новизна, практическая значимость работы, перечислены положения, выносимые на защиту, и список конференций, на которых была проведена апробация работы. Также описаны личный вклад автора, достоверность, объем и структура работы.

Литературный обзор

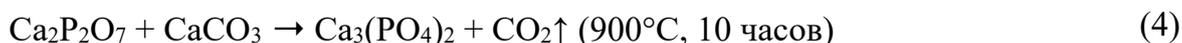
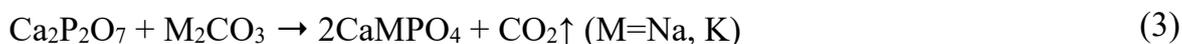
Литературный обзор состоит из 7 разделов. В *первом разделе* перечислены и описаны поколения биоматериалов, преимущества и недостатки различных поколений костных имплантатов. Во *втором разделе* описан механизм взаимодействия организма с костным имплантатом. В *третьем разделе* описаны основные фосфаты

кальция, применяемые в настоящий момент для производства костных имплантатов, а также рассмотрены фосфаты кальция, предлагаемые в данной работе для исследования как потенциальные материалы для костной имплантации. В *четвертом разделе* описан подход к термодинамической оценке растворимости фосфатов кальция. В *пятом разделе* описаны методы аддитивных технологий, применяемые в работе для получения образцов со сложной архитектурой. В *шестом разделе* описаны различные методы получения керамики, а именно классический метод одностадийного нагрева и длительной выдержки, многостадийного и реакционного спекания, спекания с использованием электрополевых методов. В *седьмом разделе* сделаны выводы из проведенного литературного обзора.

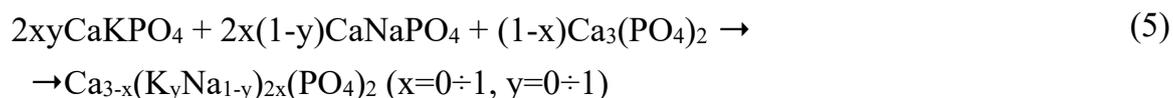
Экспериментальная часть

Экспериментальная часть состоит из двух разделов. *Первый раздел* описывает получение смешанных фосфатов кальция и щелочных металлов, а также методы получения керамики, в том числе керамических образцов со сложной архитектурой. Во *втором разделе* описываются методы определения состава, структуры и свойств исследуемых в работе веществ и материалов.

Смешанные фосфаты кальция и щелочных металлов ($Ca_{3-x}(K_yNa_{1-y})_{2x}(PO_4)_2$) получали в результате многостадийного керамического синтеза, исходя из брусита ($CaHPO_4 \cdot 2H_2O$), осажденного из растворов:



Получение конечных составов $Ca_{3-x}(K_yNa_{1-y})_{2x}(PO_4)_2$ проводили обжигом при температуре $900^\circ C$ $Ca_3(PO_4)_2$ и $CaMPO_4$



Получение керамических образцов проводилось несколькими методами. В процессе *классического и реакционного спекания* образцы отжигались при различных температурах (в случае классического спекания проводился одноступенчатый отжиг в течение 12 часов в интервале температур $1100-1300^\circ C$, в случае многостадийного отжигали при нескольких различных температурах в интервале $1100-1300^\circ C$ в течение 5-10 часов). *Реакционное спекание* проводилось путем обжига сформованных образцов смесей реагентов. Состав смесей определялся таким образом, чтобы создать градиент концентрации ионов между фазами за счет выбора соединений с различным отношением M/PO_4 (т.е. разной долей ортофосфат-аниона) и разным отношением щелочной металл/Са (т.е. катионным составом). *Электроискровое спекание* (ЭИС) проводили с использованием установки компании SINTER LAND INC. (модель LABOX-625) в течение 5 минут при различных давлениях 20-60 МПа и температуре $770-1170^\circ C$. Для проведения *быстрого спекания* (*flash-sintering*)

спрессованные из $\text{CaK}_{0.6}\text{Na}_{0.4}\text{PO}_4$ цилиндры диаметром 5 мм и высотой 7 мм (с добавлением 5%-го водного раствора полиэтиленгликоля в качестве пластификатора) помещали в dilatометр Linseis L75 Platinum Series (или аналогичную по конструкции ячейку в печи), с подведением к образцу Pt-Rh-контактов. Источник постоянного тока (Glassman EW series 5kV-120mA) был подключен в режиме поддержания постоянного напряжения (напряженность поля 300-1000 В/см) до момента достижения заданной величины тока (120mA, соответствующим плотности тока 6 мА/мм²), после чего автоматически переключался в режим контроля тока. Спекание проводилось в течение 2.5 минут для всех образцов.

Получение макропористых имплантатов со структурой Кельвина проводили методами *стереолитографической* (принтер Ember, Autodesk) и *порошковой 3D-печати* (принтер фирмы ExOne). Для равномерного удаления полимера после стереолитографической печати образцы обжигались с использованием специально рассчитанной температурной программы.

В работе использован набор инструментальных методов исследования. Методами *термического анализа* (термогравиметрия (ТГ), дифференциально-термический анализ (ДТА), dilatометрия, диэлектрическая спектроскопия (ДС) – измерение диэлектрической проницаемости ϵ и тангенса угла диэлектрических потерь $\text{tg}\delta$, а также проводимости, в диапазоне частот $10^{-1} - 1.4 \times 10^7$ Гц и температур 200-1000°C) изучали особенности фазовых переходов соединений; методами *растровой электронной микроскопии* (РЭМ) и *оптической микроскопии* исследовали микроструктуру получаемой керамики; методом *рентгеноспектрального микроанализа* (РСМА/EDX) исследовали элементный состав образцов для определения границ многофазных полей на фазовых диаграммах. *Рентгенофазовым анализом* (РФА), в том числе, высокотемпературным (ВТ-РФА) до 1200°C, определяли фазовый состав образцов и определялись параметры решетки β - $\text{CaK}_{0.6}\text{Na}_{0.4}\text{PO}_4$. Определение плотности и доли открытой пористости проводили *гидростатическим взвешиванием*. Прочностные характеристики керамики (прочность, трещиностойкость, твердость по Викерсу и по Мейеру, модуль Юнга, долю пластических деформаций) определяли *методами ВЗВ* (ball-3-ball), *микро- и наноиндентированием*. Исследование кинетики растворения проводили методами *pH-стабирования* при pH=5 и 6, соответствующих различным стадиям резорбции (с участием клеток и резорбции в плазме крови), а также выдерживанием образцов в течение длительного времени (6 месяцев) в трис-буфере (pH=7.4). Состав раствора после растворения определяли методом *масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой* (МС-ИСП). При проведении *термодинамических оценок свободной энергии растворения* рассчитывали энергии кристаллических решеток фаз по предложенному Глассером и Дженкинсом [1] обобщенному уравнению Капустинского; термодинамические функции гидратации ионов были заимствованы из обзоров Маркуса [2,3].

Результаты и их обсуждение

1. Исследование фазовых отношений в системе $\text{CaNaPO}_4 - \text{CaKPO}_4$

Определение фазовых отношений в системе $\text{CaNaPO}_4 - \text{CaKPO}_4$ проводилось методами дифференциально-термического анализа, дилатометрии, рентгенофазового анализа, рентгеноспектрального микроанализа и диэлектрической спектроскопии. Определение границ фазовых полей в субсолидусной части диаграммы включало дополнительно рентгеноспектральный микроанализ двухфазных керамических образцов, отожженных при $T=500^\circ\text{C}$ в течение длительного времени (не менее 1 месяца).

Установлено, что в системе $\text{CaNaPO}_4 - \text{CaKPO}_4$ содержится новое соединение, обозначенное нами как фаза «С» с достаточно широкой областью гомогенности (рис. 1), возникающее в результате упорядочения высокотемпературного твердого раствора $\alpha\text{-CaK}_y\text{Na}_{1-y}\text{PO}_4$. Двухфазные поля возникают в результате эвтектоидного распада этого твердого раствора.

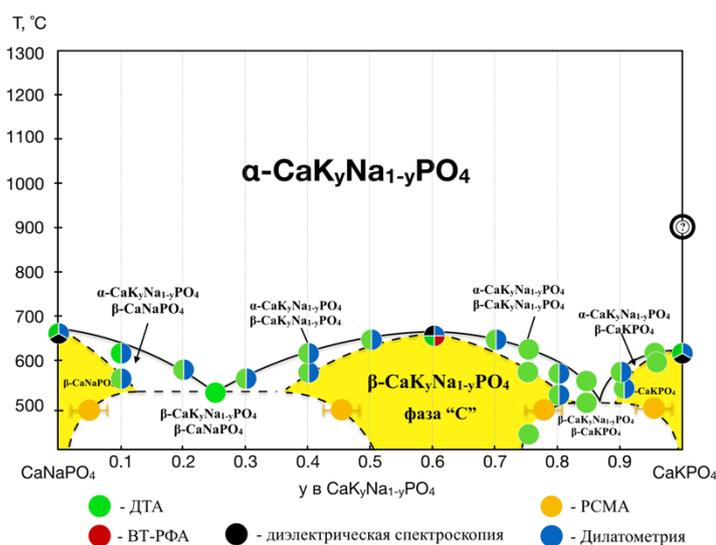


Рис. 1. Фазовая диаграмма $\text{CaNaPO}_4 - \text{CaKPO}_4$, построенная по данным высокотемпературного РФА, РСМА, ДТА, дилатометрии и диэлектрической спектроскопии

2. Характеристика фазовых переходов в CaNaPO_4 , $\text{CaK}_{0.6}\text{Na}_{0.4}\text{PO}_4$, CaKPO_4

Исходя из результатов термического анализа и диэлектрической спектроскопии были определены параметры фазовых переходов для соединений CaNaPO_4 , $\text{CaK}_{0.6}\text{Na}_{0.4}\text{PO}_4$, CaKPO_4 (рис. 2, табл. 1).

Данные диэлектрической спектроскопии (измерение температурной зависимости диэлектрической проницаемости и тангенса угла диэлектрических потерь в интервале частот 300 кГц – 1 МГц), а также температурного хода проводимости позволили уточнить температуры фазовых переходов (а в случае CaKPO_4 сделать предположение о наличии еще одного перехода при 900°C – рис. 2-г, табл. 1), а также сделать заключение о возможности сегнетоупругого/сегнетоэлектрического характера переходов в исследованных замещенных фосфатах кальция и щелочных металлов.

Табл. 1. Параметры фазовых переходов в CaMPO₄

Фаза	T _{ф.п.} , °C	$\Delta H_{ф.п.}$, кДж/моль	$\Delta L/L_0$, %	Характеристика фазового перехода
CaKPO ₄	630	2.8	0.6	1 рода, тригональный → моноклинный сегнетоупругий
	900	-	-	1-го рода (?)
CaK _{0.6} Na _{0.4} PO ₄	667	1.4	-0.1	1 рода, тригональный → орторомбический, сегнетоупругий
CaNaPO ₄	674	8.2	2.0	1 рода, гексагональный → моноклинный, сегнетоэлектрический+сегнето- упругий

3. Исследование фазовой диаграммы Ca₃(PO₄)₂ – CaNaPO₄ – CaKPO₄

Для оценки границ фазовых полей на изотермическом сечении тройной системы Ca₃(PO₄)₂ – CaKPO₄ – CaNaPO₄ были выбраны три направления: вдоль линий ТКФ – CaK_{0.2}Na_{0.8}PO₄, ТКФ - CaK_{0.4}Na_{0.6}PO₄ и ТКФ - CaK_{0.6}Na_{0.4}PO₄. Данные смеси отжигались при температуре 1200°C в течение 24 часов, после чего были закалены на металлической наковальне. В результате были получены однофазные образцы из области твёрдых растворов на основе «А» и β-ТКФ, а также двухфазные и трёхфазные образцы. На основе РФА-анализа фазового состава в каждой из выбранных нами точек была построена схема изотермического сечения диаграммы при 1200°C (рис. 3-а), которая важна для понимания процессов, происходящих при спекании керамики.

Для установления фазовых границ в низкотемпературной области трехкомпонентной диаграммы был проведен РСМА керамических образцов четырех составов (рис. 3-б, жирные точки 1 - 4), отожженных в течение длительного времени (1 месяца).

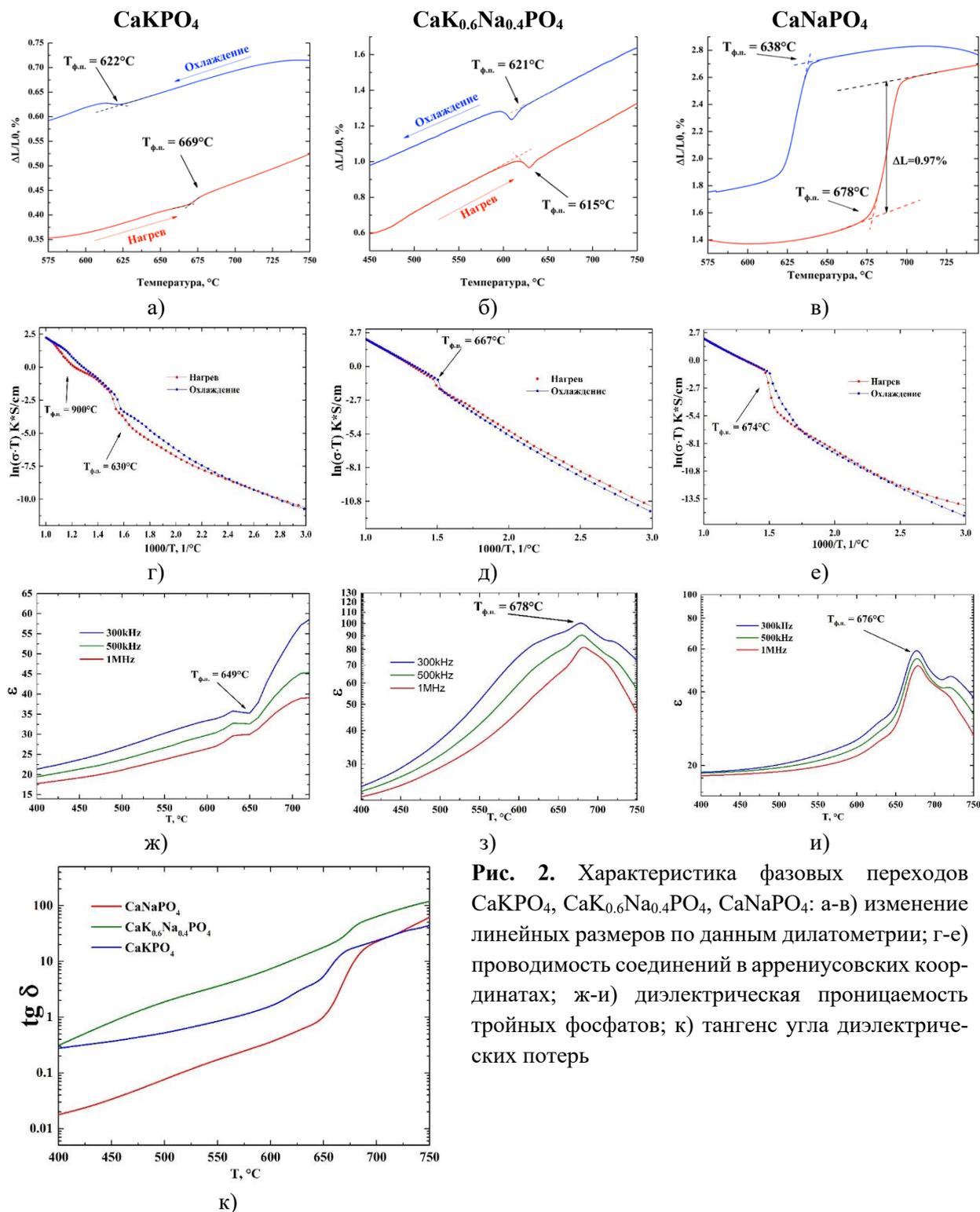


Рис. 2. Характеристика фазовых переходов CaKPO_4 , $\text{CaK}_{0.6}\text{Na}_{0.4}\text{PO}_4$, CaNaPO_4 : а-в) изменение линейных размеров по данным дилатометрии; г-е) проводимость соединений в аррениусовских координатах; ж-и) диэлектрическая проницаемость тройных фосфатов; к) тангенс угла диэлектрических потерь

Результаты РСМА (мелкие точки тех же цветов на рис.3-б) позволяют сформировать качественную картину фазовых отношений, согласно которой в низкотемпературной части диаграммы фазовые поля определяются присутствием фаз $\beta\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$, $\beta\text{-CaNaPO}_4$, $\beta\text{-CaK}_{0.6}\text{Na}_{0.4}\text{PO}_4$, $\beta\text{-CaKPO}_4$. На диаграмме присутствуют четыре области твердых растворов на основе этих соединений, а также пять двухфазных областей и две трехфазные, образующих таким образом, две трехкомпонентные системы.

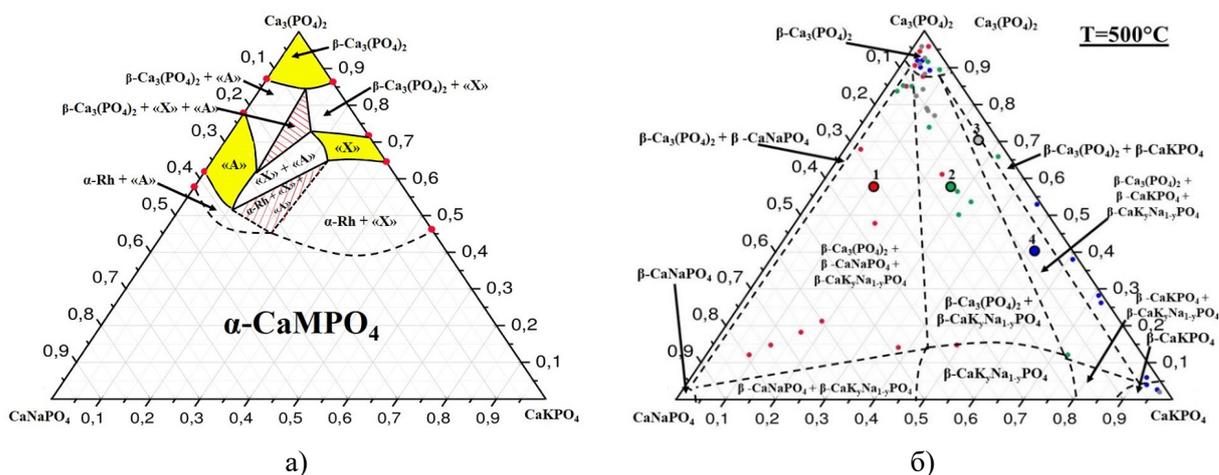


Рис. 3. Схемы изотермических сечений тройной системы $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2 - \text{CaKPO}_4 - \text{CaNaPO}_4$ а) $T=1200^\circ\text{C}$, б) $T=500^\circ\text{C}$

4. Исследование уплотнения и оптимизация процесса спекания керамики в системе $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2 - \text{CaNaPO}_4 - \text{CaKPO}_4$

В четвертом разделе обсуждается получение плотной керамики на основе замещенных фосфатов кальция.

Для оптимизации условий классического изотермического спекания и двухстадийного спекания керамики $\text{CaK}_{0,6}\text{Na}_{0,4}\text{PO}_4$ были проведены дилатометрические измерения. Наибольшая усадка происходит при выдержке при температуре 1200°C . Тем не менее, несмотря на быструю усадку на 13% в первые 500 минут, в дальнейшем скорость спекания довольно быстро падает, и за последующие 35 часов изменение линейных размеров происходит лишь чуть более, чем на 1%. Та же картина наблюдается при двухстадийном спекании (рис. 4).

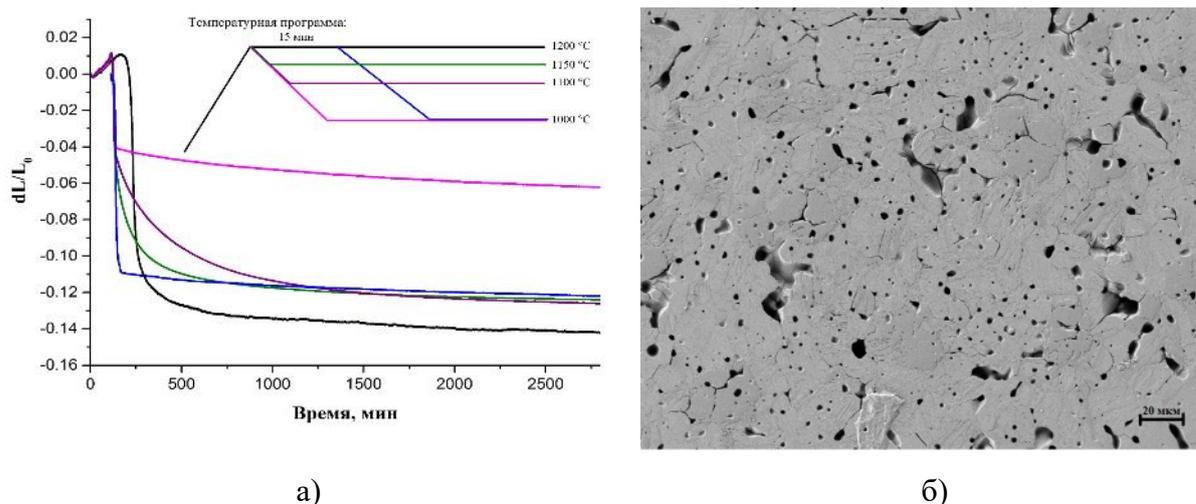


Рис. 4. а) Дилатометрические кривые с одно- и двухступенчатым температурным режимом, б) микроструктуры керамики после классического спекания при 1200°C в течение 12 часов.

Для понимания соотношения вкладов уплотнения и рекристаллизации в процессе спекания был применен подход построения траектории спекания в

координатах размер зерна – плотность. Для обобщения результатов исследования кинетики уплотнения была построена обобщенная кривая спекания (Master sintering curve) [4] с оценкой эффективной энергии активации процесса уплотнения керамики (243 кДж/моль).

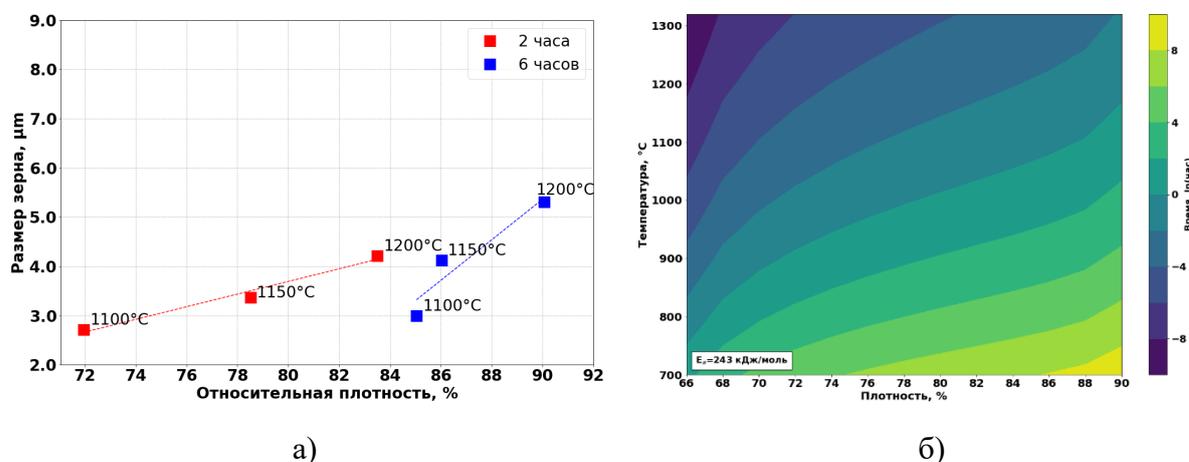


Рис. 5. а) Траектория спекания для $\text{CaK}_{0.6}\text{Na}_{0.4}\text{PO}_4$, б) представление обобщенной кривой спекания для $\text{CaK}_{0.6}\text{Na}_{0.4}\text{PO}_4$ в координатах температура – плотность (разные цветовые уровни соответствуют изохронам в минутах).

Построенные траектория и обобщенная кривая спекания для $\text{CaK}_{0.6}\text{Na}_{0.4}\text{PO}_4$ (рис. 5) позволяют заключить, что причиной недостаточного качества спекания является превалирование процессов рекристаллизации над уплотнением, что, на наш взгляд, может быть связано с затрудненным массопереносом ортофосфатного аниона и заставляет апробировать альтернативные методы спекания.

В качестве альтернативных методов были использованы реакционное спекание, электрополевые методы - электроискровое спекание (ЭИС) и быстрое (flash) спекание.

Реализация реакционного спекания показала, что применение данного метода позволяет достичь значений плотности порядка 80% в случае $\text{CaK}_{0.6}\text{Na}_{0.4}\text{PO}_4$, что ниже значения, получаемого классическим методом спекания на том же материале (на рис. 6 представлены дилатометрия и фотография микроструктуры керамики, полученной из смеси $\text{CaK}_4(\text{PO}_4)_2 + \text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2 + \text{CaNaPO}_4$, показавшей один из лучших результатов плотности для данного метода). Причиной достаточно низкого качества реакционного спекания является 1) сильное влияние на конечную плотность исходных реагентов, особенно тех, которые при реакции разлагаются с выделением газообразного продукта; 2) вероятно, градиент химического потенциала улучшает спекание только на первых стадиях, когда в образце еще присутствуют сильно отличающиеся по составу фазы; в дальнейшем с образованием слоя продукта нивелируется дополнительный эффект от разности химических потенциалов.

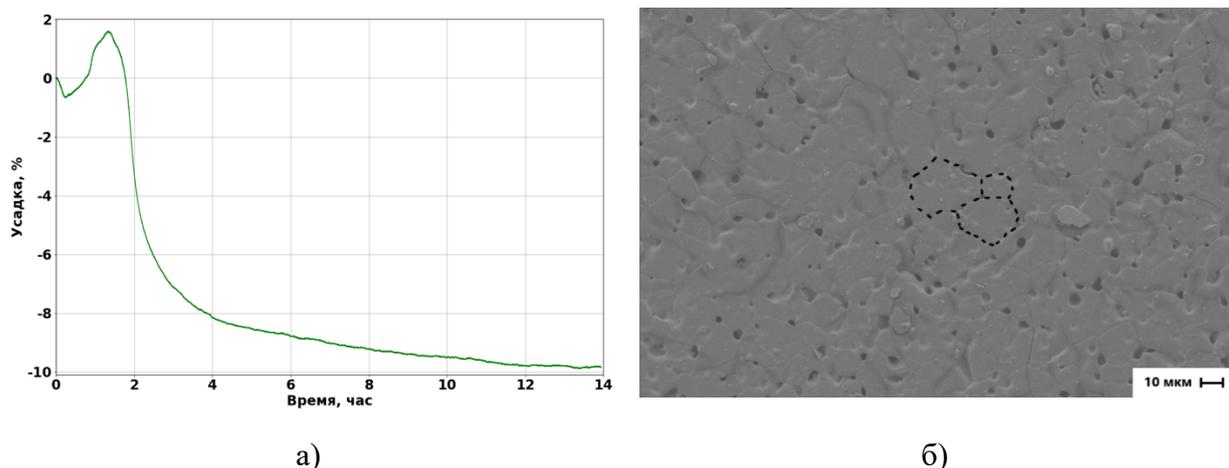


Рис. 6. Микроструктуры шлифов керамики на основе, полученных реакционным спеканием из смеси $\text{CaK}_4(\text{PO}_4)_2 + \text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2 + \text{CaNaPO}_4$: а) дилатометрическая кривая, б) микроструктура шлифа керамики

Результаты экспериментов по применению электрополевых методов показали их эффективность в получении плотной керамики на основе замещенных фосфатов кальция и щелочных металлов. Наиболее результативным является электроискровое спекание (ЭИС). Этим методом удалось получить керамику с относительной плотностью 97% и размером зерен до 8 мкм (рис. 7-а).

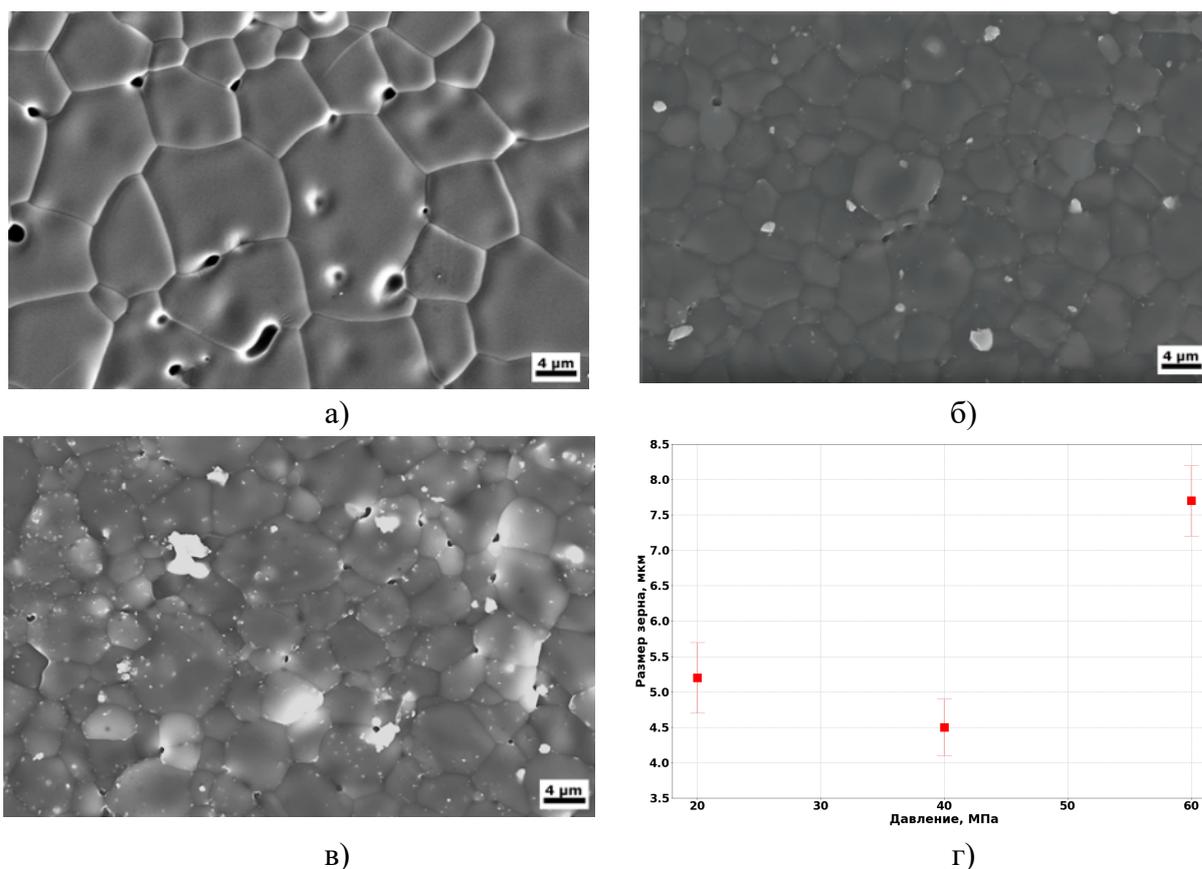
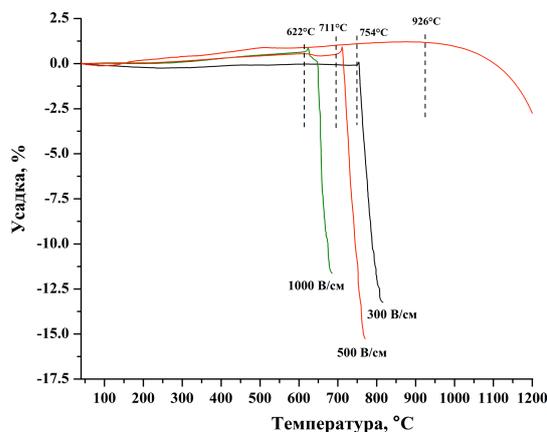
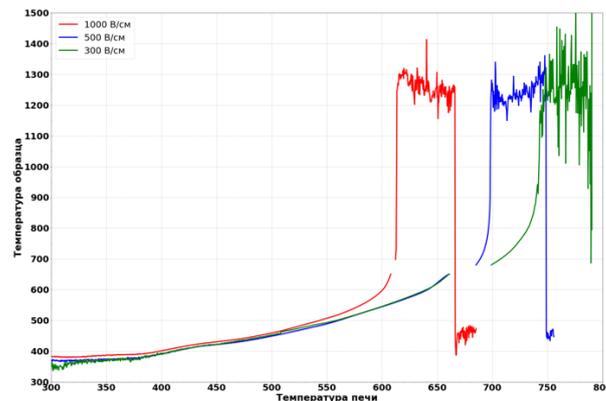


Рис. 7. Микроструктура и зависимость размеров зерен керамики $\text{CaK}_{0.6}\text{Na}_{0.4}\text{PO}_4$ после спекания методом ЭИС при различных давлениях а) 60МПа, б) 40МПа, в) 20МПа, г) зависимость среднего размера зерна от приложенного давления при спекании

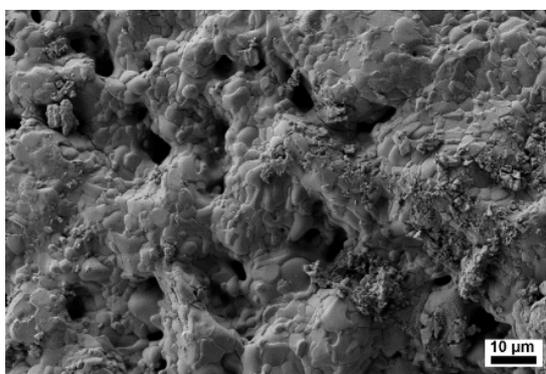
Быстрое спекание показало свою эффективность в плане создания плотной мелкозернистой керамики. Размер зерна полученной керамики не превышал 3 мкм, что меньше такового в случае ЭИС (рис. 8).



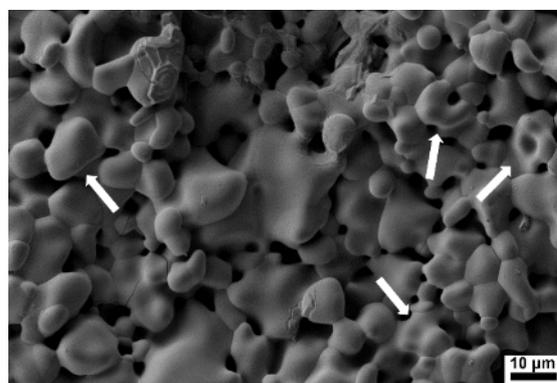
а)



б)



в)



г)

Рис. 8. а) Линейная усадка образцов в процессе быстрого спекания и классического спекания, представленная в зависимости от температуры печи; б) реальная температура образцов в процессе быстрого спекания; в-г) микроструктура керамики из $\text{CaK}_{0.6}\text{Na}_{0.4}\text{PO}_4$ после быстрого спекания после спекания при 300В/см (в) и 1000В/см (г), соответственно (стрелками показано оплавление частиц)

Тем не менее, ЭИС предполагает приложение нагрузки к образцу в процессе спекания, что исключает возможность его применения для спекания макропористой керамики. Метод быстрого спекания (flash sintering) лишен этого недостатка, но требует детального подбора условий спекания, особенно в отношении образцов со сложной архитектурой.

Помимо спекания модельных плотных образцов, была также сделана попытка осуществить спекание макропористого образца сложной формы со структурой Кельвина (прототипа внутрикостного имплантата) (рис. 9). Образец был получен методом стереолитографической 3D-печати, поэтому для удаления полимера и придания начальной прочности предварительно был осуществлен отжиг и спекание в обычной печи. Для проведения экспериментов были специально подготовлены платиновые электроды и керамическая трубка с поджимом.

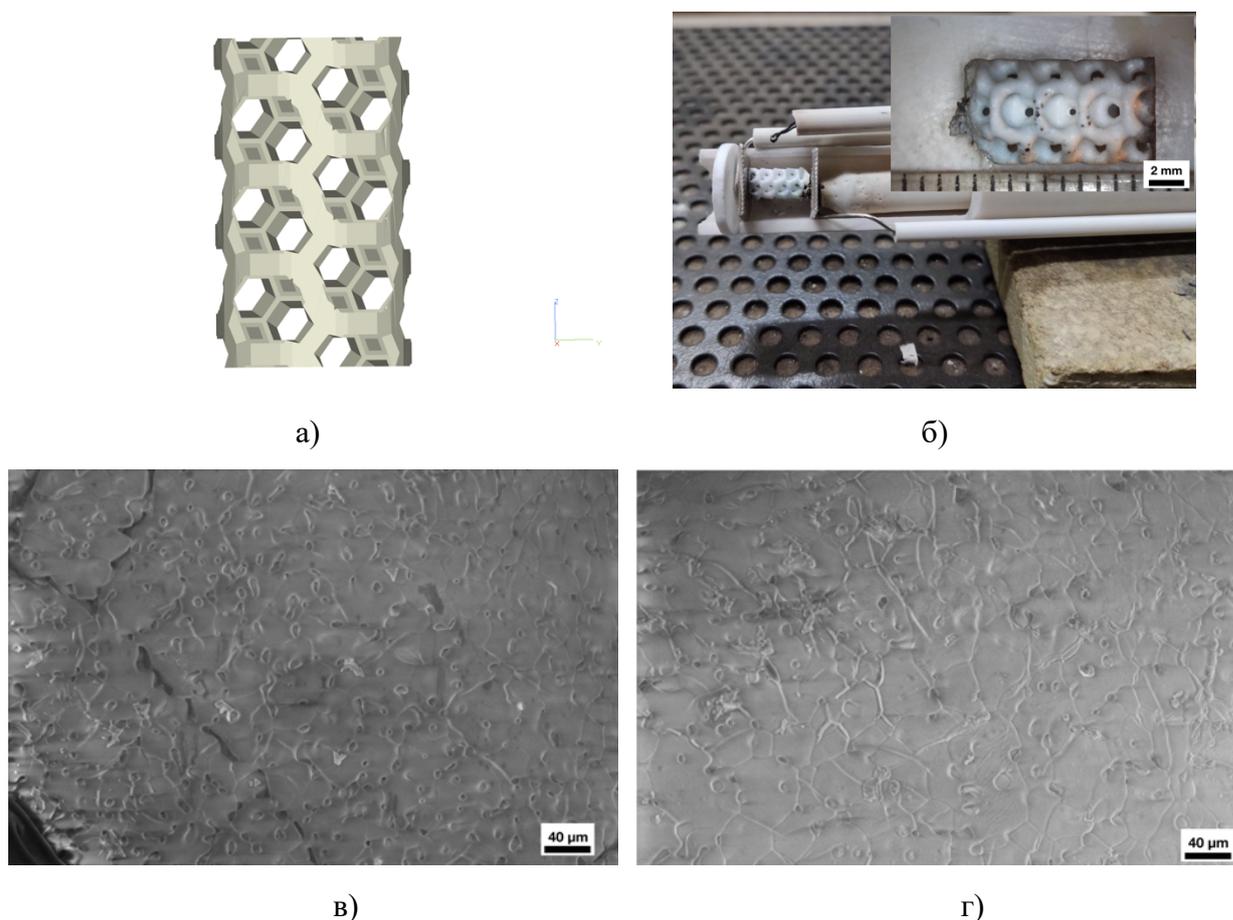
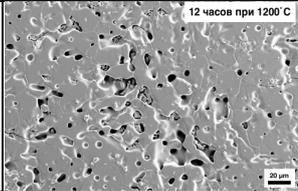
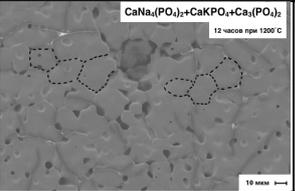
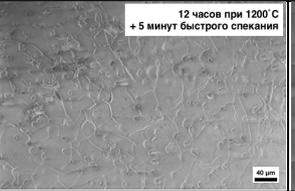
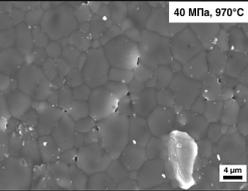


Рис. 9. а) Компьютерная модель структуры Кельвина, б) керамический образец со структурой Кельвина в ячейке установки для быстрого спекания, *на врезке* – керамический образец, полученный комбинацией методов классического и быстрого спекания; микроструктура образца $\text{CaK}_{0.6}\text{Na}_{0.4}\text{PO}_4$ со структурой Кельвина (в) после классического спекания (при 1200°C в течение 12 часов) и (г) после последующего быстрого спекания

Результаты экспериментов по спеканию многофазных образцов из тройной системы $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2 - \text{CaKPO}_4 - \text{CaNaPO}_4$ показали те же закономерности, что наблюдались при спекании $\text{CaK}_{0.6}\text{Na}_{0.4}\text{PO}_4$, несмотря на то, что присутствие других фаз, таких как фаза «Х» с апатитоподобной структурой и $\beta\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$, оказало положительное влияние на итоговую прочность материала.

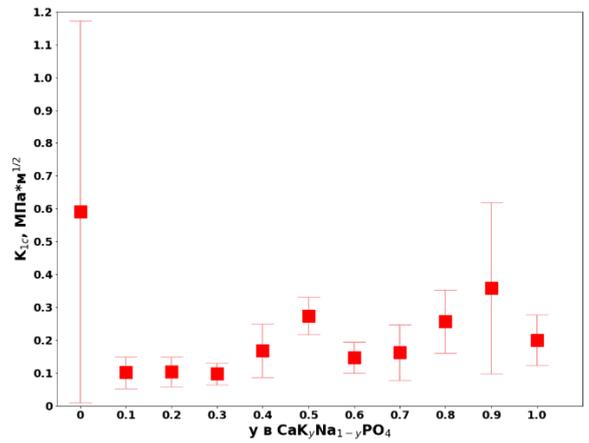
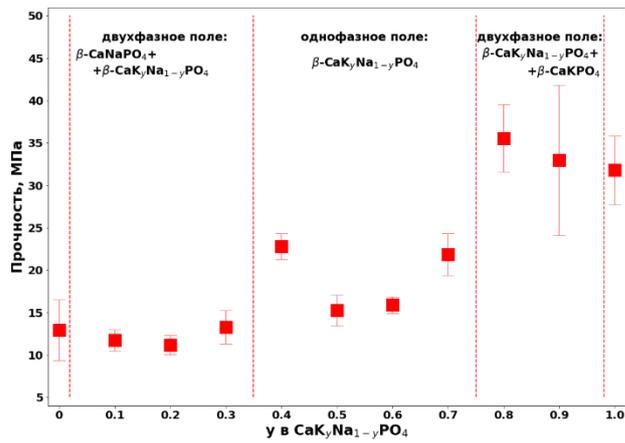
В табл. 2 представлено сравнение использованных в работе методов спекания. Наибольшая плотность $\beta\text{-CaK}_{0.6}\text{Na}_{0.4}\text{PO}_4$ достигается методом ЭИС, однако такой метод не позволяет получать макропористую керамику. При этом комбинация методов классического и быстрого спеканий позволяет получать плотную макропористую керамику с небольшим размером зерна.

Табл. 2. Сравнительная таблица методов спекания, использованных в работе

	Классическое спекание	Реакционное спекание	Быстрое спекание (после классического)	ЭИС
				
<i>t</i>	~12-15 часов	~12-15 часов	~20-30 мин	~60 мин
ρ , %	90 %	85 %	95 %	97 %
<i>d</i> , μm	~15-20 μm	~10 μm	~3 μm	~5 μm
<i>t</i> – длительность спекания, ρ – относительная плотность, <i>d</i> – средний размер зерна Плотность исходных таблеток составляла 60% от теоретической, средний размер исходных частиц равен 1.5 ± 0.5 мкм				

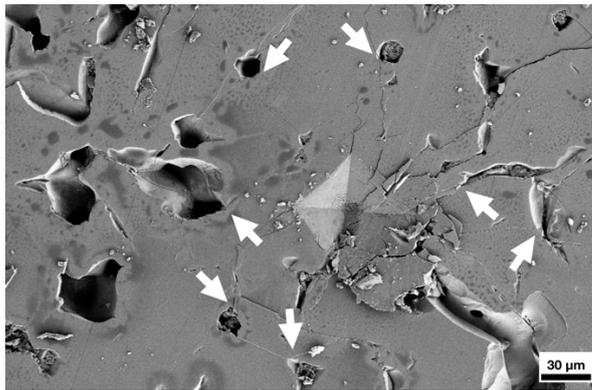
5. Прочностные свойства керамики

Прочностные испытания керамики на основе составов из системы $\text{CaNaPO}_4 - \text{CaKPO}_4$ показали, что прочность возрастает с увеличением доли калия, при этом происходит некоторое падение прочности (рис. 10-а) в области твердого раствора промежуточного соединения ($y = 0.5 - 0.7$), что связано с усиленными процессами рекристаллизации в фазе «С». Такая тенденция согласуется с изменениями плотности и пористости, измеренных для тех же образцов, а также, в целом, с влиянием замещения натрия на калий на процесс спекания. Плотность, как и прочность, возрастает с увеличением доли калия, а доля пористости наоборот – снижается. Несмотря на то, что основным механизмом упрочнения исследованной керамики является торможения трещины пора́ми (рис. 10-в), трещиностойкость также увеличивается с увеличением доли калия, несмотря на уменьшение количества пор, что говорит о других возможных механизмах упрочнения данных материалов (рис. 10-б).



а)

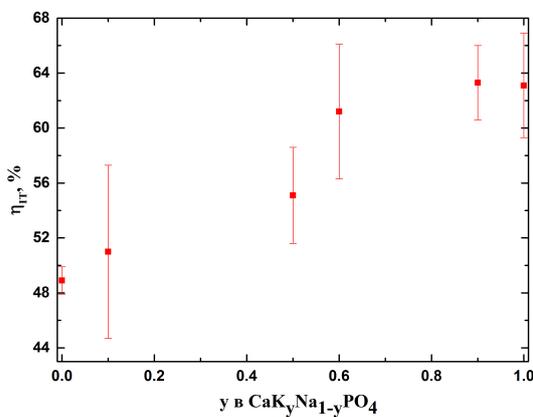
б)



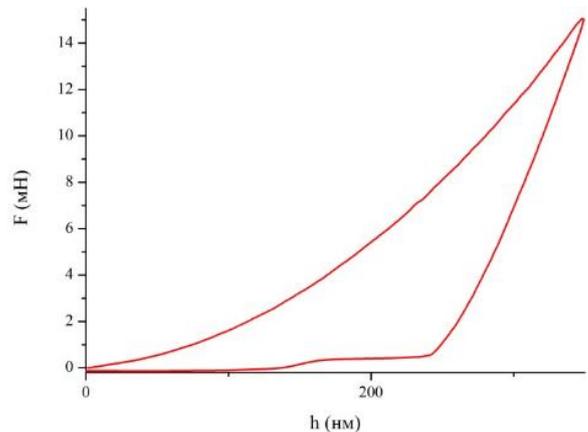
в)

Рис. 10. а) Прочность и б) трещиностойкость керамики на основе CaK_yNa_{1-y}PO₄, в) торможение трещины при попадании в пору в CaK_{0.6}Na_{0.4}PO₄ (белыми стрелками отмечены места достижения трещиной поры и последующей ее остановки)

Изменение доли пластической деформации образцов при наноиндентировании в зависимости от содержания калия представлено на рис. 11-а.



а)



б)

Рис. 11. а) Доля пластической деформации в работе наноиндентирования б) нагрузочно-разгрузочные кривые для составов CaK_{0.6}Na_{0.4}PO₄

Доля пластичности в работе индентирования для ряда составов превышала 60%. На нагрузочно-разгрузочных кривых наноиндентирования (рис. 11-б) заметны эффекты последействия – релаксация образца при снятии нагрузки; причем для составов близких к CaNaPO₄ для возвращения образца к исходному размеру необходимо приложение противоположной по знаку нагрузки. Это может быть как следствием сегнетоупругости образца, так и микроастрескивания.

Прочностные свойства материалов из внутренней части фазового треугольника определяли также путем измерения микротвердости по Виккерсу и трещиностойкости методом микроиндентирования.

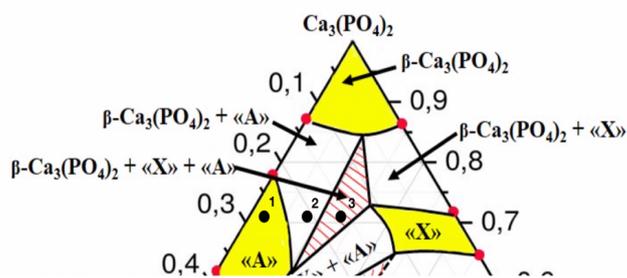


Рис. 12. Составы (чёрные точки), выбранные для создания керамических материалов из тройной системы. Цифры указывают количество фаз в фазовой области, которой принадлежит данный состав. Мольные соотношения ТКФ:CaNaPO₄:CaKPO₄ составляют для состава «1» - 71 : 26 : 3, «2» - 71 : 21 : 8, «3» - 71 : 16 : 13.

Наибольшие значения трещиностойкости показал однофазный состав «1» (0.31 ± 0.06 МПа·м^{1/2}), что связано с заметным уровнем пористости. Измеренные прочностные характеристики составов из внутренней части трехкомпонентной системы (где «1» - однофазный состав, «2» - двухфазный состав, «3» - трехфазный состав) представлены в таблице 3.

Табл. 3. Сводная таблица прочностных свойств составов «1», «2», «3»

Микротвердость по Виккерсу, Н _v , МПа			Трещиностойкость, K _{1c} , МПа*м ^{1/2}		
«1»	«2»	«3»	«1»	«2»	«3»
265±8	212±12 (169±8)	237±11 (174.3±1.9)	0.31±0.05	0.161±0.023	0.27±0.04

6. Термодинамические расчеты растворимости и исследование кинетики растворения керамики

В шестом разделе сделана термодинамическая оценка конгруэнтной растворимости β-CaK_{0.6}Na_{0.4}PO₄ (фазы «С») на основании расчета энергии решетки промежуточной фазы, исходя из ее мольного объема, определенного по рентгеновских данным (табл. 4).

Табл. 4. Термодинамическая оценка растворимости различных фосфатов

	ГА	β-ТКФ	β-CaNaPO ₄	А (Ca ₅ Na ₂ (PO ₄) ₄)	«С» (CaK _{0.6} Na _{0.4} PO ₄)	α-CaKPO ₄
ΔH ^o _{298(реш)} , кДж/моль	5683	5249	4842	4797	4639	4468
ΔH ^o _{298(гидр)} , кДж/моль	-5726	-5282	-4897	-5089	-4856	-4815
ΔG ^o _{298(раств)} , кДж/моль	+123	+112	+73	-151	-92	-225
ΔH ^o _{298(реш)} - энтальпия решетки, ΔH ^o _{298(гидр)} - энтальпия гидратации, ΔG ^o _{298(раств)} - энергия Гиббса растворения						

Исходя из оценки свободной энергии растворения, фаза «С» обладает довольно высокой растворимостью, сопоставимой с таковой для высокорезорбируемой фазы на основе высокотемпературной модификации твердых растворов α -Ca(Na,K)PO₄.

Была изучена кинетика растворения замещенных фосфатов в модельных растворах лимонной кислоты со значениями pH= 5 и 6 (рис. 13-а) и в растворах трибуфера при pH=7.4 (рис.13-б). В кислой среде все составы растворяются достаточно интенсивно, однако присутствие в образцах фаз, обогащенных калием, позволяет сделать кривую растворимости более равномерной (близкой к линейной). Это является хорошей предпосылкой для прогнозирования скорости растворения материала, что несомненно важно при создании костнозамещающего имплантата. При pH=7.4 инконгруэнтный характер растворения (с выпадением ГА из раствора) проявляется на графиках в виде прогиба кривых, соответствующих концентрациям ионов Ca²⁺ и PO₄³⁻.

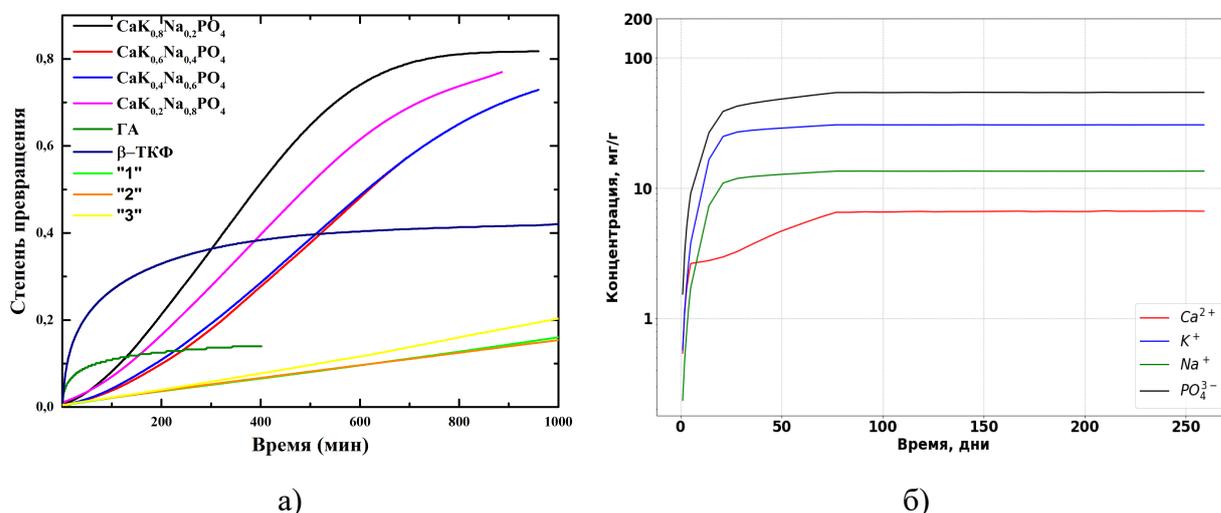


Рис. 13. а) Кинетика растворения замещенных фосфатов кальция в pH-статированных условиях с pH=5 и б) кинетика растворения CaK_{0.6}Na_{0.4}PO₄ в статических условиях в трибуфере (pH=7.4)

Выводы

1. Построен вариант фазовой диаграммы квазибинарного разреза CaKPO₄ - CaNaPO₄, характер субсолидных равновесий в котором сопоставим с таковыми в системе K₂SO₄ – Na₂SO₄, что вызвано кристаллохимическим подобием глазеритоподобных фаз CaMPO₄ и M₂SO₄ (M=Na, K). Установлено, что существующий выше 700°C непрерывный ряд твердых растворов на основе α -Ca(K,Na)PO₄ при понижении температуры претерпевает эвтектоидный распад на твердые растворы на основе β -CaMPO₄ (M=K или Na) и промежуточное соединение «С» - глазеритоподобную фазу переменного состава β -CaK_yNa_{1-y}PO₄ с широкой областью гомогенности (y=0.45 – 0.78 при 500°C).

2. Установлены схемы фазовых отношений в изотермических сечениях фазовой диаграммы Ca₃(PO₄)₂ - CaKPO₄ - CaNaPO₄ при 500°C и 1200°C. При температурах спекания керамики (~1200°C) в фазовых равновесиях участвуют фазы «А» (Ca₅Na₂

(PO_4)₄), «X» ($\text{Ca}_8\text{K}_2(\text{PO}_4)_6$), β -ТКФ ($\beta\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$) и высокотемпературный твердый раствор $\alpha\text{-Ca}(\text{K,Na})\text{PO}_4$. При температурах ниже 500°C в фазовых равновесиях участвуют твердые растворы на основе $\beta\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$, $\beta\text{-CaNaPO}_4$, $\beta\text{-CaK}_{0.6}\text{Na}_{0.4}\text{PO}_4$ и $\beta\text{-CaKPO}_4$. Показано, что практический интерес с точки зрения использования в качестве резорбируемой биокерамики представляют составы, принадлежащие при температуре спекания к однофазной области твердого раствора фазы «А», двухфазной области «А»+ β -ТКФ и трехфазной области «А»+«X»+ β -ТКФ.

3. Установлено, что фазовые переходы $\beta \rightarrow \alpha$ в CaMPO_4 являются переходами первого рода и характеризуются увеличением мольного объема. Величина объемного эффекта перехода возрастает в ряду $\text{CaK}_{0.6}\text{Na}_{0.4}\text{PO}_4$, CaKPO_4 , CaNaPO_4 . Значительная величина объемного эффекта перехода в керамике на основе CaNaPO_4 является причиной ее микрорастрескивания.

4. Исследование спекания модельной плотной керамики состава $\text{CaK}_{0.6}\text{Na}_{0.4}\text{PO}_4$ в изотермическом и двухстадийном режимах, а также методом реакционного спекания и электрополевыми методами, показало, что плохое уплотнение керамики на основе смешанно-катионных фосфатов кальция-натрия-калия связано со значительным вкладом рекристаллизации в процесс спекания. Улучшение уплотнения и микроструктуры керамики может быть достигнуто за счет использования альтернативных методов спекания, подобных электроискровому (до 97% плотности при размерах зерен до нескольких микрон), в том числе для макропористых образцов со сложной архитектурой типа структуры Кельвина.

5. Установлено, что в системе $\text{CaKPO}_4 - \text{CaNaPO}_4$ при увеличении доли калия в составе прочность керамики, а также ее трещиностойкость увеличиваются, что связано с уменьшением величины изменения объема при фазовом переходе в CaMPO_4 при увеличении доли калия. Основным механизмом упрочнения керамики является торможение трещин при достижении ими пор. Показано, что в системе $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2 - \text{CaKPO}_4 - \text{CaNaPO}_4$ при переходе от однофазной керамики, содержащего при температуре спекания фазу «А», с увеличением доли CaKPO_4 к двухфазной керамике «А»/ β -ТКФ происходит ослабление прочностных свойств. В трехфазной композитной керамике «А»/ β -ТКФ/«X» наличие лучше спекаемой фазы «X» частично компенсирует это падение, повышая твердость и трещиностойкость керамического материала.

6. Термодинамическая оценка растворимости $\beta\text{-CaK}_{0.6}\text{Na}_{0.4}\text{PO}_4$ дает величину свободной энергии растворения, сопоставимую со значениями для высокорезорбируемых материалов на основе высокотемпературных твердых растворов $\alpha\text{-Ca}(\text{K,Na})\text{PO}_4$. Показано, что предложенные в работе керамические материалы на основе смешанно-катионных фосфатов кальция-натрия-калия обладают невысокой и практически постоянной скоростью растворения (резорбции) при $\text{pH}=5$ (доля растворившегося материала 20% за 17 часов); это позволяет их рекомендовать для дальнейших медико-биологических исследований в качестве резорбируемых остеозамещающих материалов.

Список использованной литературы

[1] Glasser L., Jenkins H.D.B. Lattice Energies and Unit Cell Volumes of Complex Ionic Solids // J. Am. Chem. Soc. 2000. Vol. 122, № 4. P. 632–638.

[2] Marcus Y. The thermodynamics of solvation of ions. Part 2.—The enthalpy of hydration at 298.15 K // J. Chem. Soc. Faraday Trans. 1 Phys. Chem. Condens. Phases. 1987. Vol. 83, № 2. P. 339–349.

[3] Marcus Y. The hydration entropies of ions and their effects on the structure of water // J. Chem. Soc. Faraday Trans. 1. 1986. Vol. 82, № 1. P. 233–242.

[4] Teng M.-H., Lai Y.-C., Chen Y.-T. A Computer program of Master Sintering Curve model to accurately predict sintering results // Western Pacific Earth Sciences. 2002. Vol. 2, № 2. P. 171–180.

Основные публикации по теме диссертации

Научные статьи, опубликованные в журналах Scopus, WoS, RSCI, а также в изданиях, рекомендованных для защиты в диссертационном совете МГУ по специальности.

Статьи

1. Н.К. Орлов, А. К. Киселева, П. А. Милькин, П. В. Евдокимов, В. И. Путляев, Liu Yaxiong. Экспериментальное изучение высокотемпературной области системы $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2 - \text{CaNaPO}_4 - \text{CaKPO}_4$ // Журнал физической химии. 2021. Т. 95, №7, с. 982–986, IF: 1.08 (РИНЦ).

2. N. Orlov, A. Kiseleva, P. Milkin, P. Evdokimov, V. Putlayev, J. Günster, M. Biesuz, V. M. Sglavo, A. Tyablikov. Sintering of mixed Ca-K-Na phosphates: Spark Plasma Sintering vs Flash-sintering // Open Ceramics. 2021. №5, 100072 (IF: -).

3. Н.К. Орлов, А.К. Киселева, П.А. Милькин, П.В. Евдокимов, В.И. Путляев и J. Günster. Возможности реакционного спекания при получении прочной макропористой керамики на основе замещенных фосфатов кальция // Неорганические материалы. 2020. Т. 56, №12, с. 1371–1379, IF: 1.276 (РИНЦ).

4. N. Orlov, P. Milkin, P. Evdokimov, A. Garshev, V. Putlayev, V. Grebenev, J. Günster. Phase equilibria in the system $\text{CaNaPO}_4 - \text{CaKPO}_4$ and their influence on the formation of bioceramics based on mixed calcium potassium-sodium phosphates // Journal of the European Ceramic Society. 2019. Vol. 39, №16, p. 5410–5422 (IF: 5.3).

5. Н.К. Орлов, В.И. Путляев, П.В. Евдокимов, Т.В. Сафронова, А.В. Гаршев, П.А. Милькин. Разработка композитной биокерамики на основе анализа фазовых равновесий в системе $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2 - \text{CaNaPO}_4 - \text{CaKPO}_4$ // Неорганические материалы. 2019. Т. 55, №5, с. 516–523, IF: 1.276 (РИНЦ).

6. Н.К. Орлов, А. К. Киселева, П. А. Милькин, П. В. Евдокимов, В. И. Путляев. Реакционное спекание биокерамики на основе замещенных фосфатов кальция

CaMPO_4 (M = Na, K) // Перспективные материалы. 2019. Т. 12, с. 52–63, IF: 1.276 (РИНЦ)..

7. Н.К. Орлов, В. И. Путляев, П. В. Евдокимов, Т. В. Сафронова, Е. С. Климашина, П. А. Милькин. Резорбция кальцийфосфатной биокерамики $\text{Ca}_{3-x}\text{M}_{2x}(\text{PO}_4)_2$ (M=Na, K) в модельных растворах // Неорганические материалы. 2018. Т. 54. №5, с. 523–531, IF: 1.276 (РИНЦ).

Избранные тезисы

1. Орлов Н.К. Трехмерные керамические структуры на основе замещенных фосфатов кальция, полученные FAST-спеканием // XXIV Международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых ученых "Ломоносов 2021", МГУ имени М.В.Ломоносова, Россия, 15 апреля 2021 (устный доклад, призер)

2. Orlov N.K., Kiseleva A.K., Milkin P.A., Evdokimov P.V., Putlayev V.I., Günster J., Biesuz M., Sglavo V. FAST-Sintering of substituted TCP based materials for bone grafting application // Young Ceramists Additive Manufacturing Forum (yCAM 2020), *Online Conference*, 2020 (устный доклад)

3. N. Orlov, P. Milkin, P. Evdokimov, V. Putlayev, J. Günster. Sintering of sodium and potassium TCP based ceramic for bone grafting application // XVI Conference and exhibition of the European Ceramic Society (XVI ECerS CONFERENCE 2019), Torino, Italy, 2019 (устный доклад)

4. Orlov N., Milkin P., Evdokimov P., Putlayev V., Günster J. Field-assisted sintering of 3D printed ceramic scaffolds for bioimplantation based on substituted calcium phosphate // Young Ceramists Additive Manufacturing Forum (yCAM 2019), Mons, Belgium, 2019 (устный доклад)

5. Orlov N., Milkin P., Evdokimov P., Putlayev V., Günster J., Nicolaidis D. Bioceramics from $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ - CaKPO_4 - CaNaPO_4 system for bone replacement and grafting // Biomaterials and Novel Technologies for Healthcare, 2nd International Biennial Conference BioMaH 2018, Frascati (Rome), Italy, 2018. (устный доклад, грамота за лучший доклад)