

На правах рукописи

ЕВДОКИМОВ ПАВЕЛ ВЛАДИМИРОВИЧ

**ДВОЙНЫЕ ФОСФАТЫ $\text{Ca}_{(3-x)}\text{M}_{2x}(\text{PO}_4)_2$ (M=Na, K) КАК ОСНОВА
МАКРОПОРИСТОЙ БИОКЕРАМИКИ СО СПЕЦИАЛЬНОЙ
АРХИТЕКТУРОЙ**

02.00.21 – химия твердого тела

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Москва – 2014

Работа выполнена на кафедре междисциплинарного материаловедения факультета наук о материалах и 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: **Кандидат химических наук
Путляев Валерий Иванович**

Официальные оппоненты: **Кецко Валерий Александрович**
Доктор химических наук, профессор,
Федеральное государственное бюджетное учреждение
науки Институт общей и неорганической химии им.
Н.С. Курнакова Российской академии наук,
заведующий ЦКП физическими методами
исследования веществ и материалов

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

Ведущая организация: **Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего
профессионального образования «Российский
химико-технологический университет имени Д.И.
Менделеева» (РХТУ им. Д.И. Менделеева)**

Защита состоится _____ 2015 г. в _____ на заседании диссертационного совета
Д 501.002.05 при Московском государственном университете имени М.В.Ломоносова по
адресу: 119991, Москва, Ленинские горы, дом 1, МГУ, Лабораторный корпус Б (строение
73), факультет наук о материалах, ауд.235.

С диссертацией можно ознакомиться в читальном зале Фундаментальной библиотеки МГУ
имени М.В.Ломоносова: 119234, г. Москва, ГСП-1, Ломоносовский пр., д. 27.

Автореферат размещён в сети интернет на официальных сайтах ВАК Министерства
образования и науки РФ <http://vak.ed.gov.ru/> и факультета наук о материалах Московского
государственного университета имени М.В.Ломоносова <http://www.fnm.msu.ru/>

Автореферат разослан:

Ученый секретарь
диссертационного совета Д 501.002.05,
кандидат химических наук,

Еремина Е.А.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. Биоматериалы призваны восстановить утраченные функции организма самостоятельно или в комбинации с другими материалами и конструкциями. Одним из важных направлений в этой области является разработка материалов для остеопластики (костных имплантатов), которые предназначены для замены или лечения поврежденной костной ткани. Потребности отечественного здравоохранения в костных имплантатах достигают 200 тысяч единиц в год; при этом согласно общемировому прогнозу к 2020 г. не менее 70 млн. чел. ежегодно будут испытывать острую необходимость в подобных материалах. Успешная интеграция искусственного материала в функционирующую костную ткань требует химической, биологической и механической совместимости. Объединение этих требований в рамках конкретного материала представляет собой сложную междисциплинарную задачу.

Важнейшими характеристиками такого рода материалов, помимо естественного требования биосовместимости, являются 1) способность к *резорбции*, которая коррелирует с растворимостью материалов в слабокислых и нейтральных средах, 2) *остеокондуктивность* (или остеопроводимость) – способность материала обеспечивать проходимость биологических потоков, прорастание в имплантат кровеносных сосудов (васкуляризация), адгезию и связывание остеогенных клеток; эти характеристики коррелирует с физической проницаемостью пористого тела.

В материаловедческом аспекте это диктует вполне определенные требования к химическому составу. Традиционно применяемая керамика из гидроксипатита – $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ (ГА), - практически не подвергается деградации в организме. Вместе с тем процесс интеграции (прорастания) костной ткани в такой имплантат затруднен. Связано это с крайне низкой растворимостью (биорезорбируемостью) ГА в растворных средах организма. Улучшение резорбционных свойств наблюдают у керамики, приготовленной из трикальцийфосфата $\beta\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ (β -ТКФ) или композитов ГА/ТКФ. Повышение предела и скорости резорбируемости связано с уменьшением отношения Са/Р в материале имплантата или с переходом к кальцийфосфатным соединениям, кристаллическая решетка которых менее устойчива, чем у ГА. Такими соединениями могут быть, например, двойные фосфаты типа $\text{Ca}_{3-x}\text{M}_{2x}(\text{PO}_4)_2$ (M=Na, K) с ренанитоподобной структурой, априори менее прочной, чем ГА. Дополнительным инструментом варьирования резорбционных свойств является изменение состава: при увеличении x , уменьшается отношение Са/Р.

Остеокондуктивные свойства определяются наличием связанной системы макропор (размером не менее 100 мкм). При этом керамический каркас, обрамляющий макропоры, должен обладать определенной архитектурой, позволяющей при заданной доле пор: а) максимизировать проницаемость; б) максимизировать механические характеристики, такие как прочность, жесткость; в) формировать поверхность, к которой могли бы прикрепляться, а затем делиться и дифференцироваться клетки остеогенного типа. Проектирование архитектуры каркаса и ее реализация в виде пористого керамического материала с заданной микроструктурой и фазовым составом составляют *инженерный аспект* настоящей работы.

Целью настоящей работы является разработка методов получения остеокондуктивных материалов, предназначенных для замены костных тканей,

обладающих повышенным уровнем резорбции по сравнению с ГА и ТКФ. В качестве таковых предложено использовать двойные фосфаты кальция и натрия общей формулой $\text{Ca}_{(3-x)}\text{M}_{2x}(\text{PO}_4)_2$ ($x=0\div 1$, $\text{M}=\text{Na}, \text{K}$) со структурой β -ТКФ ($x<0.15$) и β -CaNaPO₄ ($x=1$) в качестве компонентов керамики или многофазных композитов. *Стратегия повышения резорбируемости* (а точнее одного из существенных компонентов этой функции – растворимости в водных растворах), принятая в работе, основана на уменьшении энергии решетки вследствие замены катиона Ca^{2+} на крупный однозарядный катион щелочного металла; при этом по мере замещения происходит смена структурного типа α/β -ТКФ → α/β -CaMPO₄(ренанит).

В работе были поставлены и решены следующие задачи:

1. Исследовать процессы фазообразования и установить фазовые отношения в субсолидусной области квазибинарных разрезов $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ – CaMPO₄ систем CaO – M₂O – P₂O₅ (где M=Na, K).
2. Определить условия синтеза (исходные реагенты, температура, время) двойных фосфатов кальция и натрия с 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:
 - сформулировать состав и условия подготовки высококонцентрированных суспензий (ВКС), используемых для различных вариантов прототипирования;
 - апробировать два варианта прототипирования - инвертированной и прямой 3D-печати; выбрать лучший вариант с точки зрения разрешения и прочности конечной керамики;
 - определить условия термообработки моделей после печати для получения прочного керамического имплантата.
5. Оценить резорбируемость избранных составов керамики $\text{Ca}_{(3-x)}\text{M}_{2x}(\text{PO}_4)_2$ в растворяющей среде при различных значениях pH.
6. Провести прочностные испытания макропористых имплантатов и выборочные медико-биологические испытания.

Научная новизна данной работы состоит в следующих положениях:

1. Впервые показано, что основные отличия системы $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ - CaKPO₄ от $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ - CaNaPO₄ заключаются в смещении неинвариантных равновесий в область более высоких температур, в замедлении фазовых превращений, а также в отличной от натриевого аналога структуре низкотемпературной β -CaKPO₄.
2. Замедление фазового превращения α/β -ренанит в материалах на основе $\text{Ca}_{(3-x)}\text{M}_{2x}(\text{PO}_4)_2$ с $\text{Ca}/\text{M} > 1$ позволяет стабилизировать высокотемпературную фазу α -ренанита и снизить растрескивание керамики.

3. Методами 3D-печати впервые получены образцы макропористой керамики на основе двойных фосфатов кальция и щелочных металлов с архитектурой Кельвина, обеспечивающей остеокондуктивность.
4. Керамика, содержащая фазы на основе α -CaMPO₄, обладает высокой растворимостью, что подтверждает принятую в работе стратегию повышения резорбируемости вследствие снижения энергии кристаллической решетки (увеличения мольного объема).

Практическая ценность результатов работы заключается в следующем:

1. Предложены методики твердофазного синтеза двойных фосфатов кальция и щелочных металлов с указанием исходных веществ, температуры и времени синтеза.
2. Определены основные параметры процесса стереолитографии кальцийфосфатных суспензий, который позволил создать керамические имплантаты с заданным размером макропор (от 50 мкм), общей пористостью 70-80% и достаточной механической прочностью (до 10 МПа).
3. Разработанные материалы состава Ca_(3-x)M_{2x}(PO₄)₂ (x=0÷1, для M=Na и x=0÷0,7 для M=K) являются биосовместимыми с культурой клеток фибробластов человека и могут быть использованы в работах по тканевой инженерии в качестве керамических матриц.

Личный вклад автора в защищаемую работу заключается в критическом обзоре литературных данных, синтезе всех использованных в работе составов и приготовлении образцов для исследований, самостоятельном проведении всех термоаналитических, дифракционных и электронномикроскопических исследований, ионометрии растворов и, частично, высокотемпературного рентгенографического эксперимента, а также анализе и обработке экспериментальных данных, обобщении и систематизации результатов.

Представленная работа - часть плановых исследований биоматериалов, проводимых на кафедре междисциплинарного материаловедения Факультета наук о материалах МГУ и кафедре неорганической химии Химического факультета МГУ в рамках приоритетной научной темы "Создание новых типов функциональных материалов". Работа выполнена в лаборатории неорганического материаловедения кафедры неорганической химии Химического факультета МГУ. Представленные в работе результаты является частью исследований, проведенных в рамках ФЦП "Научные и научно-педагогические кадры инновационной России на 2009-2013 годы" (мероприятие 1.2.2, государственный контракт № 14.740.11.0277) и при поддержке грантов РФФИ 10-03-00866, 11-08-01015а, 11-03-12179-офи-м-2011, 12-03-01025, 12-08-00681-а, 12-08-33125, 14-08-31699 и РНФ 14-19-00752. При выполнении работы было использовано оборудование, приобретенное за счет средств программы развития Московского университета.

Публикации и апробация работы. По теме работы имеется 16 публикаций, включая 3 статьи в российских журналах и 1 патент. Отдельные части работы представлены на 12 конференциях в виде устных и стендовых докладов, в том числе на XII международной конференции по наноструктурированным материалам «NANO-2014» (Москва, 2014), XXI и XX международных конференциях молодых ученых «Ломоносов» (Москва - 2013, 2014), китайско-российском симпозиуме «Новые материалы и технологии» (Куньмин, Китай, 2013), V всероссийской конференции по наноматериалам «НАНО 2013» (Звенигород,

2013), международной конференции по калориметрии и термическому анализу «СТЕС2012» (Лион, Франция, 2012), 4ом международном симпозиуме по структуре и свойствам в твердом теле «SPSSM.4» (Бордо, Франция, 2012), международной конференции «Исследование материалов с использованием методов термического анализа, калориметрии и сорбции газа» (Санкт-Петербург, 2012), XI конференции молодых ученых «Актуальные проблемы неорганической химии: наноматериалы, их исследование и модификация при помощи синхротронного излучения» (Звенигород, 2011), IX международном курнаковском совещании по физико-химическому анализу (Пермь, 2010), всероссийском совещании «Биоматериалы в медицине» (Москва, 2009), всероссийской конференции «Нанотехнологии в онкологии 2009» (Москва, 2009).

Структура работы. Диссертационная работа изложена на 145 страницах машинописного текста, иллюстрирована 131 рисунком и 19 таблицами, а также содержит приложения. Список цитируемой литературы содержит 138 ссылок. Работа состоит из 8 глав, включая список используемых обозначений, введение, литературный обзор, экспериментальную часть (описание методов синтеза и исследования материалов), обсуждение результатов, выводы, а также список литературы и приложения.

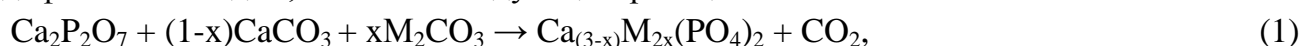
ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении кратко обоснована актуальность работы, сформулированы цели и задачи, показаны научная новизна и практическая значимость работы, описаны основные этапы исследования.

В первой главе, посвященной литературному обзору, рассмотрены состав, структура и свойства костной ткани. Описаны физико-химические и кристаллохимические свойства различных фосфатов кальция. В обзоре приводятся основные методы синтеза фосфатов кальция. Рассмотрены различные методы получения макропористой керамики, в том числе подходы с использованием различных технологий трехмерной печати для создания керамических материалов с заданной архитектурой; подробно разобраны преимущества и недостатки каждого метода. Отдельно рассмотрен вопрос о выборе оптимальной архитектуры osteoconductive керамики и различные подходы к его решению. В заключительном разделе обзора обсуждены методы оценки биоактивности материалов.

Экспериментальная часть содержит описание основных методик, использованных в работе.

Синтез двойных смешанных фосфатов кальция и щелочных металлов осуществляли твердофазным методом, согласно следующим реакциям:



Гомогенизацию прекурсоров проводили в шаровой мельнице планетарного типа, после чего полученные смеси подвергались температурной обработке.

Плотные керамические образцы получали одноосным односторонним прессованием. Прессовки отжигали при различных температурах (900-1400 °C). Для получения макропористой керамики с двумя модами пор использовали метод репликации пенополиуретана (ППУ) и два метода трехмерной печати.

Для создания *макропористой керамики* на основе $\text{Ca}_{(3-x)}\text{M}_{2x}(\text{PO}_4)_2$ (M=Na,K) с заданной архитектурой использовали подходы с применением двух технологий

трехмерной печати: термоэкструзионную печать (FFF- Fused Filament Fabrication) и стереолитографию (SLA- Stereolithography).

Методы исследования образцов: Рентгенографические исследования проводили на дифрактометре Rigaku D/Max-2500 с вращающимся анодом (Япония). Съёмку проводили в режиме на отражение с использованием Cu K_{cp} излучения в интервале углов $2\theta = 3-70^\circ$. Индексирование рентгенограмм проводили с использованием открытого программного обеспечения CRYSFIRE 2004. Оценку количественного состава смеси проводили с использованием корундовых чисел I/I_c . Рентгенографические эксперименты при температурах от 50 до 1250 °С проводили *in-situ* с использованием приставки HT-1500.

Электронномикроскопические исследования образцов проводили на растровых электронных микроскопах с автоэмиссионными источниками LEO SUPRA 50VP и NVision 40 (Carl Zeiss, Германия). Рентгеноспектральный микроанализ проводили с использованием системы энергодисперсионного микроанализа INCA Energy 300 (Oxford Instruments, Великобритания).

ИК-спектры поглощения образцов регистрировали на спектрометре Spectrum One (Perkin Elmer, США) в диапазоне 350-4000 cm^{-1} с шагом сканирования 1 cm^{-1} .

Дифференциально-термический (ДТА) и термогравиметрический (ТГ) анализ образцов проводили с использованием синхронного термоанализатора с вертикальной загрузкой образцов STA 409 PC Luxx (Netzsch, Германия). Для исследования отходящих газов использовали квадрупольный масс-спектрометр Aeolos QMS 403 C (Netzsch, Германия).

Дилатометрические измерения прессованных образцов проводили в политермическом режиме до $T = 1100^\circ\text{C}$ со скоростью нагрева 5°/мин в горизонтальном дилатометре DIL 402 C (Netzsch, Германия).

Критическую энергию и глубину полимеризации в процессе стереолитографии определяли из калибровочной зависимости глубины полимеризации от дозы облучения; измерения дозы проводили с помощью УФ-радиометра Photex P-420 (Техэконт, Россия).

Механические испытания образцов на сжатие при комнатной температуре проводили по ГОСТ 8462-85 и ГОСТ 25.503-97 со скоростью 1 мм/мин, из расчета 5 образцов на точку на разрывной испытательной электромеханической машине Instron 5848 (Instron, США).¹

Скорости растворения керамики и порошков на основе $\text{Ca}_{(3-x)}\text{M}_{2x}(\text{PO}_4)_2$ (M=Na,K) исследовали в модельных средах при различных pH с использованием автоматического титратора Titration Excellence T50 (Mettler Toledo, Швейцария).

Исследование цитотоксичности плотных керамических образцов проводили с использованием вытяжек и самих материалов согласно требованиям ГОСТ Р ИСО 10993.5-99 и ГОСТ Р ИСО 10993.12-99. Оценку жизнеспособности клеток проводили с помощью колориметрического МТТ-теста.²

Для оценки цитосовместимости керамических образцов с заданной архитектурой в качестве тест-культуры использовали клеточную линию иммортализованных фибробластов кожи человека (ФЧ) штамма 1608 h TERT. Жизнеспособность ФЧ в динамике эксперимента оценивали с помощью МТТ-теста.

¹ Испытания проведены совместно с к.т.н. Д.В. Просвирниным (ИМЕТ РАН)

² Испытания *in vitro* проведены совместно с к.ф.-м.н. И.И. Селезневой (ИТЭБ РАН, г. Пущино)

Для исследования биосовместимости образцов биоматериалов с заданной архитектурой в экспериментах *in vivo* использовали модель подкожной имплантации мышам линии BDF1. Окраску гистологических срезов осуществляли гематоксилин-эозином.³

Термодинамические расчеты. Энергию Гиббса растворения индивидуальных фаз $\text{Ca}_{(3-x)}\text{M}_{2x}(\text{PO}_4)_2$ в воде находили как $\Delta G^\circ_{298(\text{раств})} = \Delta H^\circ_{298(\text{раств})} - 298\Delta S^\circ_{298(\text{раств})}$. Энтальпийный и энтропийный вклады определяли как суммы величин двух последовательных процессов: 1) разрушения кристаллической решетки до газообразных ионов и 2) гидратации газообразных ионов. Абсолютная энтропия соединения была рассчитана по соотношению, предложенному Дженкинсом и Глассером [1], исходя из его мольного объема V_m , рассчитанного из рентгенографических данных. Энтальпию кристаллической решетки вычисляли по схеме, предложенной Глассером и Дженкинсом, на основании обобщенного уравнения Капустинского[2]. При дополнительной подгонке параметров модели ошибка расчета не превышала 5%.

В следующей главе представлено обсуждение полученных результатов.

Синтез $\text{Ca}_{(3-x)}\text{M}_{2x}(\text{PO}_4)_2$ ($M=\text{Na}$ или K)

Исследование кинетики реакций (1,2) показало, что обжиг при температуре 900°C позволяет получать двойные фосфаты без повторного измельчения и обжига реакционной смеси.

Полиморфизм $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$

ТКФ обладает тремя полиморфными модификациями - β , α , α' . В работе показано, что переход $\beta \rightarrow \alpha$ является заторможенным реконструктивным переходом 1-го рода с $\Delta H = 6,8$ кДж/моль (рис. 1) и $\Delta V/V = +4,5\%$, превращение начинается при 1183°C, для его полного протекания требуется обжиг при 1400°C в течение 1 ч. При обратном переходе величины переохлаждения могут превышать 300°C. Это позволяет получить высокотемпературную α - $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ даже при медленном охлаждении (порядка 5 °C/мин, см. рис. 2).

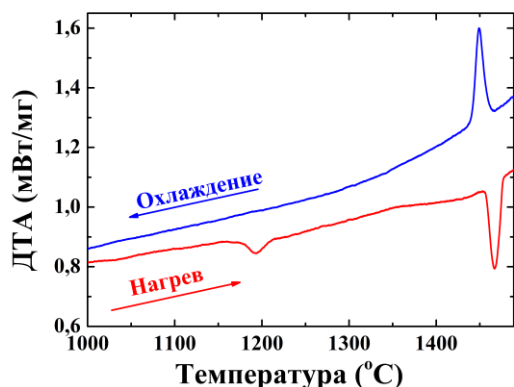


Рис. 1. Данные ДТА полученные при нагреве и охлаждении ТКФ со скоростью 5°/мин.

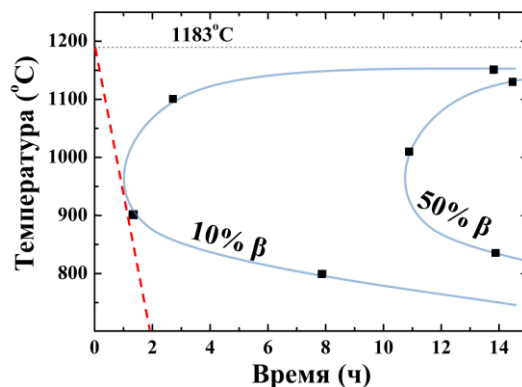


Рис. 2. ТТТ- диаграмма $\alpha \rightarrow \beta$ превращения в $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$; изолинии, соответствуют степеням превращения 10 и 50%; красный пунктир – критический режим охлаждения ($\approx 5^\circ/\text{мин}$).

Переход $\alpha \rightarrow \alpha'$ относится к быстрым деформационным переходам 1-го рода с $\Delta H = 10,73$ кДж/моль, переход начинается при 1455°C и практически не демонстрирует

³ Биологические испытания макропористых керамик *in vitro* и *in vivo* проведены проф., д.б.н. Н.С. Сергеевой (МНИО им.П.А.Герцена)

температурного гистерезиса, что следует из полученных данных ДТА. Это исключает возможность получения α' - $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ даже при закалке.

Полиморфизм CaNaPO_4

Рентгенограммы α - CaNaPO_4 были проиндексированы в гексагональной ячейке (предполагаемая пространственная группа $P\bar{3}m1$ с параметрами элементарной ячейки $a=5,23\text{\AA}$, $c=7,24\text{\AA}$). Исходя из порошковой рентгенограммы β - CaNaPO_4 , были получены следующие кристаллографические характеристики: параметры $a'=20,378(3)$, $b'=5,406(1)$ и $c'=9,155(5)\text{\AA}$; кристаллическая структура может быть описана в пространственной группе $Pn2_1a$. Между размерами ячеек обеих модификаций можно установить следующую взаимосвязь: $a' \approx 3c$, $b' \approx a$, $c' \approx \sqrt{3}a$, которая отражает направление осей в гексагональной и ортогексагональной системах координат, а также упорядочение вдоль инверсионной оси 3-го порядка (утроение параметра ячейки). Последнее связано с тремя различными ориентациями фосфатных тетраэдров в катион-анионных колонках глазеритной структуры. По данным ДТА температура перехода β/α - CaNaPO_4 составляет $T=680^\circ\text{C}$, причем данный переход сопровождается резким эндотермическим эффектом при нагреве ($\Delta H_{\beta/\alpha}=8,22\pm 0,16$ кДж/моль), температурного гистерезиса не наблюдается. По данным дилатометрии было показано, что переход $\beta \rightarrow \alpha$ CaNaPO_4 сопровождается положительным объемным эффектом $\Delta V/V=+6\%$, высоко-температурная рентгенография дает сходную оценку $\Delta V/V=+5,6\%$. Быстрый переход 1-го рода α/β - CaNaPO_4 носит деформационный характер и связан с небольшими (меньше межатомных расстояний) кооперативными смещениями атомов в катион-анионных колонках структуры глазерита и, главным образом, с поворотами фосфатных тетраэдров. Изменение объема создает (по нашей оценке) механические напряжения порядка 600 МПа, что приводит к интенсивному растрескиванию компактного материала.

Полиморфизм CaKPO_4

В работе показано, что фаза α - CaKPO_4 ($P\bar{3}m1$, $a=5,615(1)$, $c=7,725(1)$ \AA) изоструктурна α - CaNaPO_4 . Субъячейка β - CaKPO_4 была описана нами как моноклинная ($a=5,492(4)$, $b=9,603(2)$, $c=16,245(5)$ \AA , $\beta=68,9(1)^\circ$), однако значительная часть сверхструктурных отражений, по-видимому, несоразмерна субъячейке.

Переход β/α - CaKPO_4 явно имеет более сложную природу в сравнении с аналогичным переходом в натриевой системе. По данным проведенного ДТА переход β/α - CaKPO_4 происходит в диапазоне 660-860 $^\circ\text{C}$ (по данным высокотемпературного РФА около $675\pm 25^\circ\text{C}$), $\Delta H \approx 2,8$ кДж/моль; причем и сам эффект, и его значение воспроизводятся плохо. По данным дилатометрии переход $\beta \rightarrow \alpha$ CaKPO_4 сопровождается объемным эффектом $\Delta V/V$ не более 2%.

Фазовые равновесия $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ - CaNaPO_4 и $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ - CaKPO_4

Основное сходство систем $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ - CaKPO_4 (рис. 3) с $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ - CaNaPO_4 (рис. 4) заключается в том, что:

1. Фазы «А» и «В» являются упорядоченными твердыми растворами на основе α - CaMPO_4 со сверхструктурой 2×3 , структурными аналогами нагельшмидтита

$A_7(XO_4)(YO_4)_2$; т.е. с учетом глазеритного мотива разбиения на катионные { } и катион-анионные [] колонки - $\{Ca_4\}[Ca_{1+x/2}M_{2-x}O_{1+x/2}(PO_4)_4]$;

2. Превращения α/β - $CaMPO_4$ – относительно быстрые деформационные переходы 1-го рода.

Основные отличия системы $Ca_3(PO_4)_2 - CaKPO_4$ (рис. 3) от $Ca_3(PO_4)_2 - CaNaPO_4$ (рис. 4) заключаются в:

1. отличной от натриевого аналога структуре низкотемпературной β - $CaKPO_4$, вследствие чего превращение $\alpha \rightarrow \beta$ сопровождается меньшим изменением мольного объема, чем у натриевого аналога;
2. замедлении фазовых превращений вследствие меньшей диффузионной подвижности катиона калия, приводящему, в частности, и к появлению полиморфизма у промежуточной фазы упорядоченного твердого раствора на основе α - $CaKPO_4$;
3. наличии фазы «X» ($Ca_8K_2(PO_4)_6O_2$) со структурой апатита с пустыми каналами.

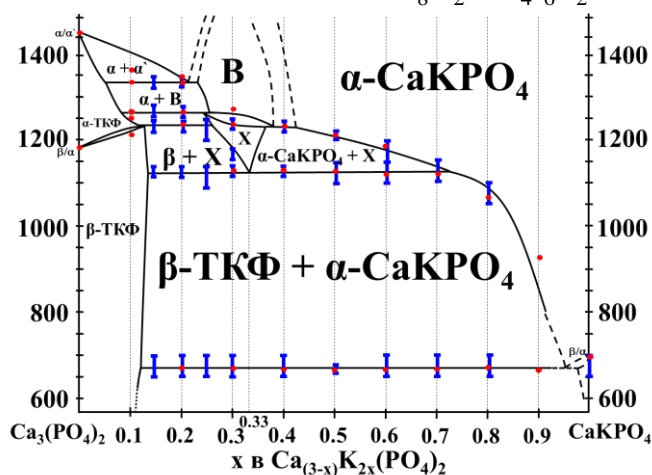


Рис. 3. Фазовая диаграмма системы $Ca_3(PO_4)_2 - CaKPO_4$ с нанесенными данными ДТА (красные точки) и высокотемпературного РФА (синие отрезки, обозначающие температурный диапазон, в котором наблюдалось фазовое превращение, концы отрезков – температуры проведения Т-РФА).

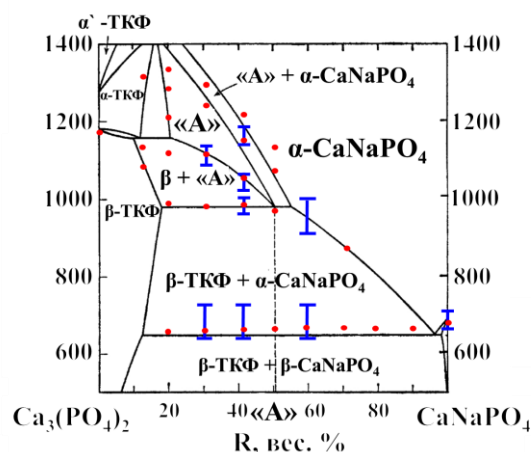
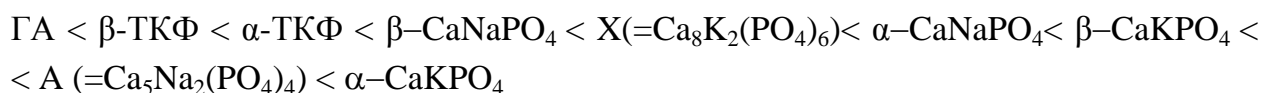


Рис. 4. Фазовая диаграмма системы $Ca_3(PO_4)_2 - CaNaPO_4$ с нанесенными данными ДТА (красные точки) и высокотемпературного РФА (синие отрезки, обозначающие температурный диапазон, в котором наблюдалось фазовое превращение, концы отрезков – температуры проведения Т-РФА). Сплошные линии – данные Андо [3].

Фаза «X» была описана нами в рамках пространственной группы $R\bar{6}_3/m$ ($a = 9,458(1)$ Å, $c = 7,033(5)$ Å). Полученные размеры и тип симметрии элементарной ячейки, а также запись формулы фазы «X» - $Ca_{(6-y)}K_xCa_{(2+y)}K_{(2-y)}(PO_4)_6O_2$ (приводя состав $Ca_{(3-x)}K_{2x}(PO_4)_2$ с $x = 0,33$ к целочисленным индексам), позволяют предположить, что фаза «X» имеет сходную с апатитом структуру, в которой каналы, составленные катионами в позиции II ($6h$), являются пустыми. По данным ИК- спектроскопии, никаких характерных колебаний для OH-группы (при ≈ 630 и 3570 cm^{-1}) не было обнаружено, что косвенно свидетельствует об отсутствии молекул воды и, следовательно, о незаполненном канале в структуре апатита.

Термодинамическая оценка растворимости основных кристаллических фаз в системах $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2 - \text{CaNaPO}_4$ и $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2 - \text{CaKPO}_4$

Имеющиеся данные о кристаллических фазах в исследуемых системах и значения объемов их элементарных ячеек позволили сделать термодинамическую оценку растворимости с целью прогноза их резорбционных свойств. Очевидно, что увеличение содержания щелочных металлов действительно позволяет значительно *понизить энергию кристаллической решетки* соответствующих соединений. При этом уменьшается энтальпия гидратации, поскольку однозарядные катионы гидратируются хуже двухзарядного катиона кальция. Было показано, что наименьшее значение энтальпии растворения достигается как раз для среднего состава – фаза «А» ($\text{Ca}_5\text{Na}_2(\text{PO}_4)_2$). Таким образом, безусловно растворимыми следует считать фазы $\alpha\text{-CaNaPO}_4$, «А», $\alpha\text{-CaKPO}_4$ и $\beta\text{-CaKPO}_4$. Фаза X, как и другие апатитные фазы, обладает довольно высокими значениями энергии кристаллической решетки и, потому, довольно низкой в сравнении с другими фазами калиевой системы растворимостью. Исходя из значений энергии Гиббса растворения, рассматриваемые фазы можно ранжировать по их растворимости в воде следующим образом:



Плотная керамика на основе $\text{Ca}_{(3-x)}\text{M}_{2x}(\text{PO}_4)_2$ ($\text{M}=\text{Na}, \text{K}$)

Влияние химического и фазового состава образцов на механические характеристики и растворимость было изучено на модельных образцах плотной керамики. Было показано, что в области составов $x=0,3$ и $0,4$ почти не происходит усадки в процессе спекания (рис. 5).

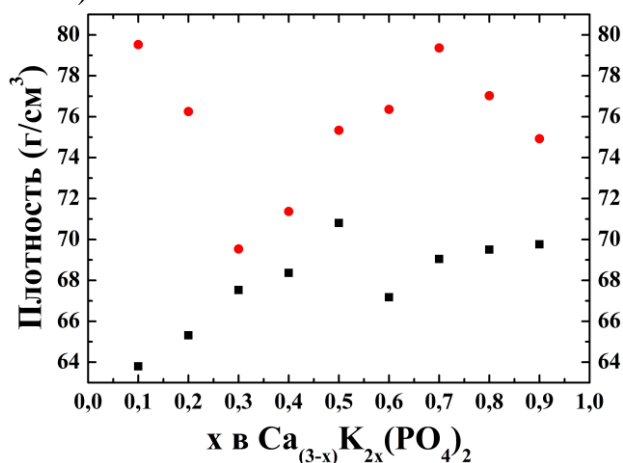


Рис. 5. Зависимость плотности керамических материалов на основе $(1-x)\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2 + x\text{CaKPO}_4$ до (черные квадраты) и после (красные точки) спекания в зависимости от состава.

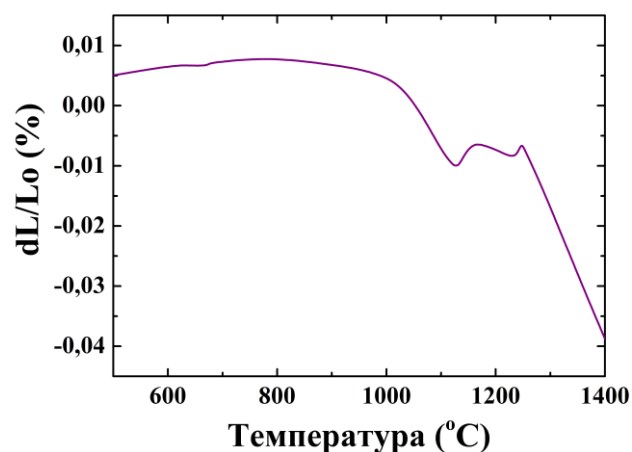


Рис. 6. Данные дилатометрии для компактного образца фазы $\text{Ca}_{(3-x)}\text{K}_{2x}(\text{PO}_4)_2$, где $x=0,4$.

Это связано с большим количеством фазовых превращений (рис. 6) с изменением объема, что приводит к дополнительному образованию большого количества трещин.

Экстремальный ход зависимости *прочности* и *трещиностойкости* от состава коррелирует с плотностью керамик, хотя не может быть полностью объяснен только различной плотностью. Следует отметить, что микрорастрескивание наблюдается практически во всех полученных образцах вследствие анизотропии изменения размеров

при переходе β/α в CaNaPO_4 , тем не менее, это не приводит к спонтанному разрушению керамик, а образцы с $x=0,6\div 0,8$ демонстрируют прочность на изгиб не менее 10 МПа.

Распространение трещины в керамиках связано с особенностями их микроструктуры (рис. 7). Различные этапы травления шлифов керамик (в процессе моделирования их резорбции в средах с различным рН) выявляют ламелярную структуру вследствие фазовых превращений.

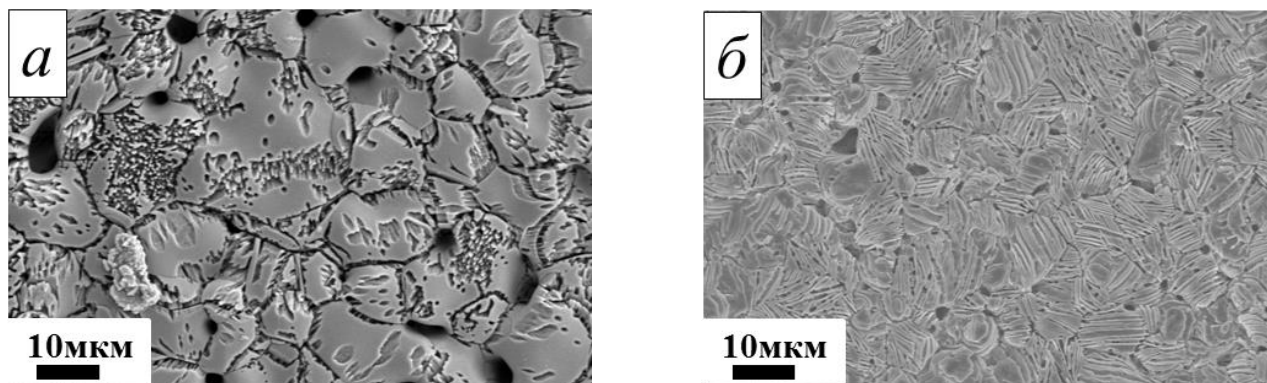


Рис. 7. Микроструктура образцов керамик $\text{Ca}_{(3-x)}\text{Na}_{2x}(\text{PO}_4)_2$, где $x=0.4$, после опытов по растворению в: а) трис-буфере с $\text{pH}=7,4$; б) воде с $\text{pH}=6,5$.

Растворение керамических образцов. Твердые растворы на основе высокотемпературного ренанита $\alpha\text{-CaMPO}_4$ являются перспективным компонентом для создания резорбируемой биокерамики на его основе; значение рН водной суспензии (близкое к 8) является приемлемым для рекомендации подобных материалов к дальнейшим медико-биологическим испытаниям.

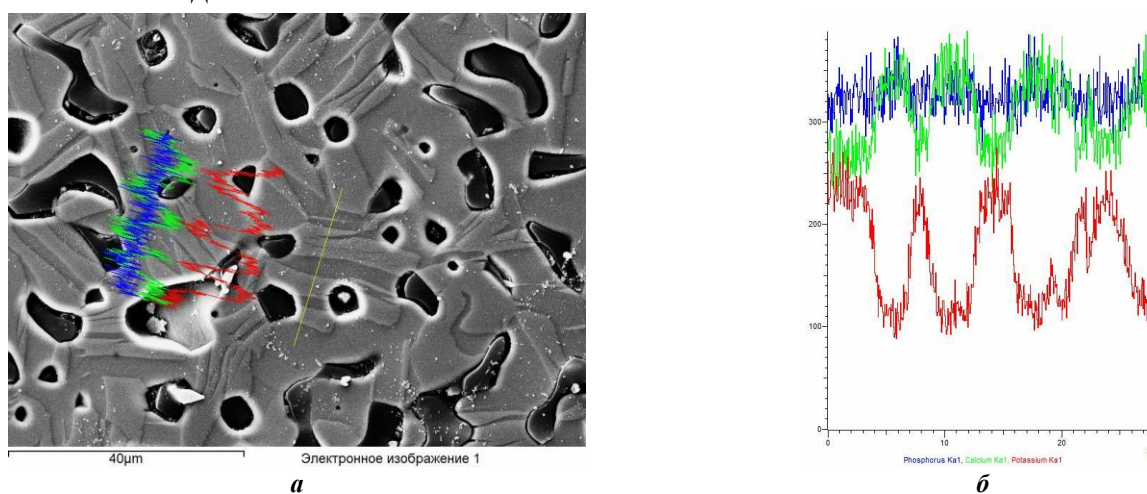


Рис. 8. Микроструктура (а) керамического образца на основе $\text{Ca}_{2,3}\text{K}_{1,4}(\text{PO}_4)_2$ с данными РСМА (б). Керамика подвергнута травлению раствором лимонной кислоты (10 сек, $\text{pH}=5$). Красный график соответствует содержанию калия, зеленый – кальций, синий – фосфор. Фаза, соответствующая углубленной части образца (темные участки), имеет отношение Ca/K выше, чем более высокая поверхность, причем у выступающей фазы соотношение $\text{Ca}/\text{K} = 4$, что соответствует $\text{Ca}_8\text{K}_2(\text{PO}_4)_2$ (фаза X).

Разработанные материалы представляют собой *бифазные композиты*, содержащие высокорезорбируемую фазу $\alpha\text{-CaMPO}_4$ (а в случае натриевой системы и ее упорядоченный вариант – фазу $\text{A}(\text{Ca}_5\text{Na}_2(\text{PO}_4)_4)$); уровень растворимости этих фаз превышает таковой для $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ и плохо растворимую фазу, в качестве которой выступают $\beta\text{-ТКФ}$ или фаза X (в калиевой системе, с апатитной структурой). Рис. 8 демонстрирует разную скорость растворения фазы X и высокотемпературной фазы $\alpha\text{-CaKPO}_4$ в растворе лимонной кислоты при $\text{pH}=5$.

Биологические исследования *in vitro* $\text{Ca}_{(3-x)}\text{M}_{2x}(\text{PO}_4)_2$ ($M=\text{Na}, \text{K}$)

Биологические испытания плотных керамик показали, что материалы с $x=0,5\div 0,8$ для натриевой системы и $0,5\div 0,7$ для калиевой демонстрируют удовлетворительные с точки зрения цитотоксичности результаты. Происходит интенсивный рост клеток, и их жизнеспособность не снижается. Создание в первоначальный момент времени слабощелочных сред позволяет рекомендовать данные материалы для исследования *in vivo*.

Макропористая керамика на основе $\text{Ca}_{(3-x)}\text{M}_{2x}(\text{PO}_4)_2$ ($M=\text{Na}, \text{K}$)

Были выбраны две основные модели каркаса керамики – модель разупорядоченной пены и модель упорядоченной пены (структура Кельвина). В первом случае использовали метод репликации формы каркаса сетчато-ячеистого ППУ, во втором – керамику с заданной архитектурой получали с использованием технологий трехмерной печати.

Репликация формы ППУ. При проведении механических испытаний было показано, что макропористая керамика на основе смешанных фосфатов кальция и щелочных металлов, полученная репликой с сетчато-ячеистого полиуретана, обладает прочностью менее 0,1 МПа, поскольку представляет собой тонкостенный полый керамический каркас с дополнительными концентраторами напряжений в виде остроугольных переходов. На основании полученных данных в ходе механических испытаний на сжатие можно сделать вывод, что фосфатная керамика, созданная в варианте ППУ реплики, ведет себя не как объемное тело, а скорее как система слабосвязанных полых фрагментов. Это обусловлено тем, что балки, составляющие каркас, имеют вид пустотелых тонкостенных призм.

Метод термоэкструзионной печати. Керамические образцы, полученные с помощью технологии термоэкструзионной печати, обладают заданной архитектурой – структурой Кельвина. В каркасе полученных керамик отсутствуют полости в отличие от керамик, полученных методом репликации ППУ губок.

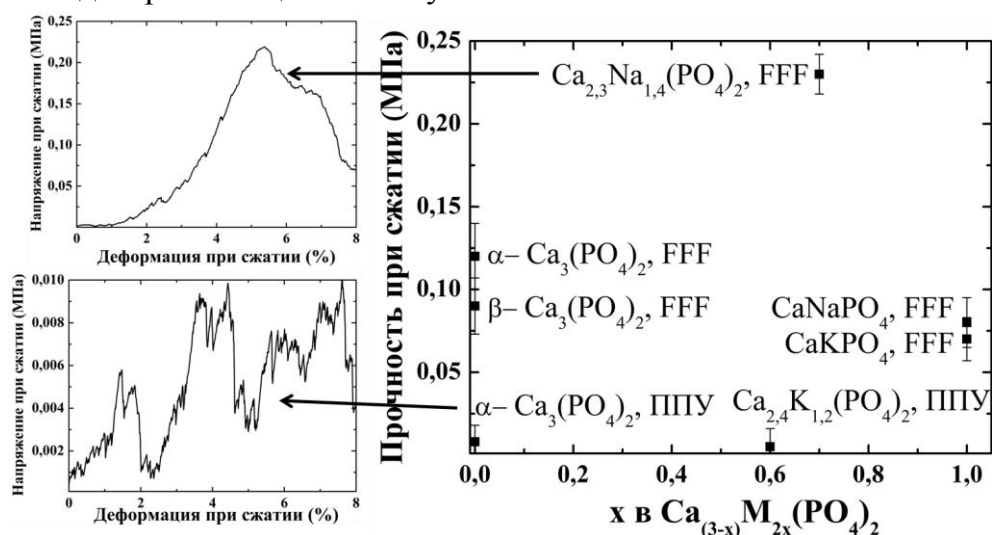


Рис. 9. Сравнение прочностных характеристик керамических материалов, полученных путем различных техник: ППУ – негативная реплика пенополиуретана, FFF – получение форм для шликерного литья путем трехмерной термоэкструзионной печати (FFF).

Главным отличием и преимуществом структуры Кельвина над ППУ заключается в наличии сквозных взаимосвязанных направленных каналов пор, которые обуславливают хорошую проницаемость для керамик, имеющих топологию выбранной структуры.

Термоэкструзионная трехмерная печать позволяет получать формы с заданным размером элементов каркаса, в результате были получены структуры в форме куба со стороной 1 см, размером “перемычек” ~1000 мкм и диаметром пор ~750 мкм. При этом пористость получаемых структур $\geq 65\%$, что является хорошим значением для проницаемости, при сохранении их достаточной прочности (более 0,1 МПа). Керамические материалы, полученные путем заполнения форм заданной архитектуры, обладают прочностью, как минимум, на порядок величины превосходящую прочность керамики, полученной с использованием репликации ППУ. Поведение керамики, созданной с использованием FFF-технологии, при нагружении соответствует сплошному твердому телу. На рис. 9 сопоставлены прочностные характеристики керамических материалов, полученных по технологии негативной репликации ППУ и с использованием FFF- трехмерной печати.

Метод стереолитографии. Для получения макропористой керамики с меньшим диаметром пор первой моды был использован метод стереолитографии. Стереолитография представляет собой процесс послойной полимеризации жидкого светоотверждаемого мономера. В работе варьировали следующие параметры процесса: *долю фосфатного порошка в суспензии, содержание фотоинициатора, содержание красителя, концентрацию растворителя, тип и концентрацию ПАВ, дозу облучения и толщину полимеризуемого слоя.* Использовали светоотверждаемые высококонцентрированные суспензии порошок/мономер с объемной долей порошка до 50%. Варьируя содержание красителя, можно контролировать светочувствительность суспензии (рис. 10).

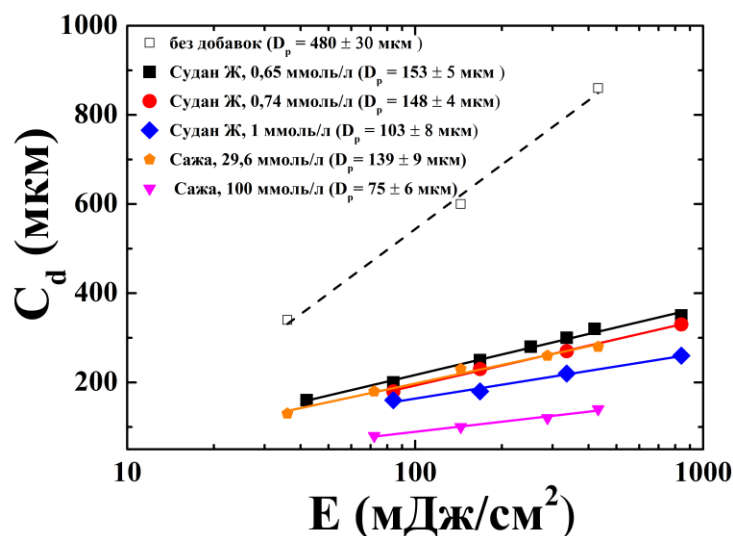


Рис. 10. Зависимость глубины полимеризации ВКС на основе ТКФ от дозы при использовании разной концентрации красителя Судана Ж.

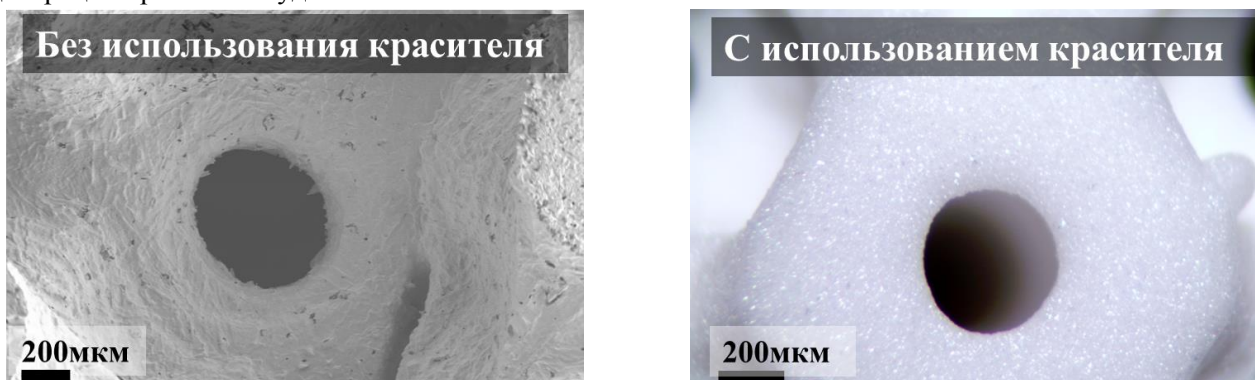


Рис. 11. Сравнение разрешения метода стереолитографии для ВКС с добавлением порошка смешанных фосфатов при использовании красителя в качестве добавки (правая фотография) и без добавок (левая).

Использование красителя в качестве добавки приводит к увеличению разрешения и уменьшению эффекта рассеяния света на частицах порошка, диспергированных в растворе мономера (рис. 11).

Используя рассчитанную температурную программу для удаления органической составляющей, композитные (полимер/порошок) трехмерные формы подвергали термической обработке. После процесса выжигания полимерной части, порошки смешанных фосфатов кальция и щелочных металлов спекали. На рис. 12 и 13 представлены каркасы до процесса температурной обработки и после. В результате процесса спекания геометрические размеры каркасов и их пор уменьшились на ~10%. Было показано, что микроструктура керамических каркасов образцов, полученных с помощью технологии стереолитографии, не отличается от микроструктуры керамик, сформованных методом прессования. Полученные керамические материалы имеют бимодальное распределение пор по размерам (доля пор 1-10 мкм составляет 10%, доля пор > 20 мкм составляет более 70%).



Рис. 12. Фотография композита (полимер/порошок) цилиндрической формы со структурой Кельвина вдоль направления [111]. Диаметр пор 500 мкм.

Рис. 13. Фотография керамического каркаса цилиндрической формы со структурой Кельвина вдоль направления [111]. Диаметр пор 500 мкм.

Прочностные характеристики керамических материалов с заданной архитектурой Кельвина, полученные с помощью метода стереолитографии, как минимум, на три порядка величины превосходят прочность керамики, полученной с использованием репликации ППУ, и почти на два порядка – полученных с помощью заполнения полимерных форм (табл. 1). Поведение такой керамики при нагружении соответствует сплошному твердому телу.

Таблица 1. Сравнение максимальных значений прочностных характеристик при сжатии макропористых керамических материалов на основе $Ca_{(3-x)}M_{2x}(PO_4)_2$ (M=Na, K), полученных различными методиками.

Метод получения макропористой керамики		
ППУ	FFF	Стереолитография
0,01 МПа	0,22 МПа	10 МПа

Растворимость образцов макропористой керамики на основе $Ca_{(3-x)}M_{2x}(PO_4)_2$. В целом, несмотря на потенциально высокую растворимость соединений калиевой системы, образцы с повышенным содержанием калия представляют собой композиты типа X/ α -CaKPO₄.

Неоднородное растворение таких композитов приводит, по-видимому, к возникновению внутридиффузионных затруднений, в результате чего скорость их

растворения ниже, чем у натриевых образцов. Таким образом, в соответствии с кинетикой растворения реальных образцов керамики в растворе лимонной кислоты при pH=5 (рис. 14, 15) можно выстроить следующий ряд:

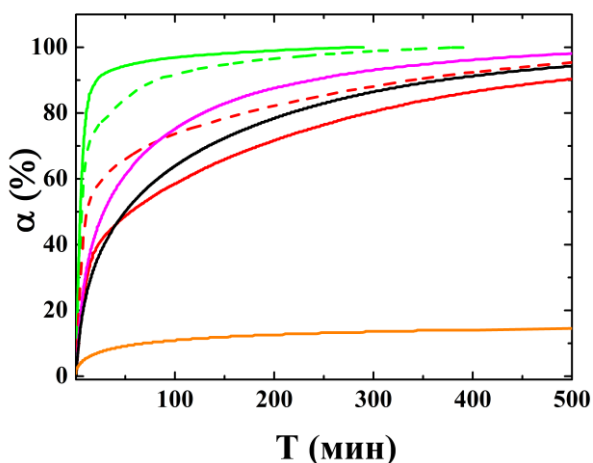
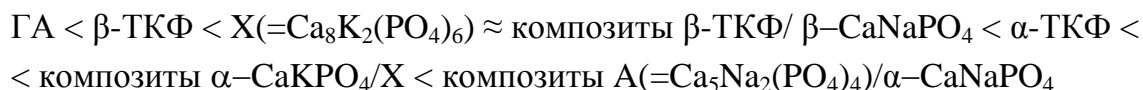


Рис. 14. Кинетика растворения порошков ГА (оранжевый график), β -ТКФ (черный график), α -ТКФ (фиолетовый график), $\text{Ca}_{2.5}\text{Na}(\text{PO}_4)_2$ (зеленый график), $\text{Ca}_{2.4}\text{Na}_{1.2}(\text{PO}_4)_2$ (красный график). Сплошная линия соответствует образцам, которые были получены путем медленного охлаждения, пунктирная линия – образцы, полученные путем закалки на воздух с 1200°C .

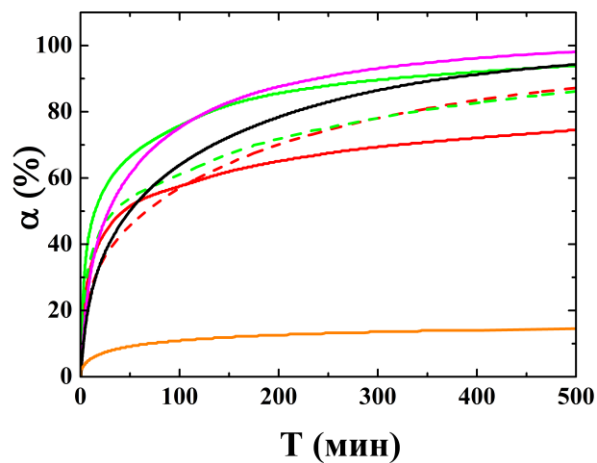


Рис. 15. Кинетика растворения порошков ГА (оранжевый график), β -ТКФ (черный график), α -ТКФ (фиолетовый график), $\text{Ca}_{2.4}\text{K}_{1.2}(\text{PO}_4)_2$ (красный график), $\text{Ca}_{2.3}\text{K}_{1.4}(\text{PO}_4)_2$ (зеленый график). Сплошная линия соответствует образцам, которые были получены путем медленного охлаждения, пунктирная линия – образцы, полученные путем закалки на воздух с 1200°C .

Биологические испытания in vitro и in vivo образцов макропористой керамики на основе $\text{Ca}_{(3-x)}\text{M}_{2x}(\text{PO}_4)_2$. Выявлено, что материалы не токсичны для клеток, т.к. активно поддерживают колонизацию поверхности в динамике культивирования. Поверхность макропористой керамики со структурой Кельвина на основе $\text{Ca}_{(3-x)}\text{M}_{2x}(\text{PO}_4)_2$ имеет хорошие адгезивные свойства (для клеток). Фибробласты заселяют всю поверхность керамических образцов с заданной архитектурой. Окружающие имплантат ткани интактны: реакции воспаления и отторжения отсутствуют. Таким образом, исследуемые материалы следует признать биосовместимым.

Список цитированной литературы

1. Flora N.J., Yoder C.H., Jenkins H.D.B. Lattice energies of apatites and the estimation of $\Delta H_f^\circ(\text{PO}_4^{3-}, \text{g})$ // *Inorganic Chemistry*. 2004. Т. 43, № 7. С. 2340-2345.
2. Glasser L., Jenkins H.D.B. Lattice energies and unit cell volumes of complex ionic solids // *Journal of the American Chemical Society*. 2000. Т. 122, № 4. С. 632-638.
3. Ando J. Phase Diagrams of $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2\text{-Mg}_3(\text{PO}_4)_2$ and $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2\text{-CaNaPO}_4$ Systems // *Bulletin of the Chemical Society of Japan*. 1958. Т. 31, № 2. С. 201-205.

Основные выводы.

1. Фазовые соотношения в квазибинарных разрезах $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ - CaMPO_4 (где $\text{M}=\text{Na}, \text{K}$) характеризуются высокотемпературным изоморфизмом между глазеритоподобными фазами α' - $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ и α - CaMPO_4 . В области составов, близких к чистым компонентам, понижение температуры приводит к относительно быстрым фазовым превращениям первого рода деформационного характера. В области средних составов понижение

температуры сопровождается катионным упорядочением высокотемпературного твердого раствора на основе α -CaMPO₄ с образованием индивидуальных фаз.

2. Основные отличия системы Ca₃(PO₄)₂ - CaKPO₄ от Ca₃(PO₄)₂ - CaNaPO₄ заключаются:
 - а) в смещении неинвариантных равновесий в область более высоких температур;
 - б) в замедлении фазовых превращений, вследствие меньшей диффузионной подвижности катиона K⁺, приводящей, в частности, и к появлению полиморфизма у промежуточной фазы упорядоченного твердого раствора на основе α -CaKPO₄;
 - в) в отличной от натриевого аналога структуре низкотемпературной β -CaKPO₄, вследствие чего превращение $\alpha \rightarrow \beta$ сопровождается меньшим изменением мольного объема, чем у натриевого аналога.
3. В керамиках на основе β -CaNaPO₄ и β -CaKPO₄ быстро протекающее полиморфное превращение вызывает образование трещин, в первом случае значительный положительный объемный эффект превращения может приводить к разрушению образцов. Для предотвращения этого явления предложено использовать материалы, содержащие высокотемпературные полиморфные модификации α -CaMPO₄ нестехиометрического состава с Ca/M > 1.
4. Показано, что стереолитография кальцийфосфатных суспензий позволяет получить керамические имплантаты с заданным размером макропор (от 50 мкм) и общей пористостью 70-80%. Впервые получены образцы макропористой керамики на основе двойных фосфатов кальция и щелочных металлов с архитектурой Кельвина, обеспечивающей остеокондуктивность, а также характеризующиеся достаточной механической прочностью (до 10 МПа).
5. Исследованные в работе материалы можно ранжировать следующим образом в порядке возрастания резорбируемости в нейтральных и слабокислых растворах: β -Ca₃(PO₄)₂ < Ca₈K₂(PO₄)₆ \approx композиты β -Ca₃(PO₄)₂/ β -CaNaPO₄ < α -Ca₃(PO₄)₂ < композиты α -CaKPO₄/Ca₈K₂(PO₄)₆ < композиты Ca₅Na₂(PO₄)₄/ α -CaNaPO₄. Твердые растворы на основе высокотемпературного ренанита α -CaMPO₄ являются перспективным компонентом для создания резорбируемой биокерамики на его основе; значение pH водной суспензии близкое к 8) является приемлемым для рекомендации подобных материалов к медико-биологическому применению.
6. Результаты биологических испытаний подтверждают, что материалы Ca_(3-x)M_{2x}(PO₄)₂ (x=0÷1, для M=Na и x=0÷0,7 для M=K) биосовместимы с культурой клеток фибробластов человека, не являются цитотоксичными и не содержат компонентов, затрудняющих адгезию, распластывание и пролиферативную активность фибробластов, могут применяться в работах по тканевой инженерии.

Основные публикации по теме диссертации

1. П.В. Евдокимов, В.И. Путляев, В.К. Иванов, Гаршев А.В., Шаталова Т.Б., Орлов Н.К., Климашина Е.С., Сафронова Т.В. «Фазовые равновесия в системах трикальциевый фосфат – смешанный фосфат кальция и натрия (калия)» // Журнал неорганической химии. 2014, Т. 59. No. 11. С. 1219–1227.
2. Путляев В.И., Евдокимов П.В., Гаршев А.В., Просвирнин Д.В., Климашина Е.С., Сафронова Т.В., Иванов В.К. «Прочностные характеристики резорбируемой остеокондуктивной керамики на основе двойных фосфатов кальция и щелочных металлов» // Известия вузов. Физика, Известия высших учебных заведений. Физика. 2013. Т. 56. № 10. С. 72–77.

3. П.В. Евдокимов, В.И. Путляев, Д.А. Мерзлов, Т.Б. Шаталова, Т.В. Сафронова, Е.С. Климашина, Б.Р. Чурагулов «Полиморфизм $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ » // Наносистемы: физика, химия, математика, 2013. №4 (1). С. 48-53.
4. Т.В. Сафронова, В.И. Путляев, П.В. Евдокимов, Г.К. Казакова, В.К. Иванов "Способ получения субмикронной бифазной керамики на основе трикальцийфосфата и гидроксиапатита" // Патент #2013134721
5. P. V. Evdokimov, V. I. Putlayev, N. K. Orlov, D. V. Prosvirnin, E.S. Klimashina «Resorbable osteoconductive complex shaped ceramics based on double phosphates of calcium and alkali metals» // oral presentation, conference proceedings. XII International Conference on Nanostructured Materials (NANO 2014). Moscow, Russia, 2014.
6. Евдокимов П.В., «Высокопористая биорезорбируемая керамика на основе двойных фосфатов кальция и щелочных металлов» // тез. докл. XXI Международная конференция студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов». МГУ. Москва, Россия, 2014.
7. P. Evdokimov, V. Putlayev, D. Merzlov, A. Garshev, T. Safronova, D. Prosvirin, E. Klimashina «Resorbable Bioceramics in $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2 - \text{CaMPO}_4$ Systems (M=Na,K) // conference proceedings. Advanced Metals Ceramics And Composites. Kunming, China, 2013. №1. P. 186-189.
8. Евдокимов П.В., Путляев В.И. «Остеокондуктивная резорбируемая керамика на основе $\text{Ca}_{(3-x)}\text{M}_{2x}(\text{PO}_4)_2$ (M=Na, K)» // тез. докл. V Всероссийская конференция по наноматериалам «НАНО 2013». Звенигород, Россия, 2013. С. 452-453.
9. Евдокимов П.В. «Резорбируемая остеокондуктивная керамика на основе $\text{Ca}_{(3-x)}\text{M}_{2x}(\text{PO}_4)_2$ (M=Na, K) // тез. докл. XX Международная конференция студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов». МГУ, Москва, Россия, 2013.
10. Evdokimov P., Putlayev V., Garshev A., Shatalova T., Merzlov D., Galitskiy V., Churagulov B., "Study of $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2\text{-CaNaPO}_4$ and $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2\text{-CaKPO}_4$ phase diagrams by different techniques of thermal analysis" // conference proceedings. CTEC2012 – Calorimetry and Thermal Effects in Catalysis. Lyon, France, 2012. O-25.
11. Evdokimov P., Putlayev V., "Materials based on double calcium and alkaline metals $\text{Ca}_{3-x}\text{M}_{2x}(\text{PO}_4)_2$ (M=Na,K) for biomedical applications" // conference proceedings. SPSSM.4 - 4th International Symposium on Structure-Property Relationships in Solid State Materials. Bordeaux, France, 2012. P-88.
12. Evdokimov P.V., Putlayev V.I., Shatalova T.B., Garshev A.V., Merzlov D.A., Galitskiy V.A., "Study of $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2\text{-CaNaPO}_4$ and $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2\text{-CaKPO}_4$ with different methods of thermal Analysis" // conference proceedings. Study of materials by methods of thermal analysis, calorimerty and gas sorption. Saint-Petersburg, Russia, 2012. P. 123-128.
13. Евдокимов П.В., Путляев В.И. «Биорезорбируемые материалы на основе двойных фосфатов кальция и щелочных металлов» // тез. докл. XI Конференция молодых ученых «Актуальные проблемы неорганической химии: наноматериалы, их исследование и модификация при помощи синхротронного излучения». Звенигород, Россия, 2011. С. 13.
14. Евдокимов П.В., Путляев В.И., Вересов А.Г. «Биорезорбируемые материалы на основе смешанных фосфатов кальция и щелочных металлов» // тез. докл. IX Международное Курнаковское совещание по физико-химическому анализу. Пермь, Россия, 2010. С. 62.
15. Евдокимов П.В., Путляев В.И., Вересов А.Г. «Биорезорбируемые материалы на основе смешанных фосфатов кальция и щелочных металлов» // тез. докл. Всероссийское совещание «Биоматериалы в медицине». Москва, Россия, 2009. С. 29-31.
16. Евдокимов П.В., Путляев В.И., Вересов А.Г. «Материалы с повышенной биорезорбируемостью на основе смешанных фосфатов кальция и щелочных металлов» // тез. докл. Нанотехнологии в онкологии 2009. Москва, Россия, 2009.