

## ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу Евдокимова Павла Владимировича «Синтез двойных фосфатов  $\text{Ca}_{(3-x)}\text{M}_{2x}(\text{PO}_4)_2$  ( $\text{M}=\text{Na}, \text{K}$ ) для создания макропористой биокерамики со специальной архитектурой», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.21 – химия твердого тела.

Рецензируемая работа посвящена разработке новых технологий биосовместимых имплантатов на основе фосфатов кальция со сложной архитектурой, которые могут использоваться в инженерии костной ткани. В последние годы в медицине активно развивается *регенеративный подход*, в рамках которого имплантату отводят роль не только материала с определенными механическими характеристиками, но и источника веществ, необходимых для роста костной ткани. Данный подход предполагает, что со временем имплантат должен полностью резорбироваться и быть полностью заменён новообразованной костной тканью. На первый план в связи с этим выходит не механическая прочность имплантата, как было ранее, при использовании заместительной терапии, но его скорость резорбции в организме, которая должна быть максимально приближена к скорости образования новой костной ткани. Важным направлением в материалах, применяемых в остеопластике, является получение деградируемых в организме материалов – биорезорбируемых материалов с пористой структурой. Улучшения резорбируемости можно добиться, в том числе, за счет придания материалу высокопористой структуры с системой взаимосвязанных пор. Новые технологии быстрого прототипирования позволяют создать образцы любой формы с минимальными затратами времени и ресурсов, их использование для производства имплантатов позволит вывести на Российский рынок современные отечественные материалы для медицины, не уступающие зарубежным аналогам, и удовлетворить потребности отечественного здравоохранения в костных имплантатах, решая в том числе проблему импортозамещения.

В настоящее время на отечественном рынке материалов такие имплантаты отсутствуют. Кроме того, импортные материалы чрезвычайно дороги, что не позволяет использовать их для массового применения, а также далеки от совершенства, поэтому необходимо разрабатывать новые современные технологии отечественных материалов, удовлетворяющих требованиям современной медицины.

Практическая ценность результатов работы заключается в разработке методики твердофазного синтеза двойных фосфатов кальция и щелочных металлов с указанием исходных веществ, температуры и времени синтеза; для устранения образования трещин в керамике на основе  $\text{Ca}_{(3-x)}\text{M}_{2x}(\text{PO}_4)_2$  предложено использовать составы с  $\text{Ca}/\text{M} > 1$

закаленные с температуры синтеза для предотвращения полиморфного превращения  $\alpha \leftrightarrow \beta$ . Отработаны технологические аспекты стереолитографии кальцийфосфатных суспензий, которая позволила создать керамические имплантаты с заданным размером макропор (от 50 мкм) и общей пористостью 70-80%. Впервые получены образцы макропористой керамики на основе смешанных фосфатов кальция и щелочных металлов с архитектурой Кельвина, обеспечивающие высокую остеокондуктивность и биорезорбируемость, а также характеризующиеся достаточной механической прочностью (до 10 МПа). Разработанные материалы состава  $\text{Ca}_{(3-x)}\text{M}_{2x}(\text{PO}_4)_2$  ( $x=0 \div 1$ , для  $\text{M}=\text{Na}$  и  $x=0-0.7$  для  $\text{M}=\text{K}$ ) являются биосовместимыми с культурой клеток фибробластов человека, не являются цитотоксичными и не содержат компонентов, негативно влияющих на адгезию, распластывание, пролиферативную активность и жизнеспособность фибробластов и могут быть использованы в работах по тканевой инженерии в качестве керамических матриц.

Целью данной работы явилась разработка физико-химических основ получения остеокондуктивных материалов с более высокой, по сравнению с ГА и ТКФ, скоростью резорбции для восстановления повреждённых костных тканей.

Для достижения поставленной цели в работе решались следующие задачи:

1. Исследовать процессы фазообразования и установить фазовые отношения в субсолидусной области (квази)бинарных разрезов  $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$  –  $\text{CaMPO}_4$  систем  $\text{CaO} - \text{M}_2\text{O} - \text{P}_2\text{O}_5$  (где  $\text{M}=\text{Na}, \text{K}$ ).
2. Определить условия синтеза (исходные реагенты, температура, время) двойных фосфатов кальция и натрия общей формулой  $\text{Ca}_{(3-x)}\text{M}_{2x}(\text{PO}_4)_2$  ( $x=0 \div 1$ ,  $\text{M}=\text{Na}, \text{K}$ ) исходя из полученных данных о фазообразовании и кинетики твердофазных реакций в указанных системах.
3. Получить керамические материалы на основе  $\text{Ca}_{(3-x)}\text{M}_{2x}(\text{PO}_4)_2$  ( $x=0 \div 1$ ,  $\text{M}=\text{Na}, \text{K}$ ). Оценить влияние полиморфного превращения на возможность получения прочной керамики и на ее резорбируемость.
4. Разработать способы получения макропористой остеокондуктивной керамики со специальной архитектурой методами трехмерной (3D-) печати, в том числе:
  - определить условия подготовки порошковых систем, в состав которых предполагается добавление дисперсионной среды и введение добавок органической и неорганической природы, модифицирующих реологию высококонцентрированных суспензий (ВКС);
  - сформулировать состав ВКС, используемых для различных вариантов трехмерной печати;

- апробировать два основных варианта прототипирования - инвертированной и прямой 3D-печати, и сделать выбор между ними; отработать технологию выбранного варианта печати;

- определить условия термообработки моделей после печати для получения прочного керамического имплантата.

5. Оценить резорбируемость избранных составов ряда  $\text{Ca}_{(3-x)}\text{M}_{2x}(\text{PO}_4)_2$  ( $x=0\div 1$ ,  $\text{M}=\text{Na}, \text{K}$ ) в растворяющей среде при различных значениях pH.

6. Провести прочностные испытания макропористых имплантатов и выборочные медико-биологические испытания.

Научная новизна работы состоит в следующих положениях:

1. Получены новые данные относительно фазовых превращений в системе  $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2 - \text{CaNaPO}_4$  и впервые предложен вариант фазовой диаграммы  $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2 - \text{CaKPO}_4$ . Показано, что основные отличия системы  $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2 - \text{CaMPO}_4$  от  $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2 - \text{CaNaPO}_4$  заключаются в:

а) смещении невариантных равновесий в область более высоких температур;

б) замедлению фазовых превращений вследствие меньшей диффузионной подвижности иона K, приводящему, в частности, к появлению полиморфизма промежуточной фазы упорядоченного твердого раствора на основе  $\alpha\text{-CaKPO}_4$ ;

в) отличной от натриевого аналога структуре низкотемпературной  $\beta\text{-CaKPO}_4$ , вследствие чего превращение  $\alpha \rightarrow \beta$  сопровождается значительно меньшим изменением мольного объема, чем у натриевого аналога.

2. Обсуждено влияние полиморфного превращения в  $\text{CaNaPO}_4$  на формирование свойств керамики и возможность стабилизации высокотемпературной фазы  $\alpha$ -ренанита для устранения негативного эффекта этого превращения. Впервые в качестве перспективного резорбируемого материала биомедицинского назначения предлагается использовать композиции, содержащие твердые растворы на основе высокотемпературных полиморфных модификаций  $\alpha\text{-CaMPO}_4$  нестехиометрического состава с  $\text{Ca}/\text{M} > 1$ .

3. Впервые проведено детальное исследование поведения керамических образцов состава  $\text{Ca}_{(3-x)}\text{M}_{2x}(\text{PO}_4)_2$  ( $x=0\div 1$ ,  $\text{M}=\text{Na}, \text{K}$ ) в водных растворах с различным уровнем pH. Показано, что образцы, содержащие фазы на основе  $\alpha\text{-CaMPO}_4$ , обладают высокой растворимостью, что подтверждает принятую в работе стратегию повышения резорбируемости вследствие снижения энергии кристаллической решетки (увеличения мольного объема).

Во введении обоснована цель работы и задачи, которые автор ставит перед собой для достижения поставленной цели, сформулирована научная новизна, практическая ценность полученных результатов и личный вклад автора.

В обзоре литературы рассмотрены требования к материалам биомедицинского назначения, даны чёткие определения основных понятий и терминов, использованных в работе (биосовместимость, биоактивность, остеокондуктивность, остеоиндуктивность, прочность, биорезорбируемость), что облегчает восприятие при прочтении работы и является положительным моментом. В аналитическом обзоре литературы приведены строение, состав и свойства костной ткани, рассмотрены кристаллохимия апатита, строение и получение трикальцийфосфата, пирофосфата кальция, а также смешанных фосфатов кальция и натрия, кальция и калия. Подробно рассмотрены и проанализированы способы получения макропористой керамики, включая метод “выгорающих добавок”; метод “вспенивания суспензий”; метод реплик. Приведена оценка биоактивности материалов, сформулированы выводы на основе анализа литературных данных, на основе которых автор поставил задачи, которые необходимо решить.

Экспериментальная часть содержит описание различных методик, использованных в данной работе, материалы и методы исследования. Достоинством работы является грамотно обоснованный выбор исходных реагентов. Для исследования состава и строения, а также поведения веществ при нагревании Евдокимов П.В. использовал такие современные методы, как рентгенофазовый анализ, термогравиметрия, ИК спектроскопия, сканирующая электронная микроскопия, биологические исследования *in vitro* и *in vivo*. Описаны термодинамические расчёты энергии Гиббса растворения индивидуальных фаз  $\text{Ca}_{(3-x)}\text{M}_{2x}(\text{PO}_4)_2$  в воде, потенциальной энергии кристаллической решётки. Автором получены керамические объёмные макропористые матриксы с заданной архитектурой с использованием трёх различных методов – метода негативных реплик, метода стереолитографии и метода заполнения полимерных форм. Евдокимовым П.В. решена важная и трудоёмкая задача построения фазовой диаграммы в системе  $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ - $\text{CaKPO}_4$ . До настоящего момента такие данные в литературе отсутствовали. Впервые были получены зависимости (табл. 4.2) изменения линейных параметров (рис. 4.16)  $\text{CaNaPO}_4$  от температуры, в том числе была получена зависимость изменения объема кристаллической решетки в зависимости от температуры. Большой объём работы проведён при подборе режимов сушки и спекания пористых материалов. Важным достоинством рецензируемой работы является сочетание теоретических и прикладных аспектов. Для увеличения прочности высокопористой керамики использован интересный приём – повторная пропитка керамики ВКС.

Таким образом, задачи, поставленные перед диссертантом, были выполнены в полном объёме.

Результаты диссертационной работы были представлены на конференциях: Международной конференции «нано 2014», XXI Международной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов» 2013 и 2014, Advanced Metals Ceramics And Composites. Kunming, China, 2013, V Всероссийской конференции по наноматериалам «НАНО 2013». Звенигород, Россия, 2013, Calorimetry and Thermal Effects in Catalysis. Lyon, France, 2012, 4th International Symposium on Structure-Property Relationships in Solid State Materials. Bordeaux, France, 2012, Study of materials by methods of thermal analysis, calorimetry and gas sorption. Saint Petersburg, 2012, XI Конференция молодых ученых «Актуальные проблемы неорганической химии: наноматериалы, их исследование и модификация при помощи синхротронного излучения». Звенигород, Россия, 2011, IX Международном Курнаковском совещании по физико-химическому анализу. Пермь, Россия, 2010, Всероссийское совещание «Биоматериалы в медицине». Москва, Россия, 2009, Всероссийском совещании «Нанотехнологии в онкологии 2009».

Несмотря на несомненные достоинства и ценность работы, нельзя не сделать некоторых замечаний:

1. В первой главе приводится деление на биотолерантные и биоинертные материалы, в то время как существенного различия между ними нет.
2. Там же употреблено выражение «запасающая функция кости», неясно, что автор имел в виду.
3. После ссылки на рис.4.67 хорошо бы сделать вывод о преимуществах и недостатках ППУ и FFF
4. Для чего вводили краситель?
5. «несильно размолоты в ступке» - очень нечёткая характеристика, хотелось бы в цифрах – измельчена до среднего размера частиц (в мкм)

Высказанные замечания не снижают ценности представленной диссертационной работы, которая является законченным исследованием. Выводы достаточно обоснованы. Автореферат и публикации отражают содержание диссертации.

Личный вклад автора не вызывает сомнений, что подтверждается публикациями в отечественных журналах и выступлением автора на многочисленных международных конференциях, а также наличием патента на изобретение.

Достоверность результатов работы подтверждается её базированием на анализе современного состояния проблемы, на комплексном использовании взаимодополняющих современных методов исследования, а также тем, что выводы диссертации не

противоречат современным научным представлениям, основанным на данных анализа литературных источников.

Диссертационная работа П.В. Евдокимова: «Двойные фосфаты  $\text{Ca}_{(3-x)}\text{M}_{2x}(\text{PO}_4)_2$  ( $\text{M}=\text{Na}, \text{K}$ ) как основа макропористой биокерамики со специальной архитектурой» является законченной научно-квалификационной работой, отвечающей требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям по специальности 02.00.21 – химия твердого тела, в соответствии с п.9 «Положения о присуждении ученых степеней» (Постановление Правительства РФ от 24.09.2013 № 842). В диссертационной работе содержится решение задач исследования процессов фазообразования и установлены фазовые отношения в субсолидусной области (квази)бинарных разрезов  $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2 - \text{CaMPO}_4$  систем  $\text{CaO} - \text{M}_2\text{O} - \text{P}_2\text{O}_5$  (где  $\text{M}=\text{Na}, \text{K}$ ), разработки способов получения макропористой остеокондуктивной керамики со специальной архитектурой методами трехмерной (3D-) печати и изучение её механических характеристик, поведения в растворах и исследование биологических свойств полученных материалов, что имеет важное значение для развития научных представлений в области химии твёрдого тела, медицинского материаловедения кальцийфосфатных материалов.

П.В.Евдокимов заслуживает присуждения ему ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.21 – химия твердого тела.

Оппонент:

кандидат химических наук,  
ведущий научный сотрудник  
лаборатории №20 ИМЕТ РАН

Инна Вилоровна Фадеева

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт металлургии и материаловедения им. А.А. Байкова Российской академии наук

119991, г. Москва, Ленинский пр., д.49

тел. (495) 4375122

E-mail: fadeeva\_inna@mail.ru

*Диссертация П.В. Фадеевой утверждена:*  
*Заместитель директора ИМЕТ РАН*



*Валентина Фадеева*