

Министерство образования и науки Российской Федерации
Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
ТОМСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ СИСТЕМ
УПРАВЛЕНИЯ И РАДИОЭЛЕКТРОНИКИ (ТУСУР)

Кафедра компьютерных систем в управлении и проектировании (КСУП)
Факультет вычислительных систем (ФВС)

«Анализ и систематизация данных о физических свойствах биоактивных
КОМПОЗИТОВ»

**ОТЧЕТ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ПРЕДДИПЛОМНОЙ
(ПРОИЗВОДСТВЕННОЙ) ПРАКТИКЕ**

Студентка гр. 524
_____ А. Е. Резванова
« ____ » _____ 2018 г.

Руководитель
практики от университета
Старший н.с
_____ Т. В. Ганджа
« ____ » _____ 2018 г.

Руководитель практики от предприятия
Старший преподаватель каф.КСУП
_____ С. А. Панов
« ____ » _____ 2018 г.

Оценка _____

1 Введение

Преддипломная практика является частью учебного процесса и эффективной формой подготовки будущего специалиста к трудовой деятельности.

Основная цель преддипломной практики — это получение теоретических и практических результатов, являющихся достаточными для успешного выполнения и защиты выпускной квалификационной работы. Выполнение программы преддипломной практики обеспечивает проверку теоретических знаний, полученных в период обучения в университете, их расширение, а также способствует закреплению практических навыков, полученных студентами во время прохождения преддипломной практики.

Задачи преддипломной практики:

- поиск и подбор литературы (учебники, монографии, статьи в периодических изданиях) по теме ВКР;
- всесторонний анализ собранной информации с целью обоснования актуальности темы ВКР;
- детализация задания, определения целей ВКР, задач и способов их достижения, а также ожидания результатов ВКР;
- оформление отчета о прохождении студентами преддипломной практики.

Местом прохождения преддипломной практики является Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Томский государственный университет систем управления и радиоэлектроники (ТУСУР), кафедра компьютерных систем управления и радиоэлектроники, направления системного анализа.

Кафедра КСУП возникла при объединении кафедры ОАСУ и САПР в 1997 году.

2 Мотивация при выборе направления исследования

Миллионы людей подвержены поражениям костных тканей в результате патологических заболеваний, таких как остеопороз, травмы, переломы и другие заболевания, что приводит к необходимости хирургического вмешательства с последующим внедрением имплантатов для реконструкции костных тканей и замещения костных дефектов. Материал имплантата должен удовлетворять ряду требований, в частности, обладать биосовместимостью с человеческой тканью, а также механическими характеристиками, близкими с механическими свойствами кости в месте интеграции имплантатов. Проведенный анализ статистических данных показал, что на рынке биоматериалов наблюдается рост инвестиций, что указывает на насущную проблему в создании биоматериалов с наперед заданными механическими и структурными свойствами. Если в 2016 году рынок биоматериалов имел стоимость около 71 млрд. долл. США, то по прогнозам на 2021 он составит уже 149.17 млрд. долл. США, что вдвое больше [1]. На практическую актуальность темы ВКР, указывает и то, что ежегодно во всем мире проводится более двух миллионов процедур трансплантации. В связи с этим, целью ВКР был системный анализ данных о полученных биоматериалах, выявление их недостатков и поиск путей получения новых и улучшенных материалов медико-биологического назначения с заданными механическими, структурными и биоактивными свойствами, применимых для имплантатов по замене твердых тканей. Для установления ориентиров при разработке новых материалов медико-ортопедического назначения необходимо знание физических, химических и механических свойств естественной кости [2]. Результаты проведенного анализа представлены в следующем разделе.

3 Понятие кости и ее структура

Кость представляет собой композиционный материал, состоящий из 10% воды, 20% органического материала и 70% минерального вещества и имеет иерархическую структуру [3].

Понятие иерархической структуры подразумевает собой многоуровневую форму организации объектов со строгой соотнесенностью объектов нижнего уровня определенному объекту верхнего уровня. Иерархическая структура человеческой кости представлена на рисунке 1 [4, 5].

Органическая компонента кости состоит, в основном, из коллагена (высокомолекулярное соединение, волокнистый белок, обладающий высокой эластичностью). Неорганический минеральный компонент представляет собой кальций-дефицитный карбонатзамещенный апатит, содержащий ионы кальция и фосфата, сходные по структуре и составу с гидроксиапатитом ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$) [6]. Конические минеральные кристаллы расположены между концами коллагеновых фибрилл, которые затем помещаются в листы, называемые ламелями. Размеры минеральных кристаллов, как правило, находятся в пределах 10-100 ангстрем.

Коллагеновые пластинки либо расположены в концентрических кругах, называемых трубчатыми гаверсовыми системами, либо в листах. Эти листы образуют губчатую кость, найденную внутри структуры и на концах костей.

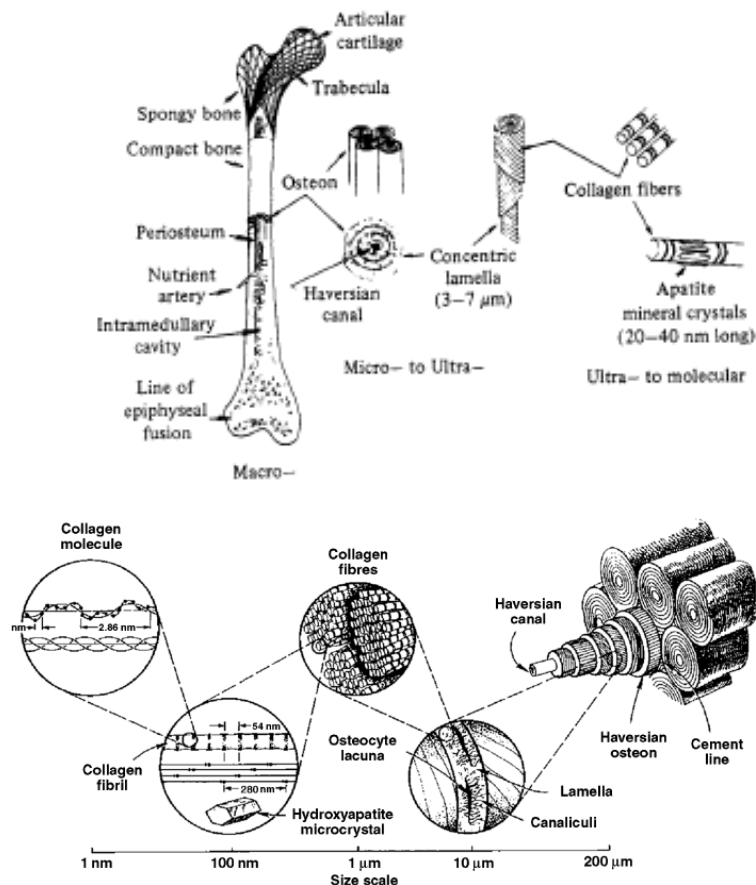


Рисунок 1 - Иерархическая структура человеческой кости [4]

Структурно-функциональной единицей кости является остеон, представляющий собой микроскопическую систему костных трубок (цилиндров), вставленных друг в друга. Центром системы является питающий канал диаметром от 10 до 100 мкм, внутри которого проходит кровеносный капилляр. Количество костных цилиндров, составляющих остеон, может колебаться от 4 до 20. Из остеонов состоит компактное вещество кости, а губчатое вещество кости представляет собой пористую матрицу [4, 7, 8]. Кость весьма неоднородна по микроструктуре и механическим свойствам. [8]. Механические свойства кости в значительной степени зависят режима приложенной нагрузки, направления приложенной нагрузки и вида кости. С увеличением уровня минерализации костей увеличивается прочность и уменьшается деформация разрушения [9]. Кроме того, прочность и другие механические свойства кости зависят от

ориентации коллагеновых волокон, плотности кости, и пористости, [10] и молекулярной структуры и расположения ее составляющего апатита кристаллов в их коллагеновой матрице [11]. Наконец, как прочность, так и объем кости человека резко снижаются с возрастом [12, 4]. Кортикальная кость является композиционным материалом, на наноструктурном уровне представляющим собой взаимопроникающий каркас, состоящий из минералов на основе ГА и волокон коллагена. Данный каркас формирует слоистую микроструктуру, которая, в свою очередь, является основной для ориентированных цилиндрических образований на макроуровне [13]. Такая сложная структура обуславливает высокую прочность и, способность, сопротивлению разрушению костной ткани [14]. Главными механизмами упрочнения, ответственными за высокое сопротивление разрушению, по всей видимости, являются отклонение трещины границами раздела, и вытягивание волокон коллагена. Разрушение кости происходит при деформациях свыше 3 %. Жесткость кости увеличивается с увеличением содержания минеральной составляющей. Согласно данным [15], прочность при сжатии губчатого вещества из проксимальной области большеберцовой кости составляет всего лишь около 3,5 МПа, прочность этого вещества из головки тазобедренного сустава равна 1-15 МПа, а прочность кортикальной кости верхней суставной поверхности большеберцовой кости – 3-23 МПа. По некоторым оценкам, прочность кортикальной кости может достигать значения 150 Мпа [2, 4].

Систематизированные данные о механических свойствах человеческой кости представлены в таблице 1.

Таблица 1 - Механические свойства человеческой кости

	Испытания, связанные с осью кости	
	Параллельные	Нормальные
Предел прочности (МПа)	124-174	49
Прочность на сжатие (МПа)	170-193	133
Прочность на изгиб (МПа)	160	
Прочность на сдвиг (МПа)	54	
Модуль Юнга (ГПа)	17.0-18.9	11.5
Устойчивость к разрушению (Дж/м ²)	20-27 (случайная) 6000 (низкая скорость деформации) 98 (высокая скорость деформации)	
Прочность на разрыв (МПа*м ^{1/2})	2-12	
Предельное растягивающее напряжение	0.014-0.031	0.007
Предельная деформация сжатия	0.0185-0.026	0.028
Предел текучести при растяжении	0.007	0.004
Предел текучести при сжатии	0.010	0.011

Столь большие отличия свойств обусловлены также тем, что костный аппарат человека, как и другие системы организма, подвержен старению, вследствие чего, кости пожилого человека приобретают повышенную хрупкость, а также испытывают другие изменения [4].

На рисунке 2 представлена зависимость твердости по Виккерсу от расстояния от места вдавливания до границы раздела DEJ “эмаль-дентин” [16]. Испытания твердости проводились с диапазоном нагрузок от 3 до 5 Н. Установлено, что твердость эмали варьируется в диапазоне от 370 HV до 440 HV, а на границе раздела происходит скачкообразное падение твердости до 50 HV. В дентине твердость практически не меняется с удалением от границы раздела.

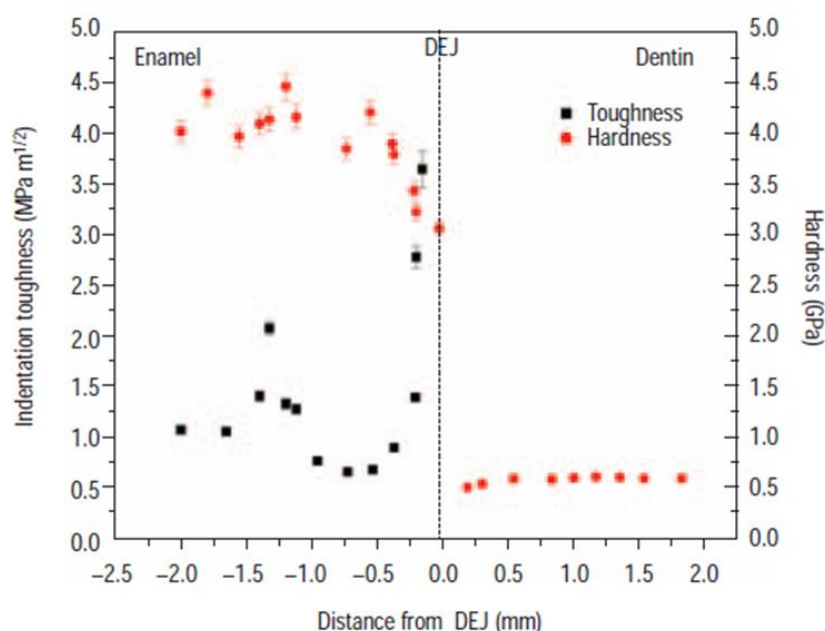


Рисунок 2 - Зависимость твердости по Виккерсу от расстояния от места вдавливания индентора до границы раздела DEJ “эмаль-дентин” [16]

Таким образом, из анализа представленных литературных данных, можно сделать вывод, что различные костные ткани человека весьма неоднородны по микроструктуре, а их механические свойства, в частности, твердость, могут меняться в широком диапазоне значений.

4 Анализ физико-химических характеристик современных биоматериалов, применяемых в трансплантологии и хирургии

Биосовместимые материалы относятся к тем материалам, которые находятся в непосредственном контакте с клетками тканей и телесными жидкостями в организме человека. Они обычно используются в качестве заменителей тканей. С их помощью можно компенсировать дефекты, вызванные старением, болезнью или несчастным случаем [17]. Изучение медицинских имплантатов очень сложная задача, которая требует для достижения прогресса необходимости сотрудничества экспертов в различных областях, таких как физика, химия, моделирования процессов, управлении и проектировании сложных систем, ортопедия, других.

Продукты из биоматериалов можно классифицировать на ортопедические, сердечно-сосудистые, желудочно-кишечные, урологические, пластические операции и другие [18]. Самый большой размер рынка среди всех продуктов из биоматериала принадлежит ортопедическим биоматериалам [19].

Существуют две основные категории ортопедических биоматериалов. Первый тип - имплантаты, обычно изготовленные из металлов, керамики или твердых полимеров для регенерации костной ткани [19]. Второй тип биоматериалов основан на биоразлагаемых полимерах и их композитах [19]. Выбор подходящих материалов, используемых для изготовления медицинских имплантатов должен включать анализ многочисленных факторов и свойств, таких как биосовместимость, биоадгезия, биофункциональность, устойчивость к коррозии и т. д. Чтобы понять поведение биоматериала внутри тела, важно иметь адекватные медицинские данные о генотоксичности, канцерогенности, цитотоксичности, раздражении и т. д.

Материалы, используемые в ортопедии, должны соответствовать следующим основным требованиям:

Биосовместимость. Биосовместимость является основным требованием к материалу имплантата. Критерии, определяющие биосовместимость материалов: отсутствие токсического, иммуногенного действия, генотоксического и канцерогенного эффекта, биосовместимые материалы не должны провоцировать развитие инфекционных заболеваний, вызывать развитие местной воспалительной реакции и нарушать функцию тканей, при этом они должны обеспечивать сохранность своих функциональных характеристик в течение всего срока службы [20]. Значительный прогресс достигнут при использовании биологически активных материалов на основе веществ, изначально близких по химическому и фазовому составу к костной ткани, либо способных к образованию таких веществ на своей поверхности в результате биомиметических процессов взаимодействия с окружающими тканями и жидкостями организма. К первой группе биоактивных материалов для костной имплантации относятся ортофосфаты кальция, структура, технология и свойства которых изучаются в течение многих лет. Принципиально другой класс биоактивных материалов - это биостекла и биоситаллы [21,22,23,24,25,2]

В течении последних 30 лет были опробованы многие материалы для изготовления матриц, и наиболее перспективными представляются некоторые полимеры, кальций-фосфатная керамика и биостекла. С точки зрения биосовместимости, гидроксиапатит, по-видимому, является наиболее подходящим керамическим материалом для имплантатов с заменых твердых тканей. Гидроксиапатит (НАр, химическая формула $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$) является основной минеральной составляющей зубов и костей. Он показывает превосходную биосовместимость с твердыми тканями [21,15].

Нетоксичность. В случае нетоксичных материалов отсутствуют или минимизированы негативные или патологические реакции, тогда как токсичные, наоборот приводят к накоплению в живом организме таких реакций и проявляются в различной степени поражения организма.

Примерами токсичных материалов являются тяжелые металлы, такие как хром или никель, фтор и некоторые органические молекулы. Следует избегать любого растворения этих компонентов в жидкостях организма. Когда инородный твердый материал помещается в тело, он может вызывать отторжение инородного тела [26].

Несмотря на значительные преимущества по технологичности и механическим свойствам, биосовместимые полимеры обладают существенным недостатком из-за возможной токсичности продуктов их деструкции, либо несовместимой с процессом остеогенеза кинетикой резорбции. Поэтому значительные усилия исследователей направлены на разработку керамических матриц. Идеальным для этой цели представляется использование апатитовой кальций-фосфатной керамики, поскольку минеральная составляющая костной ткани представлена, в основном, гидроксипатитом кальция [2]. К нетоксичным биоматериалам тканевой инженерии можно также отнести углеродные нанотрубки. В работе [27] рассматривался существенный вопрос их цитотоксичности [28]. Цитотоксичность определяется различными параметрами нанотрубок, такими как: их длина, присутствие металлических примесей, дисперсионное и агрегационное состояние, покрытие или функционализация и другие [29]. В работе [30] показано, что углеродные нанотрубки не обладают токсичными свойствами и могут быть использованы для культивирования клеток.

Коррозионная стойкость. По коррозионным свойствам наиболее пригодными для изготовления имплантатов являются материалы, по химическому составу сходные с биологическими тканями. В частности, для

элементов скелета такими материалами могут являться гидроксиапатит или углеродсодержащие материалы. К этой же группе относятся материалы на основе различных химических соединений металлов с неметаллами: оксиды, карбиды, нитриды, в том числе различные виды керамики [31].

Долговечность. Это способность материала сохранять продолжительную работоспособность до наступления предельного состояния при определенных условиях, приводящих к отрицательным последствиям, в частности разрушению.

Твердость и пластичность. Твердость определяется способностью материала сопротивляться пластической деформации.

Керамика с высокой внутренней прочностью и твердостью, такой как оксид алюминия, обычно имеет высокое практическое из-за хорошей устойчивости к износу и истиранию. Твердые покрытия из оксида алюминия имеют хороший потенциал для применения имплантатов. Но, связывание кости с материалом, таким как гидроксиапатит, чем к оксиду алюминия или металлам, без какого-либо поверхностного слоя, фиброзной инкапсуляции или реакции инородного тела. Гидроксиапатит может быть прочным и обладает отличной устойчивостью к усталости. Таким образом, он является наиболее привлекательной керамикой для имплантации и интенсивно изучается.

Пластичность – способность материала без разрушения изменять свою форму под действием внешней нагрузки.

Модуль Юнга – способность материала сопротивляться различными деформациям, таких как сжатие, растяжение.

Поскольку модуль Юнга большинства материалов, используемых в ортопедических имплантатах (такие как титан, металлические сплавы и тд.) обычно в 5-10 раз выше, чем у человеческой кости, это приводит переносу большей части нагрузки с кости на имплантат, и как следствие к атрофии костных тканей и их последующему их отмиранию с течением времени.

Таким образом, несмотря на то, что изначально предпочтение отдавалось биологически инертным, то есть не токсичным и устойчивым к биохимическим воздействиям организма материалам: коррозионностойким металлам (титан и его сплавы, нержавеющая сталь и др.), керамике (корундовая, диоксид-циркониевая керамика) и пластмассам (полиметилметакрилат, высокомолекулярный полиэтилен). Однако биоинертные материалы нашли лишь ограниченное применение в реконструктивно-восстановительной хирургии из-за неизбежных реакций отторжения. Одним из путей улучшения интеграции таких имплантатов с костной тканью может быть нанесение биоактивных покрытий на их поверхность. Однако, это не устраняет в полной мере всех существующих проблем, в частности, не позволяет устранить проблему с более высоким модулем Юнга указанных биологических инертных материалов.

Наиболее перспективным и приоритетным путем создания новых биоматериалов для костных имплантатов видится использование ортофосфатов кальция, таких как гидроксиапатит. Эти материалы являются схожими по химическому и фазовому составу с костной тканью. Из анализа литературных данных следует, что, учитывая все вышеперечисленные факторы, наиболее перспективным материалом для применения в ортопедии является гидроксиапатит (ГА) $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ [4,32,33] из-за его превосходной биосовместимости, остеопроводимости и биоактивности [34, 35, 36]. Успешное применение НА также обусловлено его способностью индуцировать регенерацию кости и рост костей на поверхности тканевых имплантатов без промежуточного слоя волокнистой ткани [5].

Тем не менее указанные материалы не лишены недостатков, поскольку механические свойства полученных керамических композитов из ортофосфатов кальция не всегда являются близкими с механическими свойствами кости в месте интеграции имплантатов. В связи с этим возможности непосредственного имплантирования конструкции,

изготовленной из биоактивного керамического материала, для реконструкции органа с поврежденной костной тканью остаются весьма ограниченными, в силу того, что показатели механической прочности имплантатов на основе ортофосфатов кальция могут не соответствовать показателям механических свойств естественной костной ткани.

Учитывая необходимость разработки материалов медико-биологического назначения, обладающих биосовместимостью с человеческой костью, а также заданными механическими характеристиками, которые учитывают индивидуальные особенности человеческих костей пациента в месте имплантирования, установлено, что разработка биоматериалов для ортопедии является важной как с научной, так и с практической точки зрения. Тот факт что ортофосфаты кальция обладают наилучшей биоактивностью и они не токсичны, но в то же время их механические свойства не в полной мере удовлетворяют медицинские потребности указывает на то, что упрочнения керамики из ортофосфатов кальция является, исходя из проведенного анализа, наиболее перспективным направлением для дальнейшего совершенствования путем поиска и внедрения функциональных добавок, которые могли бы улучшить их свойства.

В следующих разделах более детально представлены структурные и механические свойства ГА, и проанализирована возможность создания синтетического материала для костных трансплантатов на его основе при добавлении углеродных нанотрубок.

5 Гидроксиапатит

Гидроксиапатит (гидроксилапатит) — минерал $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ из группы апатита, гидроксильный аналог фторапатита и хлорапатита, который представляет собой биологически активную кальцийфосфатную керамику, использующуюся в хирургии для замены и имитации кости [5].

Он является основной минеральной составляющей костей (около 50% от общей массы кости) и зубов (96% в эмали) [4].

Гидроксиапатит (ГА) является привлекательным материалом для замены и реконструкции костей благодаря его химическому составу, структуре кристаллов и соотношению кальция и фосфата (1,67), который очень похож на апатит, обнаруженный в скелетной системе человека [37, 38, 5]. Благодаря своим уникальным биоактивным и остеокондуктивным свойствам, ГА был клинически протестирован и принят для ортопедических применений [39]. ГА представляет собой слоистый кристалл, содержащий более ста атомов в элементарной ячейке (рис.3). ГА кристаллизуется в гексагональной сингонии с пространственной группой $R\bar{6}3/m$ и параметрами элементарной ячейки, $a = b = 9,432 \text{ \AA}$, $c = 6,881 \text{ \AA}$.

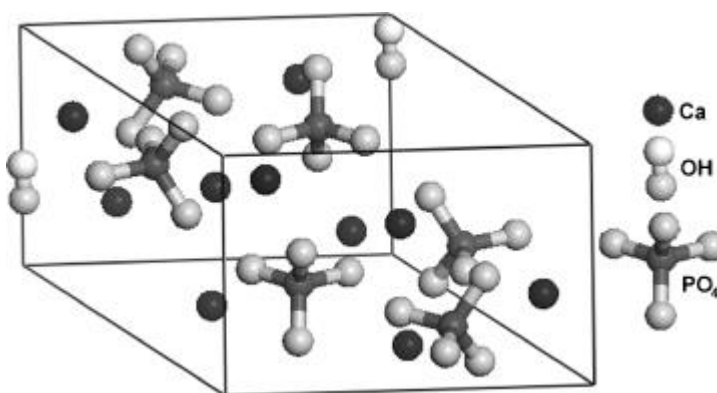


Рисунок 4 – Гидроксиапатит $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ [5]

Из анализа данных ИК спектров следует, что пик деформационных колебаний связи Ca-OH на инфракрасном (ИК-спектре) для чистого ГА

расположен при 631 см^{-1} , по мере замещения гидроксильных групп фтором этот пик смещается в область больших волновых чисел, достигая положения при 747 см^{-1} в случае 95%-ного замещения гидроксильных групп.

Плотность керамики из ГА стремятся довести до теоретически рассчитанного значения, составляющего $3,156\text{ г/см}^3$. На рисунке 5 представлена плотность образцов гранул из высушенных порошков кальциевого фосфата с $\text{Ca/P} = 1,50$, спеченная при различных температурах в течение 4 ч. На данном графике можно видеть, что с повышением температуры спекания до 1200°C наблюдается увеличения плотности. Это обусловлено увеличением NaCaPO_4 с повышением температуры. Так, при температуре спекания 1200 C получена максимальная плотность $2,85\text{ г/см}^3$, которая все же ниже теоретической $3,156\text{ г/см}^3$. С дальнейшим увеличением температуры плотность снижается [40].

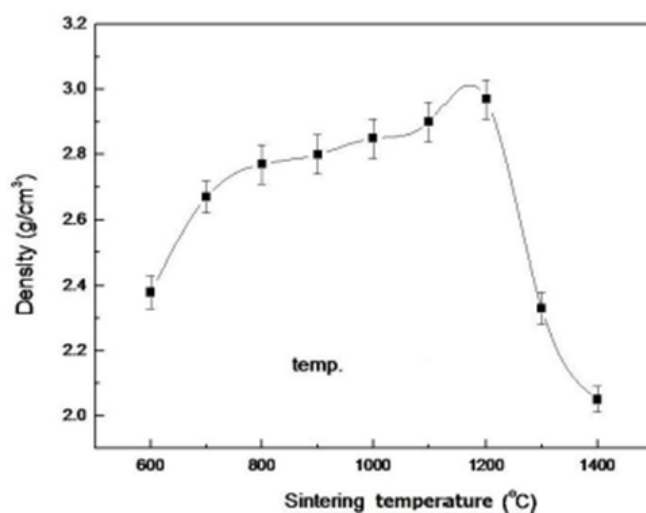


Рисунок 5- Зависимость плотности образцов от температуры спекания с соотношением $\text{Ca/P}=1.50$ [45]

Для чистого ГА стехиометрическое соотношение $\text{Ca/P}=1,67$. Изменение Ca/P может существенно изменить различные свойства ГА, в т.ч. механические. Относительное отклонение Ca/P около 1% от стехиометрического приводит к материалам с очень разными

механическими свойствами, и к появлению дополнительных фаз ортофосфатов кальция, такими как CaO, β -TCP и др., как показано на рис. 6 [41]. Поэтому после синтезе композита следует проанализировать его стехиометрию (отношение Ca/P), используя методы рентгеновской дифракции или рентгеновской флуоресцентной спектроскопии.

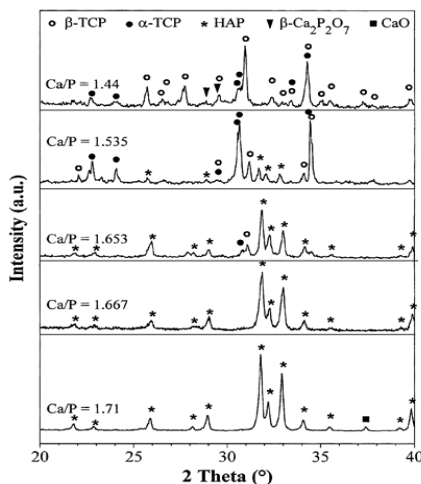


Рисунок 6 - XRD - образцы спеченных материалов с различным соотношением Ca/P [41]

5.1 Получение гидроксиапатита

Для медицинских целей применяют ГА как животного происхождения, так и синтезированный в лабораторных условиях. В зависимости от метода синтеза, может быть получен порошок с различной морфологией, удельной поверхностью, стехиометрией и степенью кристалличности.

Методы получения ГА порошка представлены в работах [15,42,43,44,45,45,46]. Из анализа этих работ следует, что, меняя условия синтеза можно варьировать плотность, стехиометричность и фазовый состав полученного вещества, поэтому при подготовке и проведении синтеза порошка ГА следует придерживаться технологии получения и проводить обязательную паспортизацию после каждого синтеза

полученного вещества на основании анализа данных методами инфракрасной спектроскопии и рентгеновской дифракции. Двумя основными способами получения ГА-порошков являются влажные методы и реакции твердого тела. В случае изготовления ГА мокрые методы можно разделить на три группы: осаждение [15,42,47,48], гидротермальная техника [15,44, 49] и гидролиз других фосфатов кальция [15,50,51].

В зависимости от техники могут быть получены материалы с различной морфологией, стехиометрией и уровнем кристалличности [4].

Сухие способы предполагают получение ГА с применением твердофазных реакций, диффузионных процессов в результате прокаливании при температуре 1000-1300°C смесей соединений, содержащих ионы Ca^{2+} и PO_4^{3-} , в определенных количествах. Получение ГА возможно по твердофазной реакции между брушитом ($\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) и карбонатом кальция (CaCO_3) [52]. Твердофазный синтез [15,53] позволяет получать стехиометрический и хорошо кристаллизованный продукт (агломераты до 30 мкм), но для них требуются относительно высокие температуры и длительное время термообработки. Кроме того, спекаемость таких порошков обычно низка.

В случае осаждения, где температура не превышает 100 С, могут быть получены кристаллы нанометрового размера. Они имеют формы лопастей, игл, стержней или равноосных частиц. Их кристалличность и соотношение Са/Р сильно зависят от условий приготовления и во многих случаях ниже, чем для хорошо кристаллизованного стехиометрического гидроксиапатита [4]. При осаждении ГА из растворов предполагают образование осадка с применением реакции осаждения в результате смешивания водных растворов, содержащих ионы Ca^{2+} и PO_4^{3-} , и выдерживании этого осадка в соответствующих условиях. Источники Ca^{2+} в данных реакциях: CaCl_2 , $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$, $\text{Ca}(\text{OH})_2$, CaCO_3 , $\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, $(\text{CH}_3\text{COO})_2\text{Ca}$ и др. В качестве источника фосфат-ионов могут быть

использованы H_3PO_4 , $\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$, $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ или K_3PO_4 . Для данного способа характерно множество изменяющихся факторов, которые не всегда дают возможность достичь хорошую воспроизводимость, сохранить стехиометрическое соотношение Са/Р в процессе синтеза, т.е. получить порошок с заданными химическими и физическими свойствами [54].

Гидротермальный способ обычно позволяет получать материалы ГА с высокой степенью кристалличности и с отношением Са/Р, близким к стехиометрическому значению. Размер кристалла находится в диапазоне от нанометров до миллиметров. Гидролиз трикальцийфосфата, монетита, кистита, или фосфат октакальция, требует низких температур (обычно ниже 100°C) и приводит к тому, что иглы или лопасти ГА имеют размер микрон. Однако в большинстве случаев продукт гидролиза сильно нестехиометричен (отношение Са/Р в диапазоне 1,50-1,71) [4]. Гидротермальный способ, требует дорогостоящей аппаратуры и основан на реакциях, проходящих при высоких температурах и давлениях (80 МПа) [55]. Таким образом, синтетический ГА в основном получают с помощью осаждения из растворов и твердофазным методом.

Другая проблема, связанная с влажными методами, заключается в присутствии ионов карбоната и / или других примесей в решетке кристаллизованного ГА.

Существуют также альтернативные способы получения НАр-порошков, такие как золь-гель метод [15, 56] электрокристаллизация [57], спрей-пиролиз [58], лиофильная сушка [59], СВЧ-облучение [60], механохимический метод [61] или эмульсионная обработка [62,4].

5.2 Керамика на основе гидроксиапатита

Материал медицинского назначения должен обладать достаточной прочностью, близкой к прочности костной ткани; высоким сопротивлением

усталости при воздействии статических и динамических нагрузок, особенно в коррозионно-активной среде организма, а также удовлетворительной вязкостью разрушения. В связи с этим при создании имплантатов порошки из ГА и ТКФ подвергают процессу уплотнения под давлением с последующим спеканием прессовок для образования керамического материала. Спекание представляет собой процесс уплотнения и консолидации частиц порошковой массы под действием высоких температур. Следствием спекания является упрочнение материала. При спекании выделяют следующие основные процессы: уплотнение материала, связанное с изменением количества, размеров и формы пор; рекристаллизация, т.е. перемещение в материале высокоугловых границ; выравнивание остаточных напряжений [52,55,26]. Уменьшение удельной поверхности ГА начинается при температурах около 500°C, а уплотнение - обычно при 850°C. На процесс спекания ГА существенно влияет парциальное давление паров воды, которые оказывают каталитическое действие. Полагают, что при относительно низких температурах спекание частиц ГА происходит по механизму поверхностной диффузии и контролируется скоростью адсорбции-десорбции водяного пара на поверхности ГА, тогда как при высоких температурах определяющим механизмом является транспорт через газовую фазу [63,41]. Биоактивность и остеопроводимость ГА обеспечивают подходящую поверхность для интеграции имплантатов [5,38] ГА широко изучается и используется в качестве свободностоящих частей имплантатов, покрывает имплантаты на металле, а также в качестве армирования полимерным строительным материалом для регенерации тканей [64]. Но основными недостатками имплантата из ГА или покрытий ГА являются их плохая вязкость разрушения и износостойкость [65,66,19]. Вязкость разрушения плотной керамики ГА ($1 \text{ МПа м}^{1/2}$) составляет всего лишь половину минимальной ударной вязкости разрушения кортикальной кости ($2\text{-}12 \text{ МПа м}^{1/2}$) [5].

Плохая износостойкость ГА является еще одним недостатком его успешного применения в ортопедических имплантатах [64,39].

На рисунке 7 представлена зависимость твердости по Виккерсу от температуры спекания. С повышением температуры спекания от 600 до 900°C наблюдается заметное увеличение твердости спеченного ГА от 94 до 407HV, затем при спекании до 1400°C твердость ГА уменьшается до 150 HV. Такая зависимость обусловлена тем, что твердость контролируется не только связыванием между частицами в спеченном композите, но и другими факторами, такими как размер зерна и вторичная фаза. Снижение твердости, наблюдаемое для образцов гранул из высушенных порошков кальция фосфата, спеченных выше 900°C (т. е. От 1000 до 1400°C), вызвано ростом зерна [40].

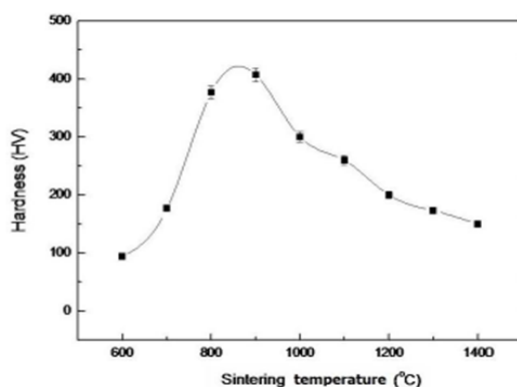


Рисунок 7 - Зависимость твердости по Виккерсу от температуры спекания [40].

Таким образом, из анализа литературных данных следует, что механические свойства ГА недостаточны для имплантатов с большой нагрузкой. Одним из наиболее подходящих решений этой проблемы является усиление материала второй фазой [19].

6 Углеродные нанотрубки и их свойства

6.1 Понятие и структура углеродных нанотрубок

УНТ состоят из свернутого листка графена с полусферическими, полуфуллеренными концевыми крышками. Однослойные нанотрубки (ОУНТ) имеют только один графеновый лист, тогда как многослойные нанотрубки (МУНТ) состоят из множества листов графена, свернутых внутри друг друга и расположенных концентрически, с межслоевым расстоянием 0,34 нм. ОУНТ обычно имеют диаметры 0,7-2 нм, а МУНТ имеют диаметры 2-100 нм или более. Их длина варьируется от нескольких микрометров до нескольких миллиметров.

Квазиодномерная структура (отношение длины к диаметру 10^3 — 10^6) позволяет рассматривать углеродные нанотрубки, как очень перспективный материал для упрочнения различного рода композитов [36]. Однако механические свойства УНТ сильно различаются в зависимости от способа производства, используемого для выращивания нанотрубок, количества дефектов и того, являются ли нанотрубки ОСНТ или МУНТ. Также очень трудно точно измерить механические свойства УНТ из-за их небольших размеров. Экспериментальная прочность на растяжение МУНТ составляет 11- 63 ГПа и не имеет зависимости от диаметра внешней стенки [67]. Модуль упругости УНТ порядка 1ТПа, исходя из оценок, сделанных в работе [67]. Эта оценка согласуется с экспериментом атомно-силовой микроскопии, проведенном на образцах УНТ, полученных методом электродугового разряда УНТ [68,69].

Однако, следует иметь в виду, что значения механических свойств, особенно для ОУНТ, будут неточными, учитывая трудности измерения площади поперечного сечения УНТ.

УНТ, полученные методом химического осаждения из паровой фазы (CVD), содержат гораздо больше дефектов, чем трубки, полученные

другими методами, что резко ухудшает их механические свойства. Значения модуля упругости на образцах УНТ, произведенные методом электродугового разряда около 1 ТПа [70]. В этой же работе установлено, что на образцах УНТ, полученных методом CVD, значения модуля упругости составило только 10-50 ГПа [70]. В то же время, производство УНТ методом CVD, значительно дешевле, что является не маловажным для получения композитных материалов в больших количествах. Механическое поведение УНТ в композитах сложнее. Независимо от того, может ли сила и жесткость УНТ быть перенесена в матрицу, зависит от количества межфазных связей между двумя фазами, на которые влияет смачиваемость УНТ и межфазная область [71,72]. ОУНТ имеют более высокое соотношение сторон и большую площадь поверхности, чем МУНТ, что обеспечивает межфазное соединение. хотя внешние оболочки МУНТ могут связываться с материалом матрицы, внутренние оболочки могут вращаться и скользить свободно, удерживаясь только слабыми силами Ван-дер-Ваальса. Недостатком является то, что ОУНТ сложнее синтезировать в больших количествах и обрабатывать по сравнению с МУНТ. Руоффом и Лорентом [73] было показано, что разрушение УНТ может происходить путем коллапса внутренней полости УНТ, тем самым обеспечивая дополнительную энергию поглощения и повышенную ударную вязкость при использовании в композитах. Обзор характеристик, влияющих на композиты УНТ, представлен в работе [74].

7 Композит ГА – УНТ

Гидроксиапатит (ГА) представляет собой биологически активную кальцийфосфатную керамику, которая используется в хирургии для замены и имитации кости. Хотя биологическая активность ГА означает, что она имеет значительную способность продвигать рост костей вдоль его поверхности, его механические свойства недостаточны для основных нагрузочных устройств. Чтобы справиться с этой проблемой, в ряде исследований использовали ГА в сочетании с другими материалами, такими как полиэтилен, диоксид циркония, легированный иттрием, [75] и Bioglass s (Novabone Products, Alachua, FL) [76]. Однако для достижения желаемых свойств требуется значительное количество армирующих фаз, и поскольку эти фазы являются либо биоинертными, значительно менее биологически активными, чем ГА, либо биологически рассасывающимися, способность композита формировать устойчивый интерфейс с костью является плохой по сравнению с ГА [5]. Идеальный армирующий материал обеспечивал бы механическую целостность композита при низких нагрузках, не уменьшая его биологическую активность.

Углеродные нанотрубки (УНТ) с их малыми размерами, высоким соотношением сторон (длина до диаметра) и высокой прочностью и жесткостью обладают отличным потенциалом для этого достижения [5]. Улучшение вязкости разрушения, износостойкости и биоактивности ГА, усиленным УНТ, вызывает научные интересы для возможных клинических применений [19]. УНТ обладает модулем Юнга в диапазоне 200-1000 ГПа [77] и прочностью на растяжение 11-63 ГПа [78]. Несколько исследований по усилению композитов УНТ из металла / керамики / полимерной матрицы успешно продемонстрировали свою способность улучшать структурные свойства, например, прочность, модуль упругости, вязкость разрушения, износостойкость и т. д. [79].

8 Методы изготовления композитов ГА-УНТ

В настоящее время существует множество методов изготовления УНТ-ГА-композитов, таких как плазменное напыление, лазерное легирование поверхности, электрофоретическое осаждение, осаждение аэрозолей, спекание горячим прессованием [80], горячее изостатическое прессование, спекание без давления [81] и спекание искровой плазмы [39] композита.

Исследования по плазменному распылению сформировали покрытие CNTs-НА, проведенное Kantest Balani [65]. Результаты показали, что высокотемпературное воздействие при плазменном напылении было подходящим для получения керамических покрытий на подложках с хорошей адгезионной прочностью. Однако высокая температура вызывала диссоциацию порошков НА на трикальцийфосфат ($\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$, ТСР).

Chen et al. [82] синтезировали покрытие ГА-УНТ на Ti-6Al-4V путем лазерного поверхностного легирования. Лазерный луч с высокой плотностью энергии вызвал диссоциацию порошков ГА на ТСР и СаО. Кроме того, неблагоприятные продукты реакции (TiC) были сформированы из-за реакции между подложкой из сплава Ti и УНТ. Ю. Бай и др. [83] синтезировали покрытие CNTs-НА на титановой подложке путем электрофоретического осаждения. Самым большим преимуществом этого метода являлось отсутствие высокотемпературного воздействия без образования диссоциации НА. Но главной проблемой этого метода было тяжелое растрескивание, которое ограничивало толщину и прочность покрытия до матрицы [84].

Получение порошка путем спекания без давления приводит к материалам с высокой плотностью (98-99%). Кроме того, это метод позволяет сохранить фазовую частоту ГА, а также группы ОН, обеспечивая

при этом достаточную плотность материала, необходимую для улучшения механических свойств [81].

На данный момент имеется лишь несколько работ о спекании композита ГА/МУНТ без давления. Mukherjee et al. [85] синтезировали и характеризовали композицию ГА / МУНТ, используя спекание без давления в атмосфере аргона для исследования физических, механических, биологических и *in vitro* биологических свойств композитов, содержащих различные отношения МУНТ. В другом недавнем исследовании они синтезировали НА на нетронутом и функционализированном МУНТ, который также был уплотнен с использованием атмосферы аргона, чтобы сообщать о влиянии функционализированного MWCNT, повышающего механические свойства композита [86].

Li et al. [87] исследовали ударную вязкость разрушения композита ГА / МУНТ до $2,40 \text{ МПа} \cdot \text{м}^{1/2}$ с добавлением 3 мас.% МУНТ путем спекания без давления в вакууме, что на 200% выше, чем одно спеченное в атмосфере аргона. Однако было установлено, что добавление МУНТ привело к разложению НА в α -ТСП и γ - $\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$, которые делают это не подходящим для реальных применений.

Таким образом, наиболее предпочтительным является спекание композита в атмосфере аргона без приложения давления из-за его низкой стоимости, простой методики получения композита и отсутствия разложения как ГА, так и трубок в процессе спекания.

9 Заключение

Из анализа литературных данных следует, что наиболее перспективным материалом для применения в ортопедии является гидроксиапатит, из-за его свойств, схожих с механическими свойствами и фазовым составом человеческой костной ткани. Кроме того, ГА обладает превосходной биосовместимостью, биоактивностью и остеопроводимостью. [34, 35, 36, 4, 32, 33]. Однако механические свойства ГА недостаточны для создания имплантатов с большой нагрузкой. Одним из наиболее подходящих решений этой проблемы является усиление материала добавлением упрочняющих добавок [19]. Углеродные нанотрубки (УНТ) с их малыми размерами, высоким соотношением сторон (длина до диаметра) и высокой прочностью и жесткостью обладают отличным потенциалом для решения данной задачи. Установлено, что при добавлении УНТ в гидроксиапатитовую матрицу получается композит, обладающий более высокими механическими свойствами, кроме того УНТ не ухудшают биоактивность материала [84].

Список использованных источников

1. Markets&markets [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.marketsandmarkets.com/PressReleases/global-biomaterials.asp> (Дата обращения: 15.05.2018).
2. Баринов, С.М.; Комлев, В.С. Биокерамика на основе фосфатов кальция. М.: Наука. 2005.
3. Shi, D. and Xuejun, W. Bioactive Ceramics: Structure, Synthesis, and Mechanical Properties. Introduction to Biomaterials. ed. by D. Shi. Tsinghua University Press, Beijing. 2006, 13–28.
4. Suchanek W.; Yoshimura M. Processing and properties of HA-based biomaterials for use as hard tissue replacement implants. J. Mater. Res. Soc. 1998. 13 (1), 94–103.
5. White, A. and Best, M. Hydroxyapatite–Carbon Nanotube Composites for Biomedical Applications: A Review. Int. J. Appl. Ceram. Technol. 2007, 4 (1), 1–13.
6. LeGeros, R. Z. and LeGeros, J. P., Dense Hydroxyapatite. An Introduction to Bioceramics. eds. L. L. Hench and J. Wilson. World Scientific, Singapore. 1993, 139–180.
7. Самусев Р.П., Селин Ю.М. Анатомия человека. М.: Медицина, 1990. 479 с.
8. Martin R.B. Bone as a ceramic composite material // Mater. Sci. Forum. 1999. v. 7, № 1. p. 5–16
9. W. J. Landis, J. J. Librizzi, M. G. Dunn, and F. H. Silver, J. Bone Mineral Res. 10, 859 (1995).
10. R. B. Martin and J. Ishida, J. Biomechanics 22, 419 (1989)
11. W. J. Landis, Bone 16, 533 (1995).

12. L. L. Hench and J. Wilson, in An Introduction to Bioceramics, edited by L. L. Hench and J. Wilson, Adv. Ser. Ceram. 1, (World Scientific Publishing Co. Pte. Ltd., London, Hong Kong, Singapore, 1993), p. 1.
13. Katz J.L. The mechanical properties of biological materials. Cambridge: Cambridge Univ. Press, 1980.
14. Evans A.G. Perspective on the development of high – toughness ceramics // J. Am. Ceram. Soc. 1990. V. 73, № 2. P. 187-206.
15. Aoki H. Science and medical applications of hydroxyapatite. Tokyo: JAAS, 1991. – 245 c.
16. V. Imbeni, J. J. Kruzic, G. W. Marshall , S. J. Marshall, R. O. Ritchie, Nature Materials volume4, pages229–232 (2005).
17. Park JB, Bronzino JD (eds) (2003) Biomaterials: principles and applications. Florida, Boca Raton.
18. F. Moussy, J. Biomed. Mater. Res. A 94A (2010) 1001–1003.
19. Lahiri, D.; Ghosh, S. and Agarwal, A. Carbon nanotube reinforced hydroxyapatite composite for orthopedic application: a review, Materials Science and Engineering C. 2012, 32 (7), 1727–1758, 2012.
20. Fujishiro T., Moojen D.J., Kobayashi N., Dhert W.J., Bauer T. W. Perivascular and diffuse lymphocytic inflammation are not specific for failed metal-on-metal hip implants // Clinical Orthopaedics and Related Research. 2011. № 469(4). P. 1127-1133.
21. Hench, L.L. Bioceramics: From concept to clinic. J. Am. Ceram. Soc. 1991, 74, 1487-1510.
22. Саркисов, П.Д.; Михайленко, Н.Ю.; Хавала, В.М. Биологическая активность материалов на основе стекла и кристаллов. Стекло и керамика. 1993, 9, 10.
23. Ходаковская, Р.Я.; Михайленко, Н.Ю. Биоситаллы - новые материалы для медицины. Журн. Всесоюзн. хим. о-ва им. Д.И. Менделеева. 1991, 36 (5), 585-593.

24. Саркисов, П.Д.; Михайленко, Н.Ю. Биоактивные неорганические материалы для костного эндопротезирования. Техника и технология силикатов. 1994, 1 (2), 5-11.
25. Белецкий, Б.И.; Гайдак, Т.И. Прогнозирование структуры спеченных биоактивных композиционных материалов для стоматологических имплантатов. Стекло и керамика. 2003, 11, 27 – 29.
26. Doremus, R.H. Review: Bioceramics. J. Mater. Sci. 1992, 27, 285-297.
27. Smart S.K., Cassady A.I., Lu G.Q., Martin D.J. The biocompatibility of carbon nanotubes. Carbon. 2006; 44: 1034–47.
28. Muller J., Huaux F., Lison D. Respiratory toxicity of carbon nanotubes: How worried should we be? Carbon. 2006; 44: 1048–56.
29. Hussain M.A., Kabir M.A., Sood A.K. On the cytotoxicity of carbon nanotubes. Current science. 2009; 96(5): 664–73.
30. И.И. Бобринецкий 1, Р.А. Морозов и др., Перспективы использования углеродных нанотрубок в качестве каркасного материала в инженерии биологических тканей, Клеточная трансплантация и тканевая инженерия, 6(1), 2011.
31. Перспективные технологии легких и специальных сплавов/ к 100-летию со дня рождения академика А.Ф.Белова. - М.:ФИЗМАТЛИТ, 2006. - 432 с.
32. ˇSupov´a, M. Substituted hydroxyapatites for biomedical applications: a review. Ceramics International, 41, (8), 2015, 9203–9231.
33. Tadic, D.; Peters, F. and Epple, M. Continuous synthesis of amorphous carbonated apatites. Biomaterials. 2002, 23 (12), 2553–2559.].
34. Kokubo, T.; Kim, H.M.; Kawashita, M. Novel bioactive materials with different mechanical properties. Biomaterials. 2003, 24, 2161-2175.
35. Muralithran, G.; Ramesh, S. The effects of sintering temperature on the properties of hydroxyapatite. Ceram. Int. 2000, 26, 221-230.

36. Li, H.; Zhao, Q.; Li, B. et al. Fabrication and properties of carbon nanotube-reinforced hydroxyapatite composites by a double in situ synthesis process. *Carbon*. 2016, 101, 159-167.
37. Gu YW, Loha NH, Khor KA, Tor SB, Cheang P. Spark plasma sintering of hydroxyapatite powders. *Biomaterials* 2002,23,37–43.
38. Yu LG, Khor KA, Li H, Cheang P. Effect of spark plasma sintering on the microstructure and in vitro behavior of plasma sprayed HA coatings. *Biomaterials* 2003,2695–2705.
39. Lahiri, D.; Singh, V.; Keshri, A.K.; Seal, S.; Agarwal, A. Carbon nanotube toughened hydroxyapatite by spark plasma sintering: microstructural evolution and multiscale tribological properties. *Carbon*. 2010, 48, 3103–3120.
40. I-Ming Hung, Wei-Jen Shih et al. The Properties of Sintered Calcium Phosphate with $[Ca]/[P] = 1.50$. *Int. J. Mol. Science*. 2012, 13, 13569-13586.
41. Raynaud, S.; Champion, E.; Bernache-Assollan, D. Calcium phosphate apatites with variable Ca/P atomic ratio II. Calcination and sintering. *Biomaterials*. 23 (4), 1073-1080.
42. R. Z. LeGeros, *Calcium Phosphates in Oral Biology and Medicine* (Karger AG, 1991
43. K. Yamashita and T. Kanazawa, in *Inorganic Phosphate Materials*, edited by T. Kanazawa (Materials Science Monograph 52, Kodansha & Elsevier, 1989), p. 15.
44. M. Yoshimura and H. Suda, in *Hydroxyapatite and Related Compounds*, edited by P. W. Brown and B. Constantz (CRC Press, Cleveland, OH and Boca Raton, FL, 1994), p. 45.
45. J. C. Elliott, *Structure and Chemistry of the Apatites and Other Calcium Orthophosphates* (Elsevier, Amsterdam, 1994).
46. T. S. B. Narasaraju and D. E. Phebe, *J. Mater. Sci.* 31, 1 (1996).

47. J. C. Elliott, Structure and Chemistry of the Apatites and Other Calcium Orthophosphates (Elsevier, Amsterdam, 1994).
48. T. S. B. Narasaraaju and D. E. Phebe, J. Mater. Sci. 31, 1 (1996).
49. S. Zhang, Z. Hou, and K. E. Gonsalves, Polym. Mater. Sci. Eng. 73, 300 (1995).
50. E. A. P. de Maeyer, R. M. H. Verbeeck, and D. E. Naessens, Inorg. Chem. 33, 5999 (1994).
51. A. Mortier, J. Lemaître, L. Rodrique, and P. G. Rouxhet, J. Solid State Chem. 78, 215 (1989).
52. Орловский, В.П.; Суханова, Г.Е.; Ежова, Ж.А.; Родичева, Г.В. Гидрок시아патитная биокерамика. Ж. Всес. хим. об-ва им. Д.И.Менделеева. 1991, 36 (10), 683-690.
53. R. M. H. Verbeeck, E. A. P. de Maeyer, and F. C. M. Driessens, Inorg. Chem. 34, 2084 (1995).
54. Вересов, А. Г. Направленный синтез высокодисперсных материалов на основе гидроксилapatита: Автореф. дис. на соиск. уч. степ. канд. хим. наук. 2003, 22 с.
55. Hattori, T. The characterization of HA precipitation. J. Amer. Ceram. Soc. 1990, 73 (4), 180-185.
56. Y. Suetsugu, K. Fuji, J. Tanaka, and K. Hirota, in Proceedings of the 12th Japan-Korea Seminar on Ceramics (1995), p. 547.
57. M. Shirkhanzadeh and M. Azadegan, Mater. Lett. 15, 392 (1993)
58. K. Itatani, O. Takahashi, A. Kishioka, and M. Kinoshita, Gypsum & Lime, No. 213, 77 (1988), in Japanese.
59. T. Hattori, Y. Iwadate, H. Inai, K. Sato, and Y. Imai, Yogyo-Kyokai-Shi 95, 825 (1987)
60. E. Lerner, S. Sarig, and R. Azoury, J. Mater. Sci. Mater. Med. 2, 138 (1991)

61. M. Toriyama, A. Ravaglioli, A. Krajewski, G. Celotti, and A. Piancastelli, *J. Eur. Ceram. Soc.* 16, 429 (1996).
62. M. G. S. Murray, C. B. Ponton, and P. M. Marquis, in *Bioceramics, Proceedings of the 5th International Symposium on Ceramics in Medicine*, Kyoto, Japan, November, 1992, edited by T. Yamamuro, T. Kokubo, and T. Nakamura (Konbunshi Kankokai, 1992), Vol. 5, p. 15.
63. Bernache-Assollant, D.; Ababou, A.; Champion, E.; Heughebaert, M. Sintering of calcium phosphate hydroxyapatite $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ I. Calcination and particle growth. *J. Europ. Ceram. Soc.* 2003, 23 (2), 229-241.
64. Y.W. Gu, K.A. Khor, P. Cheang, *Biomaterials* 25 (2004) 4127–4134
65. K. Balani, Y. Chen, S.P. Harimkar, N.B. Dahotre, A. Agarwal, *Acta Biomater.* 3,(2007) 944–951.
66. Y. Chen, T.H. Zhang, C.H. Gan, G. Yu, *Carbon* 45 (2007) 998–1004.
67. Yu, M. F.; Lourie, O. M.; Dyer, J.; Moloni, K.; Kelly, T. F. and Ruoff, R. S. Strength and Breaking Mechanism of Multiwalled Carbon Nanotubes Under Tensile Load. *Science*. 2000, 287, 637–640.
68. Falvo, M. R.; Clary, G. J.; Taylor II., R. M.; Chi, V.; Brooks Jr., F. P.; Washburn, S. and Superfine, R. Bending and Buckling of Carbon Nanotubes Under Large Strain. *Nature*. 1997, 389, 582–584.
69. Wong, E. W.; Sheehan, P. E. and Lieber, C. M. Nanobeam Mechanics: Elasticity, Strength, and Toughness of Nanorods and Nanotubes. *Science*. 1997, 277 1971–1975.
70. Salvétat, J. P.; Kulik, A. J.; Bonard, J. M.; Briggs, G. A.; Stockli, D. T.; et al. Elastic Modulus of Ordered and Disordered Multiwalled Carbon Nanotubes. *Adv. Mater.* 1999, 11, 161–165.
71. Ajayan, P. M. Nanotubes from Carbon. *Chem. Rev.* 1999, 99 (7), 1787–1799.

72. Lau, K. T. and Hui, D. Effectiveness of Using Carbon Nanotubes as Nano- Reinforcements for Advanced Composite Structures. *Carbon*. 2002, 40, 1597– 1617.
73. Ruoff, R. S. and Lorents, D. C. Mechanical and Thermal Properties of Carbon Nanotubes. *Carbon*. 1995, 33 (7), 925–930.
74. Thostenson, E. T.; Ren, Z. and T. Chou, W. Advances in the Science and Technology of Carbon Nanotubes and Their Composites: A Review. *Comput. Sci. Tech*. 2001, 61 (13), 1899–1912.
75. W. Bonfield, M. D. Grynpas, A. E. Tully, J. Bowman, and J. Abram, “Hydroxyapatite Reinforced Polyethylene—a Mechanically Compatible Implant Material for Bone Replacement,” *Biomaterials*, 2 [3] 185–186 (1981)
76. G. Goller, H. Demirkiran, F. N. Oktar, and E. Demirkesen, “Processing and Characterization of Bioglass Reinforced Hydroxyapatite Composites,” *Ceram. Int.*, 29 [6] 721–724 (2003).
77. S. Singh, Y. Pei, R. Miller, P.R. Sundarrajan, *Adv. Funct. Mater*. 13 (2003) 868–872.
78. M.F. Yu, O. Lourie, M.J. Dyer, K. Moloni, T.F. Kelly, R.S. Rouff, *Science* 287 (2000) 637–640.
79. A. Agarwal, S.R. Bakshi, D. Lahiri, *Carbon Nanotubes: Reinforced Metal Matrix Composites*, CRC Press, Boca Raton, 2010 9781439811498.
80. Feng, L.; Li ,K.Z.; Si, Z.S.et al. *Mater. Sci. Eng. A*. 2015, 626, 449–457.
81. Descamps, M.; Boilet, L.; Moreau, G.; Tricoteaux, A. et al. Processing and properties of biphasic calcium phosphates bioceramics obtained by pressureless sintering and hot isostatic pressing. *J. Eur. Ceram. Soc*. 2013, 33, 1263–1270.
82. Chen, Y.; Zhang, Y.Q.; Zhang, T.H.; Gan, C.H.; Zheng, C.Y.; Yu, G. Carbon nanotube reinforced hydroxyapatite composite coatings produced through laser surface alloying. *Carbon*. 2006, 44, 37–45.

83. Bai, Y.; Neupane, M.P.; Park, I.S.; Lee, M.H.; Bae, T.S.; Watari, F.; Uo, M. Electrophoretic deposition of carbon nanotubes–hydroxyapatite nanocomposites on titanium substrate. *Mater. Sci. Eng. C*. 2010, 30, 1043–1049.
84. Shoujie Liu, Hejun Li, Yangyang Su, Qian Guo, Leilei Zhang. Preparation and properties of in-situ growth of carbon nanotubes reinforced hydroxyapatite coating for carbon/carbon composites. *Mater. Sci. Eng. C*. 2017, 70, 805 – 811.
85. Mukherjee, S.; Kundu, B.; Sen, S.; Chanda, A. Improved properties of hydroxyapatite– carbon nanotube biocomposite: mechanical, in vitro bioactivity and biological studies. *Ceram. Int*. 2014, 40, 5635-5643.
86. Mukherjee, S.; Kundu, B.; Chanda, A.; Sen, S. Effect of functionalisation of CNT in the preparation of HAp–CNT biocomposites. *Ceram. Int*. 2005, 41, 3766-3774.
87. Li, A.; Sun, K.; Dong, W.; Zhao, D. Mechanical properties, microstructure and histocompatibility of MWCNTs/HAp biocomposites. *Mater. Lett*. 2017, 61, 1839–1844.