

Дикарбоксилатзамещенные октакальциевые фосфаты для наполнения гидрогелей и изготовления резорбируемой керамики

**А. А. Тихонов, Е. С. Климашина, П. В. Евдокимов, Е. В. Кукуева,
А. С. Бирюков, В. И. Путляев, И. М. Щербаков, В. Э. Дубров**

Обобщены основные закономерности синтеза карбоксилатзамещенных аналогов октакальциевого фосфата $\text{Ca}_8(\text{HPO}_4)_2(\text{PO}_4)_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (ОКФ) при гидролизе брусита ($\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) и трикальциевого фосфата $\alpha\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ ($\alpha\text{-ТКФ}$) в буферных растворах на основе солей янтарной, адипиновой и лимонной кислоты. Синтез сукцинатзамещенного (Suc@ОКФ) и адипинатзамещенного (Adi@ОКФ) ОКФ дает порошки состава $\text{Ca}_8(\text{HPO}_4)_{2-x}\text{A}_x(\text{PO}_4)_4 \cdot z\text{H}_2\text{O}$ ($\text{A} = \text{Suc}, \text{Adi}$). При термолизе замещенных ОКФ образуется смесь $\beta\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ ($\beta\text{-ТКФ}$) и гидроксиапатита $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ (ГА). Особенность такого термолиза — отсутствие апатитоподобного продукта разложения чистого ОКФ и более высокие температуры разложения по сравнению с чистым ОКФ. Порошки Suc@ОКФ и Adi@ОКФ были использованы для наполнения гидрогеля на основе полиэтиленгликольдиакрилата (ПЭГДА) при создании деформируемого композитного имплантата методом стереолитографической 3D-печати, а также для изготовления бифазной керамики ТКФ/ГА.

Ключевые слова: октакальциевый фосфат, карбоксилатзамещенные октакальциевые фосфаты, брусит, трикальциевый фосфат, янтарная кислота, адипиновая кислота, лимонная кислота, термолиз, композит, гидрогель, 3D-печать, стереолитография, керамика.

DOI: 10.30791/1028-978X-2020-12-27-41

Введение

Октакальциевый фосфат $\text{Ca}_8(\text{HPO}_4)_2(\text{PO}_4)_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (ОКФ) перспективен для применения в остеопластике в силу особенностей слоистой кристаллической структуры, описываемой как упорядоченное синтактическое срастание апатитоподобных и бруситоподобных (гидратированных) слоев, и пластинчатой морфологии кристаллов [1]. Способность сорбировать морфогенетические костные белки и факторы роста [2] позволяет использовать ОКФ в качестве остеоиндуктивного материала как в индивидуальном виде [3], так и в виде покрытий металлических имплантатов [4]. ОКФ интересен и как прекурсор для изготовления бифазной резорбируемой керамики [5]. Уникальной особенностью ОКФ, проистекающей из его слоистой структуры, является возможность замещения HPO_4^{2-} на анионы органических кислот в бруситоподобном слое, которую обычно не вполне коррек-

тно называют интеркалированием [6]. Замещенные производные ОКФ (зОКФ) отличаются по ряду свойств от исходного ОКФ, в частности, они более растворимы [7]. зОКФ, содержащие остатки ди- и трикарбоновых кислот, в особенности, янтарной и лимонной, которые далее будем обозначать как Suc@ОКФ и Cit@ОКФ — интересны в связи с биохимической ролью данных кислот (в том числе, в связи с циклом Кребса). В работе [8] переосмыслена роль цитрата в построении минеральной фазы костной ткани: частицы костного минерала представлены как эпитаксиально сросшиеся слои гидроксиапатита ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$, ГА, возможно, нестехиометрического и карбонизированного) и Cit@ОКФ по плоскости (100) решетки ОКФ с высокогидрофильными гидратированными слоями на базальной поверхности. Такая модель объясняет высокое содержание цитрата (до 2 масс. %) в костной ткани, пластинчатую морфологию костного минерала, высокое содержание воды в нем, преи-

мущественно не в гидроксильной форме, как это имеет место в ГА.

В предыдущих работах мы сообщали об условиях синтеза ОКФ [9] и Suc@ОКФ [10], особенностях термолита ОКФ [11] и возможности создания osteoconductive композитов для регенерации костной ткани на основе полиэтиленгликольдиакрилатных (ПЭГДА) гидрогелей, наполненных ОКФ и Suc@ОКФ, методами 3D-печати [10]. Однако целый ряд вопросов, связанных с закономерностями синтеза зОКФ и особенностями их термолита, были оставлены без внимания.

Цель настоящей работы — обобщить основные закономерности синтеза карбоксилзамещенных аналогов ОКФ при гидролизе брусита ($\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) и трикальциевого фосфата $\alpha\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ ($\alpha\text{-ТКФ}$) в буферных растворах на основе солей янтарной, адипиновой и лимонной кислоты; исследование особенностей термолита зОКФ для получения порошков наполнения гидрогелей на основе ПЭГДА при создании деформируемого композитного имплантата методом стереолитографической 3D-печати, а также для изготовления бифазной биокерамики $\beta\text{-ТКФ/ГА}$.

Материалы и методы исследования

Синтез и термолит ОКФ

а) Синтез ОКФ

Синтез ОКФ проводили гидролизом брусита $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ в буферном растворе $\text{CH}_3\text{COOH}/\text{CH}_3\text{COONa}$. Для этого готовили 500 мл 0,1 М раствора CH_3COONa ; разбавленный раствор ледяной уксусной кислоты с помощью пипетки по каплям добавляли к исходному раствору до $\text{pH} = 5,75$. Количество добавляемой уксусной кислоты рассчитывали согласно уравнению Хендерсона – Хассельбаха [12]. Для контроля pH использовали стеклянный электрод ЭКС-10601(2), который предварительно калибровали с использованием стандартных буферных растворов. Приготовленный ацетатный буфер нагревали до 60°C , сохраняя при этом $\text{pH} = 5,75$, что соответствовало существованию ОКФ на $\text{pH} - T$ диаграмме Монма областей существования фосфатов кальция в растворах [6, 13]. Температуру измеряли с помощью термопары ИКА® ETS-D6. В полученный раствор, который непрерывно перемешивали в магнитной мешалке, засыпали порошок брусита (≈ 10 г). Суспензию перемешивали при заданных pH -условиях в течение 1 ч. Осадок ОКФ многократно промывали де-

кантацией, отфильтровывали на воронке Бюхнера и оставляли сушиться в сушильном шкафу при 60°C в течение 20 ч или при комнатной температуре в течение 3 суток.

б) Синтез зОКФ

Синтез зОКФ осуществляли гидролизом брусита и $\alpha\text{-ТКФ}$ в буферных растворах янтарной кислоты и сукцината натрия $\text{H}_2\text{Suc}/\text{Na}_2\text{Suc}$ (где $\text{Suc} = \text{OOC}(\text{CH}_2)_2\text{COO}^{2-}$) и лимонной кислоты и цитрата натрия $\text{H}_3\text{Cit}/\text{Na}_3\text{Cit}$ (где $\text{Cit} = \text{C}_3\text{H}_5\text{O}(\text{COO})_3^{3-}$). Синтез $\alpha\text{-ТКФ}$ проводили твердофазным методом с предварительным смешением компонентов в планетарной мельнице Pulverisette (Fritsch, Германия), при температуре 1400°C из CaCO_3 и CaHPO_4 . Навески $\alpha\text{-ТКФ}$ (из расчета $\approx 0,5$ г на 50 мл H_2O) засыпали в соответствующий буферный раствор при контролируемом $\text{pH} = 5,5$ и 6 при 60 и 40°C , соответственно. Полученную суспензию перемешивали на магнитной мешалке. Время синтеза варьировалось от 3 до 20 ч в случае янтарного буфера и от 3 ч до 7 суток в случае цитратного буфера. Контроль pH и температуры осуществляли аналогично синтезу чистого ОКФ. Полученный продукт выпадал в виде хлопьев, его отмывали декантацией, фильтровали на воронке Бюхнера и сушили в сушильном шкафу при 60°C в течение 1 суток или при комнатной температуре в течение 3 суток.

в) Термолит ОКФ и зОКФ, изготовление керамики

Термическое разложение полученных порошков чистого и зОКФ проводили в диапазоне температур $300 - 700^\circ\text{C}$. Порошки перетирали через полиэфирное сито с размером ячеек 400 мкм, помещали в тигель и ставили в печь. Термолит проводили методом медленного нагревания в режиме нагрева $8 - 10^\circ\text{C}/\text{мин}$, время выдержки 2 ч. При изготовлении керамики в качестве пластификатора был использован парафин (10 % по массе порошка), растворенный в тетрахлориде углерода. Порошки прессовали в виде таблеток диаметром 6 или 8 мм при давлении до 400 МПа с использованием ручного пресса Carver C (США). Обжиг прессовок проводили при температурах до 1200°C в течение 3 – 9 ч.

Термический анализ

Термогравиметрический (ТГ) и дифференциально-термический (ДТА) анализ образцов осуществляли на синхронном термоанализаторе с

вертикальной загрузкой образцов STA 409 PC Luxx (Netzsch, Германия). Измерения проводили в воздушной атмосфере или атмосфере аргона в интервале температур от 40 до 1300 °С со скоростями нагрева 5 и 10 °С/мин. Навески образцов (не более 20 мг) помещали в алундовые тигли. Для изучения состава отходящих газов при нагреве использовали квадрупольный масс-спектрометр Aeolos QMS 403 C (Netzsch, Германия) с нагревом капиллярной системы входного отверстия.

Рентгенофазовый анализ (РФА)

Рентгеновские исследования проводили на дифрактометре Rigaku D/Max-2500 с вращающимся анодом. Съемку осуществляли в режиме на отражение в стандартной геометрии Брегга – Брентано с использованием CuK_α -излучения ($\lambda = 1,54183 \text{ \AA}$). Были выбраны следующие параметры съемки: интервал углов по $2\theta = 2 - 60^\circ$, шаг по $2\theta = 0,02^\circ$, скорость регистрации спектров — $5^\circ/\text{мин}$. Качественный анализ полученных рентгенограмм выполняли с помощью программы WinXPow при использовании карточек из базы данных ICDD PDF-2.

Растровая электронная микроскопия (РЭМ)

Исследование синтезированных порошков, а также микроструктуры керамических образцов проводили на растровом электронном микроскопе с автоэмиссионным источником LEO SUPRA 50VP (Carl Zeiss, Германия). Образцы наклеивали на медную подложку при помощи проводящего углеродного скотча. Ускоряющее напряжение электронной пушки составляло 1 – 20 кВ. Изображения получали во вторичных электронах при увеличении до 100000 при использовании детекторов вторичных электронов типа SE2 и InLens.

Дилатометрия

Линейную усадку прессованных образцов ОКФ и зОКФ измеряли в горизонтальном дилатометре DIL 402 C (Netzsch, Германия) в режиме до 1200 °С со скоростью нагрева 5 °С/мин. Прессованные образцы представляли собой таблетки диаметром 8 мм и высотой 3 мм.

Расчет ионных равновесий

Первоначальные расчеты ионных равновесий в растворах соответствующих кислот и/или солей,

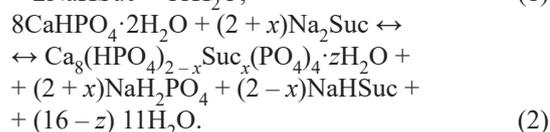
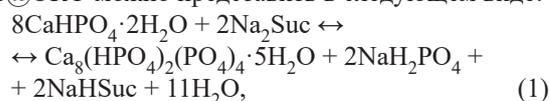
содержащих твердые фазы брусита и α -ТКФ, при 25 °С осуществляли с помощью программного обеспечения Hydra-Medusa [14]. Аналогичные результаты, но при различных температурах (25, 40, 50, 60 °С) были получены в программе VisualMINTEQ v.3.1 [15]. В частности, было рассчитано изменение pH при титровании — добавлении к суспензии 0,4 моль α -ТКФ или брусита в 0,5 л раствора по 0,02 л 0,8 М NaHSuc (или Na_2Suc) на каждом шаге титрования.

Результаты и их обсуждение

Особенности ионных и гетерогенных равновесий в растворах, содержащих фазы ОКФ, брусита и α -ТКФ

Синтез ОКФ гидролизом брусита в сукцинатном буферном растворе

На основании расчетов ионных равновесий в растворах, содержащих ионы $[\text{Ca}^{2+}]$, $[\text{PO}_4^{3-}]$, $[\text{Na}^+]$, $[\text{Suc}^{2-}]$, $[\text{H}^+]$ (рис. 1а, 1б), а также при титровании суспензии брусита раствором Na_2Suc (рис. 2а, 2б), образование ОКФ и сукцинат-замещенного $\text{Suc}@\text{ОКФ}$ можно представить в следующем виде:



В предположении метастабильного равновесия между бруситом и ОКФ в реакциях (1) и (2) основываясь на данные работы [9] можно записать:

$$pH_{\text{брусит}/\text{ОКФ}} = \frac{\Delta G_T^\circ(1)}{4,6T} + \lg a_{\text{H}_2\text{PO}_4} + pK_{2,\text{H}_2\text{Suc}} = \frac{\Delta H_T^\circ(1)}{4,6T} + \left(\lg a_{\text{H}_2\text{PO}_4} + pK_{2,\text{H}_2\text{Suc}} - \frac{\Delta S_T^\circ(1)}{4,6} \right), \quad (3)$$

$$pH_{\text{брусит}/\text{Suc}@\text{ОКФ}} = \frac{\Delta G_T^\circ(2)}{(4,6+2,3x)T} + \lg a_{\text{H}_2\text{PO}_4} + pK_{2,\text{H}_2\text{Suc}} - \frac{2x}{2+x} \lg a_{\text{HSuc}} = \frac{\Delta H_T^\circ(2)}{(4,6+2,3x)T} + \left(\lg a_{\text{H}_2\text{PO}_4} + pK_{2,\text{H}_2\text{Suc}} - \frac{2x}{2+x} \lg a_{\text{HSuc}} - \frac{\Delta S_T^\circ(2)}{4,6+2,3x} \right), \quad (4)$$

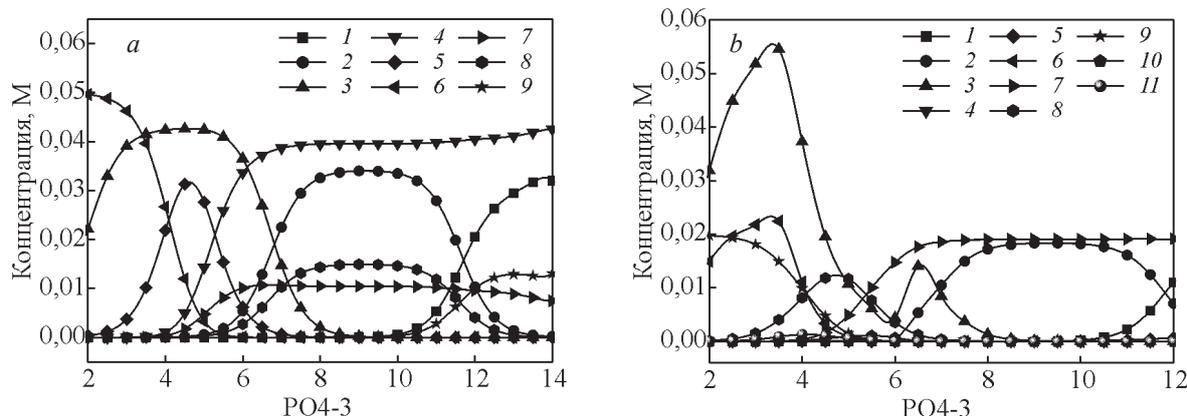


Рис. 1. Ионные равновесия в системах: *a* — $[\text{Na}^+]-[\text{PO}_4^{3-}]-[\text{Suc}^{2-}]-[\text{H}^+]$, $[\text{PO}_4^{3-}]=[\text{Suc}^{2-}] = 50\text{мМ}$, при 25°C в зависимости от pH; *b* — $[\text{Ca}^{2+}]=[\text{PO}_4^{3-}] = 80\text{ мМ}$, $[\text{Na}^+]=[\text{Suc}^{2-}] = 20\text{ мМ}$ в зависимости от $[\text{H}^+]$, при 25°C ; 3-х фазное равновесие брусит-ОКФ-раствор при pH = 6 переходит в 2-х фазное ОКФ-раствор. *a*: 1 — PO_4^{3-} , 2 — HPO_4^{2-} , 3 — H_2PO_4^- , 4 — Suc^{2-} , 5 — HSuc^- , 6 — H_2Suc (aq), 7 — NaSuc^- , 8 — NaHPO_4^- , 9 — NaPO_4^{2-} ; *b*: 1 — PO_4^{3-} , 2 — HPO_4^{2-} , 3 — H_2PO_4^- , 4 — CaHPO_4 (aq), 5 — CaPO_4^- , 6 — $\text{CaH}_2\text{PO}_4^+$, 7 — Suc^{2-} , 8 — HSuc^- , 9 — H_2Suc (aq), 10 — CaSuc (aq), 11 — CaHSuc^+ .

Fig. 1. VisualMINTEQ v.3.1 calculations of ionic equilibria in the systems: *a* — of $[\text{Na}^+]-[\text{PO}_4^{3-}]-[\text{Suc}^{2-}]-[\text{H}^+]$, $[\text{PO}_4^{3-}]=[\text{Suc}^{2-}] = 50\text{ mM}$ at 25°C in dependence on pH; *b* — $[\text{Ca}^{2+}]=[\text{PO}_4^{3-}] = 80\text{ mM}$, $[\text{Na}^+]=[\text{Suc}^{2-}] = 20\text{ mM}$ in dependence on $[\text{H}^+]$ at 25°C ; triphasic equilibrium brushite-OCP-solution at pH=6 goes into biphasic one OCP-solution. *a*: 1 — PO_4^{3-} , 2 — HPO_4^{2-} , 3 — H_2PO_4^- , 4 — Suc^{2-} , 5 — HSuc^- , 6 — H_2Suc (aq), 7 — NaSuc^- , 8 — NaHPO_4^- , 9 — NaPO_4^{2-} ; *b*: 1 — PO_4^{3-} , 2 — HPO_4^{2-} , 3 — H_2PO_4^- , 4 — CaHPO_4 (aq), 5 — CaPO_4^- , 6 — $\text{CaH}_2\text{PO}_4^+$, 7 — Suc^{2-} , 8 — HSuc^- , 9 — H_2Suc (aq), 10 — CaSuc (aq), 11 — CaHSuc^+ .

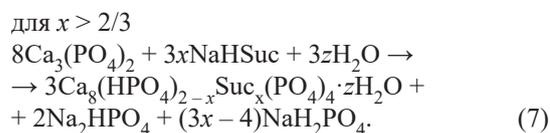
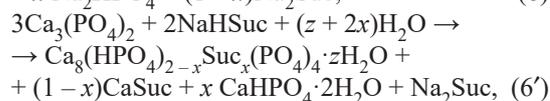
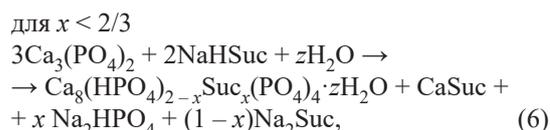
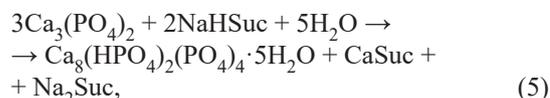
где $\Delta G_T^\circ(1)$, $\Delta G_T^\circ(2)$, $\Delta H_T^\circ(1)$, $\Delta H_T^\circ(2)$, $\Delta S_T^\circ(1)$, $\Delta S_T^\circ(2)$ — свободная энергия, энтальпия и энтропия при температуре T реакций (1) и (2), соответственно; $pK_{2,\text{H}_2\text{Suc}}$ — отрицательный десятичный логарифм второй константы диссоциации H_2Suc .

Уравнения (1), (2), соотношения (3), (4), а также рис. 1 позволяют сделать следующие выводы: 1) для трехфазных, пятикомпонентных систем (1), (2) при фиксации pH система (1) находится в невариантном состоянии; для системы (2) с дополнительной степенью свободы (параметр x) достижение невариантного состояния (в частности, для фиксации состава $\text{Suc}@OKF$, то есть параметра x) связано с дополнительным ограничением на состав системы, например, фиксацией отношения $[\text{Suc}]/[\text{PO}_4]$; 2) в координатах интенсивных переменных $pH - 1/T$ фазовая граница брусит/ОКФ представляет собой прямую линию, причем при одинаковых T переход от ОКФ к замещенному $\text{Suc}@OKF$ означает сдвиг границы в сторону меньших pH в соответствии с (2) и (4).

Синтез ОКФ гидролизом $\alpha\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ в сукцинатном буферном растворе

На основании расчетов ионных равновесий при титровании суспензии $\alpha\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ раствором

NaHSuc (рис. 2с, 2d), образование ОКФ и сукцинат-замещенного $\text{Suc}@OKF$ можно представить в следующем виде:



Представленные выше реакции необратимы хотя бы потому, что $\alpha\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ не может существовать в водном растворе. Анализ уравнений (5) – (7) позволяет сделать следующие выводы: 1) в отличие от синтеза из брусита синтез из $\alpha\text{-ТКФ}$ различается для составов с x больше или меньше $2/3$ ($\text{Ca}/\text{P} = 1,5$); 2) для $\text{Suc}@OKF$ с $x < 2/3$ независимо от величины x состав системы характеризуется $[\text{Suc}]/[\text{PO}_4] = 1/3$; с увеличением x на-

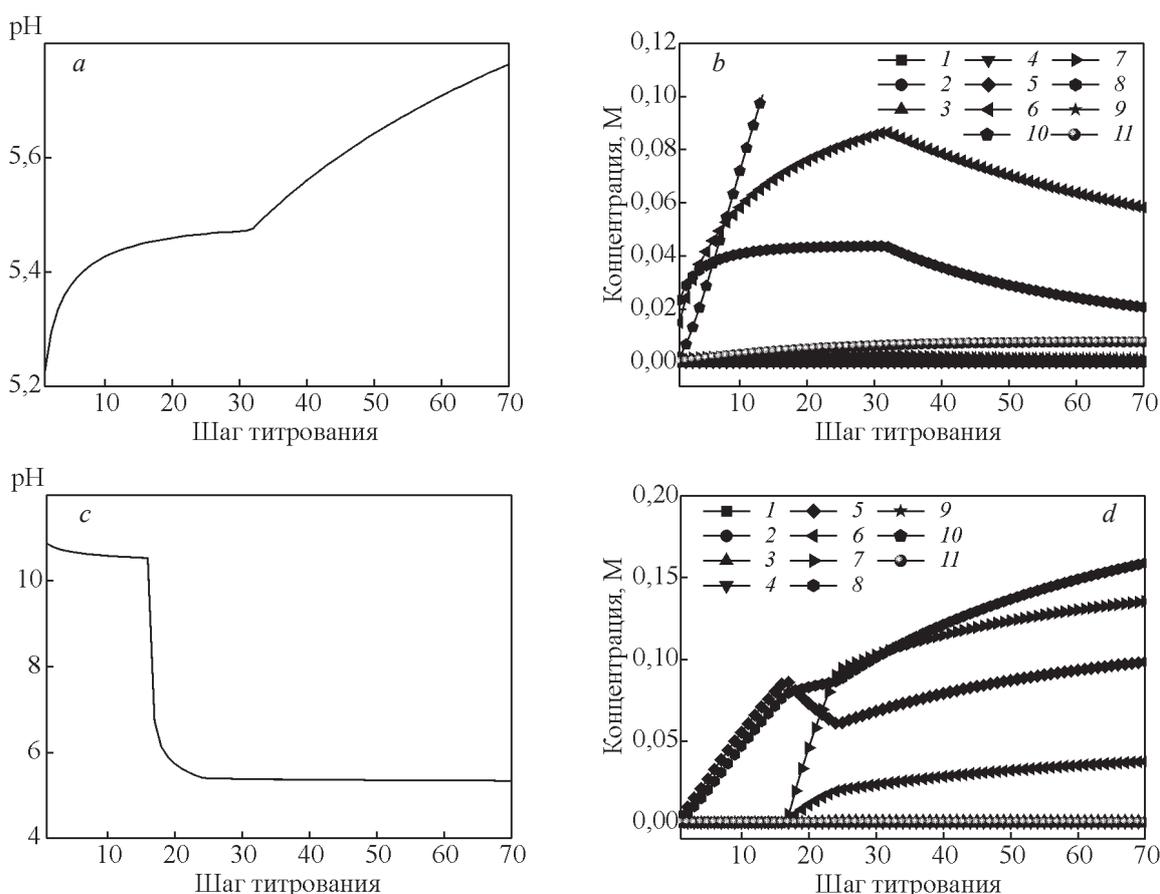


Рис. 2. Изменение pH при титровании: *a* — добавлении к суспензии 0,4 моль брусита в 0,5 л раствора по 0,02 л 0,8 M Na₂Suc 70 раз, 40 °С; в точке излома при pH = 5,476 3-х фазное равновесие переходит в 2-х фазное ОКФ-раствор; *c* — добавлении к суспензии 0,4 моль α-Ca₃(PO₄)₂ в 0,5 л раствора по 0,02 л 0,8 M NaHSuc 70 раз, 25 °С; при pH = 5,394 появляется 3-я фаза – брусит; *b, d* — ионные равновесия при титровании в случае *a* и *c*, соответственно. Расчет в VisualMINTeQ v.3.1. *b*: 1 — PO₄³⁻, 2 — CaHSuc⁺, 3 — CaH₂PO₄⁺, 4 — CaHPO₄(aq), 5 — CaPO₄⁻, 6 — HSuc⁻, 7 — H₂Suc(aq), 8 — H₂PO₄⁻, 9 — HPO₄²⁻, 10 — NaSuc⁻, 11 — NaHPO₄⁻; *d*: 1 — PO₄³⁻, 2 — HPO₄²⁻, 3 — H₂PO₄⁻, 4 — CaPO₄⁻, 5 — CaSuc(aq), 6 — CaHSuc⁺, 7 — HSuc⁻, 8 — NaSuc⁻, 9 — NaPO₄²⁻, 10 — NaHPO₄⁻, 11 — CaHPO₄(aq).

Fig. 2. The change of pH during titration: *a* — a drop-wise addition of 0.8 M Na₂Suc to 0.5 L of suspension containing 0.4 mol of brushite to 0.5 L (the step of titration – 0.02 L) at 40 °C; at pH = 5.476 triphasic equilibrium goes into biphasic one OCP-solution; *c* — a drop-wise addition of 0.8 M Na₂Suc to 0.5 L of suspension containing 0.4 mol of α-Ca₃(PO₄)₂ to 0.5 L (the step of titration – 0.02 L) at 25 °C; at pH=5.394 the third phase (brushite) appears; *b, d* — ionic equilibria during titration the same conditions as *a* and *c*. *b*: 1 — PO₄³⁻, 2 — CaHSuc⁺, 3 — CaH₂PO₄⁺, 4 — CaHPO₄(aq), 5 — CaPO₄⁻, 6 — HSuc⁻, 7 — H₂Suc(aq), 8 — H₂PO₄⁻, 9 — HPO₄²⁻, 10 — NaSuc⁻, 11 — NaHPO₄⁻; *d*: 1 — PO₄³⁻, 2 — HPO₄²⁻, 3 — H₂PO₄⁻, 4 — CaPO₄⁻, 5 — CaSuc(aq), 6 — CaHSuc⁺, 7 — HSuc⁻, 8 — NaSuc⁻, 9 — NaPO₄²⁻, 10 — NaHPO₄⁻, 11 — CaHPO₄(aq).

растает доля примесной фазы брусита (ур-е (6')); 3) для Suc@ОКФ с $x > 2/3$ содержание сукцината в ОКФ, по-видимому, зависит от отношения $[Suc]/[PO_4] = 3x/16$.

Общие закономерности синтеза ОКФ и зОКФ

Запись уравнений химических реакций образования ОКФ и зОКФ при гидролизе брусита и α-ТКФ в буферных растворах требует знания

деталей ионных равновесий в соответствующих растворах, поэтому не всегда приводится в литературе корректно и в полном виде (не схематически). Представленные уравнения, отражающие достаточно сложный баланс между реагентами и продуктами, позволяют понять нижеследующие факты химии ОКФ и зОКФ.

1) Сдвиг pH границы (равновесия) между бруситом и ОКФ при понижении T в сторону щелочных значений. Это можно понять, исходя из

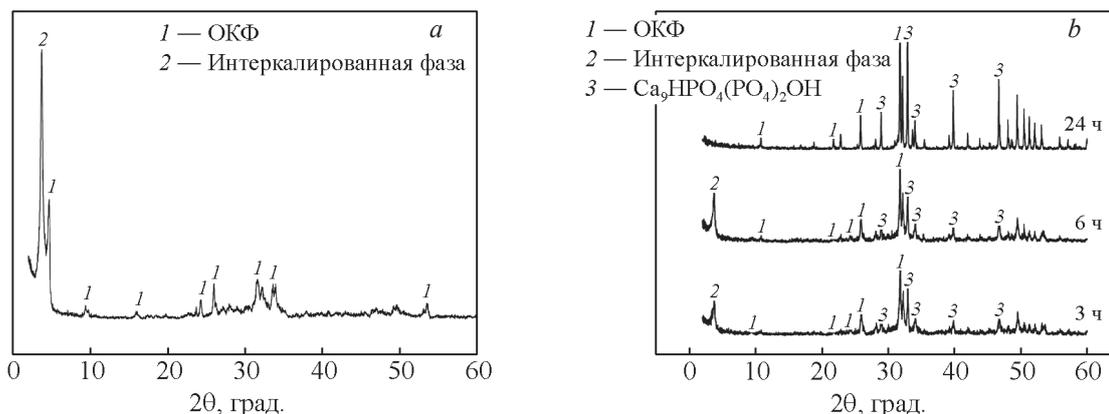


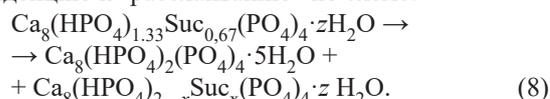
Рис. 3. Рентгенограммы продуктов гидролиза в адипиновом буфере при 60 °С, pH = 5,75: *a* — брусита в течение 3 ч, *b* — α-ТКФ в течение 3, 6 и 24 ч.

Fig. 3. XRD patterns for hydrolysis products in adipic buffer solution at 60°C, pH = 5.75: *a* — brushite (the time of hydrolysis — 3 h), *b* — α-TCP (time of hydrolysis — 3, 6 and 24 h).

знака $\Delta H_T^\circ(1)$, $\Delta H_T^\circ(2) > 0$ в выражениях (3), (4). Поскольку положение границы практически не изменяется при переходе от ОКФ к зОКФ (в частности, Suc@ОКФ и Adi@ОКФ), энтальпия реакции синтеза Suc@ОКФ $\Delta H_T^\circ(2)$ больше энтальпии для чистого ОКФ, $\Delta H_T^\circ(1)$, отсюда можно понять лучшую растворимость Suc@ОКФ (и, по-видимому, других зОКФ) по сравнению с ОКФ.

2) Весь возможный диапазон степеней замещения x разбивается на два интервала: $x = 0 \dots 2/3$ ($\text{Ca/P} = 1,33 \dots 1,5$) и $x = 2/3 \dots 6/5$ ($\text{Ca/P} = 1,5 \dots 1,67$). При синтезе Suc@ОКФ гидролизом α-ТКФ для любого состава из первого интервала требуется одно и то же стехиометрическое отношение

$[\text{Suc}]/[\text{PO}_4] = 1/3$ (уравнения (6), (6')), следовательно, выпадает наиболее устойчивая (наименее растворимая) фаза чистого ОКФ. В то же время для второго интервала $[\text{Suc}]/[\text{PO}_4] = 3x/16$ (уравнение (7)). Это выглядит так, что состав с $x = 2/3$ имеет тенденцию к “расплаиванию” по схеме:



Видимо, именно это явление лежит в основе довольно часто наблюдаемого явления образования “смеси” ОКФ – зОКФ и чистого ОКФ (рис. 3а), а также трудностей фиксации Suc@ОКФ и Adi@ОКФ при попытке его синтеза гидролизом брусита в соответствующем буфере (если пред-

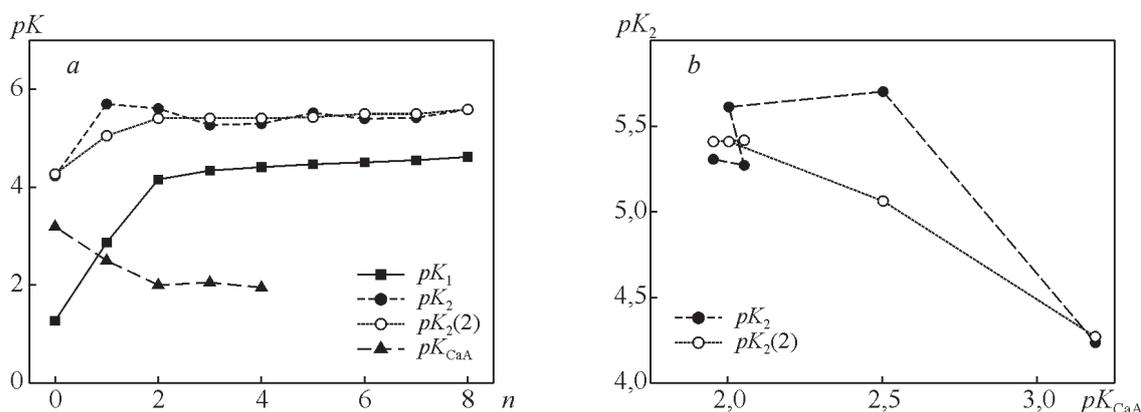


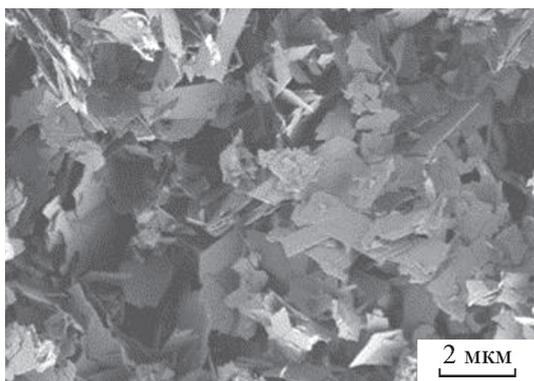
Рис. 4. *a* — Зависимость отрицательных логарифмов констант диссоциации $(\text{CH}_2)_n(\text{COOH})_2$ pK_1 , pK_2 и другого ряда данных $pK_2(2)$ [17], а также нуклеофильности pK_{CaA} ($\text{Ca}^{2+} + \text{A}^{2-} \leftrightarrow \text{CaA}^0$) [14, 15] от числа углеродных атомов n ; *b* — корреляция между pK_{CaA} и pK_2 .

Fig. 4. *a* — Dependence of negative logarithms of dissociation constants of $(\text{CH}_2)_n(\text{COOH})_2$ pK_1 , pK_2 and other data series $pK_2(2)$ [17], and nucleophilicity pK_{CaA} ($\text{Ca}^{2+} + \text{A}^{2-} \leftrightarrow \text{CaA}^0$) [14, 15] on a number of carbon atoms n ; *b* — correlation between pK_{CaA} and pK_2 .

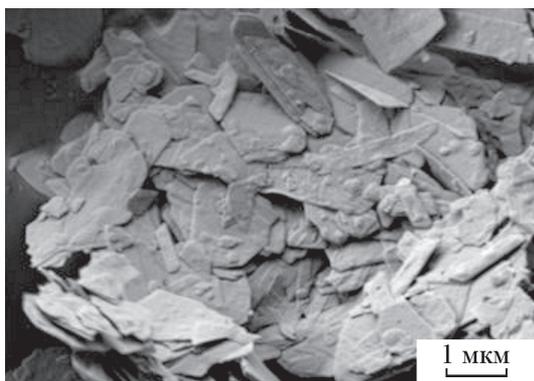
ставить путь синтеза как “продвижение” Ca/P от значения, равного 1, к значениям 1,5 и более). Представленные здесь соображения можно обобщить на любые дикарбоксилат-замещенные ОКФ.

Синтез различных дикарбоксилат-замещенных ОКФ

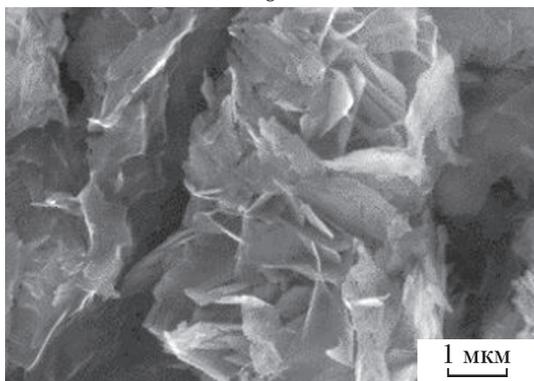
При обсуждении замещения гидрофосфатного аниона на равнозарядный дикарбоксилат A^{2-} следует иметь в виду два равновесия:



a



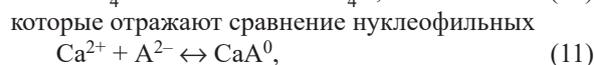
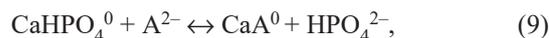
b



c

Рис. 5. Морфология порошков: a — ОКФ, b — Suc@ОКФ, c — Adi@ОКФ.

Fig. 5. Powder morphology of: a — OCP, b — Suc@OCP, c — Adi@OCP.



и основных



свойств соответствующего дикарбоксилатного аниона.

С ростом размера аниона A^{2-} (то есть с ростом n в $(\text{CH}_2)_n(\text{COO})_2$ от $n = 0$ — анион щавелевой кислоты до $n = 8$ — анион себациновой кислоты) его основность (по $pK_1 = -\lg K_1$, $pK_2 = -\lg K_2$, где K_1 и K_2 — соответствующие константы диссоциации кислоты H_2A , например, K_2 — константа равновесия, обратного ур-я (12)) и нуклеофильность ($pK_{\text{CaA}} = -\lg K_{\text{CaA}}$, константа равновесия ур-я (11)) закономерно падают. Начиная с малоновой кислоты ($n = 3$), значения констант изменяются слабо (рис. 4). Исходя из представленных закономерностей для аниона адипиновой кислоты, было выбрано значение для недостающей константы равновесия ур-я (11) $pK_{\text{CaA}} = 1,95 \pm 0,05$. Известно, что зОКФ образуются только для четных n , предположительно вследствие соответствия конформационной симметрии A^{2-} и позиционной симметрии в решетке ОКФ [16, 18]. Таким образом, с точки зрения изменения кислотно-основных свойств дикарбоксилатных анионов имеет смысл рассматривать только Suc@ОКФ и Adi@ОКФ, поскольку свойства более крупных анионов практически не изменяются.

Морфология зОКФ с различными дикарбоновыми кислотами достаточно схожа (рис. 5). Кристаллы представляют собой тонкие пластины или ленты, причем и размеры в плоскости, и правильность формы снижаются при переходе от ОКФ к зОКФ.

Цитратзамещенный ОКФ

Следует отметить, что нам не удалось синтезировать цитрат-замещенный зОКФ гидролизом в цитратном буфере брушита и α -ТКФ, несмотря на имеющиеся в литературе утверждения [8, 18], в интервале температур 25 – 60 °С, pH = 5,75 – 6,5, длительность 1 – 14 дней. Длительные синтезы при низких температурах приводят к образованию ГА (примесь β -ТКФ), а при высоких — к одному из цитратов кальция (примесь β -ТКФ), рентгенограмма которого отдаленно напоминает ОКФ (рис. 6). Рассматривая образование зОКФ как процесс нуклеофильного замещения в брушитных слоях CaHPO_4 (брушитный слой) кристаллической решетки

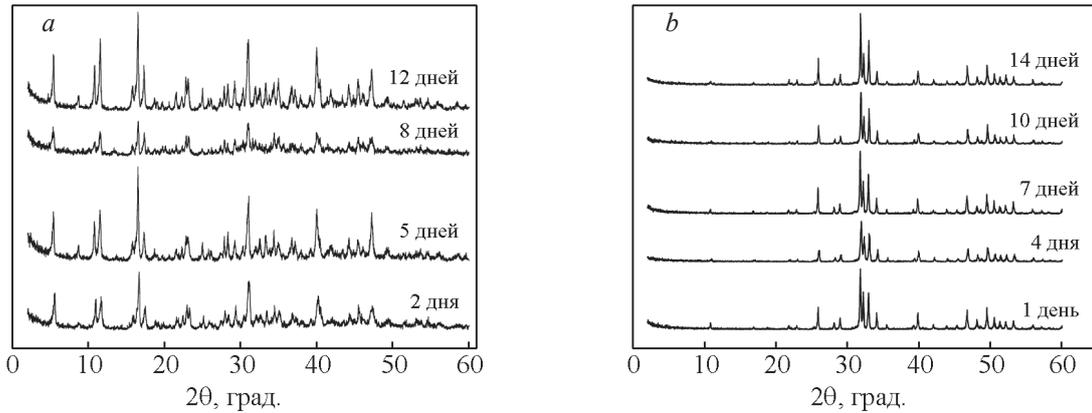


Рис. 6. Рентгенограммы продуктов гидролиза α -ТКФ в цитратном буфере: *a* — при 60 °С и pH = 5,75 — фазовый состав цитрат Са и β -ТКФ, *b* — при 37 °С и pH = 6,5 — фазовый состав ГА и β -ТКФ.

Fig. 6. XRD patterns for hydrolysis products of α -TCP in citric buffer solution: *a* — at 60 °C, pH = 5.75 — the phase composition is the mixture of calcium citrate and β -TCP, *b* — at 37 °C, pH = 6.5 — the phase composition is the mixture HA_p and β -TCP.

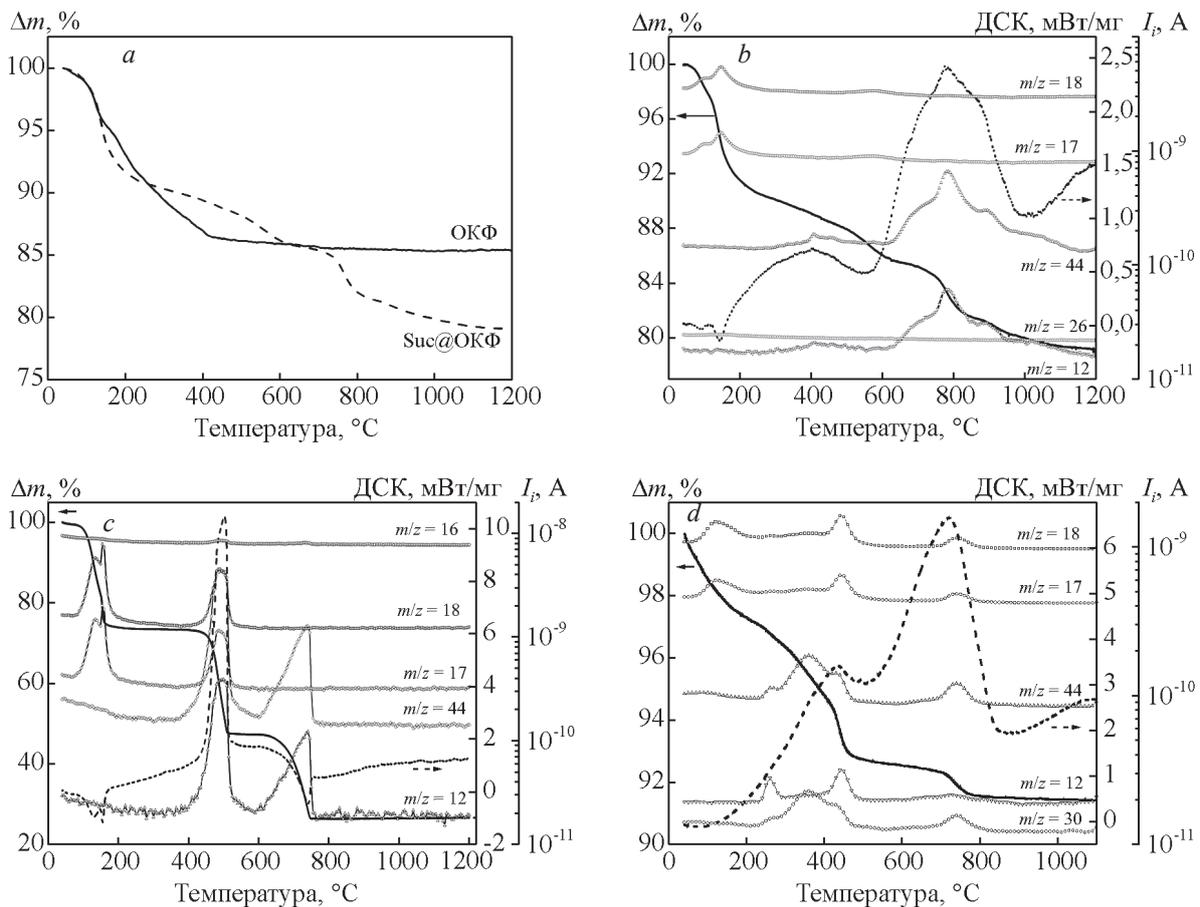


Рис. 7. *a* — сравнение ТГ-кривых ОКФ и Suc@ОКФ; СТА для: *b* — Suc@ОКФ, *c* — CaSuc·3H₂O, *d* — Adi@ОКФ; 5 °С/мин, воздух.

Fig. 7. *a* — The comparison of TGA curves of OCP and Suc@OCP; STA for: *b* — Suc@OCP, *c* — CaSuc·3H₂O, *d* — Adi@OCP; 5 °C/min, air.

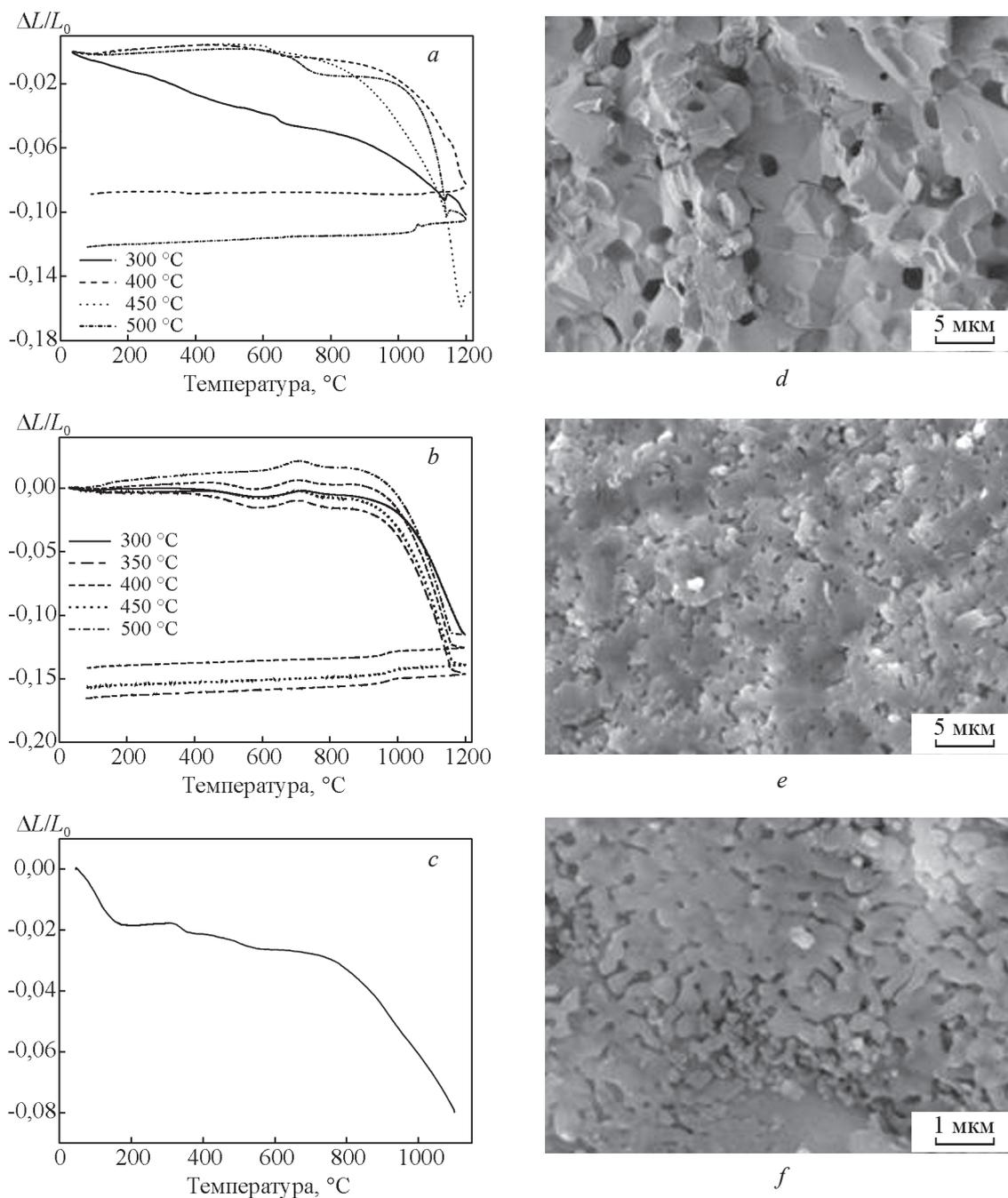


Рис. 9. Кривые усадки: *a* — порошков ОКФ, *b* — порошков Suc@ОКФ (*a, b* — даны температуры предварительного термолиза), *c* — нетермоллизованного порошка Adi@ОКФ; РЭМ изображения микроструктуры сколов керамики, спеченной при 1200 °С в течение 6 ч: *d* — ОКФ, *e* — Suc@ОКФ, *f* — Adi@ОКФ.

Fig. 9. Shrinkage curves of: *a* — compacted OCP powders, *b* — compacted Suc@OCP powders (*a, b* — the temperatures of preliminary thermolysis are given), *c* — shrinkage curve of compacted Adi@OCP powder; micrographs of ceramic cross-section sintered at 1200 °C for 6 h and obtained from: *d* — OCP, *e* — Suc@OCP, *f* — Adi@OCP.

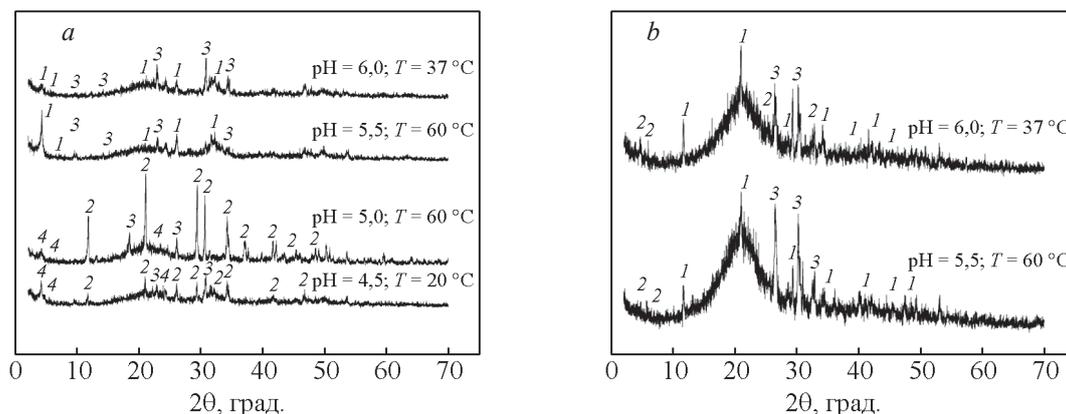


Рис. 10. Дифрактограммы: *a* — гидрогелей ПЭГМА/ПЭГДА 50/50 + 60 % α -ТКФ после выдерживания в сукцинатном буферном растворе. 1 — ОКФ, 2 — брушит, 3 — α -ТКФ, 4 — Suc@ОКФ; *b* — гидрогелей ПЭГДА + 10 % брушита после выдерживания в сукцинатном буфере. 1 — брушит, 2 — ОКФ, 3 — монетит.

Fig. 10. XRD patterns of: *a* — PEGMA/PEGDA hydrogels 50/50 + 60 wt% of α -TCP after soaking in succinic buffer solution: 1 — OCP, 2 — brushite, 3 — α -TCP, 4 — Suc@OCP; *b* — PEGDA hydrogel + 10 % brushite after the soaking in succinate buffer solution: 1 — brushite, 2 — OCP, 3 — monetite.

Усадка при спекании керамики из частично термолизованных порошков зОКФ

Объемная усадка керамики Suc@ОКФ составляет 30 ± 3 % (рис. 9*b*), что в два раза превосходит аналогичную усадку керамик на основе полупродуктов термолиза ОКФ (рис. 9*a*). Это несомненно связано с тем, что в составе продуктов находится фаза ГА, которая уплотняется заметно лучше, чем ТКФ и, тем более, ПФК. Плотность полученной керамики достигает практически 90 % от теоретической плотности ($\rho_{\text{теор}} \approx 3 \text{ г/см}^3$), кроме того, отсутствует внутризеренная пористость, что говорит о значительном вкладе усадочных механизмов массопереноса. По данным РЭМ (рис. 9*e*) полученная из Suc@ОКФ керамика демонстрирует высокую плотность и незначительную дуплексность. На микрофотографии скола (рис. 9*d* – 9*f*) трудно различимы границы между зернами, что может говорить о транскристаллитном (внутризеренном) разрушении, что предполагает высокую прочность полученных керамик. Неоднородность керамики возрастает при переходе к Adi@ОКФ, в то же время, в целом размер зерен уменьшается, что, по-видимому, связано с большим объемом выделяющихся при термолизе газов.

Рост ОКФ в среде гидрогелей

Из-за пластинчатой морфологии ОКФ не удаётся достичь высоких степеней наполнения гото-

выми частицами, вследствие чего гидрогели на основе ПЭГДА и полиэтиленгликольмонокрилата (ПЭГМА) наполняли порошками α -ТКФ и лишь затем проводили их обработку в буферных растворах. Наполнение α -ТКФ помимо увеличения степени наполнения гидрогелей обладает преимуществом, таким как возможность избежать проблемы расслоения устойчивости фотосуспензии к седиментации и присутствия частиц фосфатов. В результате удалось достигнуть степени наполнения 60 масс. % (24 об. %), что значительно превышает степень наполнения гелей готовыми ОКФ и брушитом (10 масс. %). Для апробирования конверсии частиц α -ТКФ в объёме гидрогеля были выбраны условия, соответствующие областям существования ОКФ и брушита на диаграмме pH – T. Согласно полученным данным (рис. 10*a*) при pH = 5 и температуре 60 °C и pH = 4,5 при комнатной температуре в течение 1 суток основной фазой является брушит, что показывает возможность его синтеза внутри геля при соответствующих условиях. В сукцинатном буфере при гидролизе α -ТКФ происходит замена части гидрофосфатных анионов на сукцинатные, что объясняет наличие пиков, отнесённых к Suc@ОКФ. Согласно РФА для синтеза ОКФ гелях наиболее подходящими являются условия pH = 5,5 и T = 60 °C. Однако, при этих условиях наблюдаются также пики, отнесённые к α -ТКФ, что связано с неполной конверсией α -ТКФ в ОКФ внутри гидрогеля.

После выдерживания гидрогелей, содержащих брушит в исходном составе, образуется много-

фазный продукт: фазы, соответствующие брушиту, ОКФ и монетиту. Переход брушита в монетит также наблюдался при исследовании стабильности гидрогелей. Отмечены пики, отнесённые к ОКФ (рис. 10b), но основной фазой является брушит, что говорит о лишь частичной конверсии брушита в ОКФ.

Описанные в данной работе порошки ОКФ были использованы для наполнения гидрогелей, из которых методом стереолитографической 3D-печати были изготовлены макропористые скаффолды (архитектура “гириод”, каналы пор диаметром 1,5 мм в направлении [111], общая пористость 70 %), детали экспериментов представлены в [10, 21]. При увеличении содержания фосфата до 10 % модуль Юнга и прочность при сжатии таких композитов возрастали с 4 до 11 кПа и с 34 до 167 кПа, соответственно. Предельная деформация при сжатии превышает 20 %; в зависимости от содержания ОКФ степень набухания композита достигает 60 %, что позволяет осуществить плотное заполнение и фиксацию имплантата в костном дефекте.

Выводы

Условия и результаты синтеза замещенных дикарбоксилатами ОКФ определяются фундаментальными закономерностями, вытекающими из гетерогенных и ионных равновесий в соответствующих буферных растворах. При синтезе зОКФ гидролизом трикальциевого фосфата и брушита имеет место тенденция к формированию ОКФ с $Ca/P > 1,5$. Изменение основности и нуклеофильности дикарбоксилатных анионов приводит к малым изменениям условий и результатов синтеза при числе атомов углерода в цепи дикарбоновой кислоты $n > 4$. В то же время существуют не до конца понятые особенности синтеза цитратзамещенного ОКФ, связанные с сильным сродством цитрата к ионам кальция.

Различия в термическом поведении ОКФ и сукцинат@ОКФ заключаются в следующем:

а) в случае зОКФ происходит разложение дикарбоксилатного аниона, которое конкурирует с разложением гидрофосфат-аниона — наряду с более поздним началом образования бифазной смеси, это может объяснять большую термическую устойчивость зОКФ;

б) частицы незамещенного ОКФ обладают большей дефектностью, связанной с удалением паров воды вплоть до 600 °С, которые образуют взаимосвязанные каналы диаметром не более 50 нм; в процессе разложения незамещенного ОКФ на-

блюдается образование пирофосфатных групп в структуре апатитоподобного прекурсора, которые в дальнейшем служат источником для образования фаз ПФК; напротив, полуразложенный зОКФ можно охарактеризовать как апатитоподобную фазу, с не до конца разложенным дикарбоксилатом, его дальнейшая термическая обработка приводит к смеси β-ТКФ/ГА. Отмечены черты сходства термического поведения ОКФ и зОКФ: наследование пластинчатой формы исходных порошков вследствие топотактического характера дегидратации и декарбосилирования; образование дефектных частиц, которые демонстрируют высокую активность в спекании.

Апробированы способы синтеза порошков фосфатов кальция внутри гидрогелей путём их выдерживания в соответствующих буферных растворах в течение 1 суток. Показана возможность увеличения степени наполнения гидрогелей фосфатами кальция до 60 масс. % путём введения в гидрогель α-ТКФ по сравнению с 10 масс. % ОКФ и брушита. Согласно полученным данным при $pH = 5$ и $T = 60$ °С возможна конверсия α-ТКФ в брушит, а при $pH = 5,5$ и $T = 60$ °С и $pH = 6$ и $T = 37$ °С неполная конверсия в ОКФ с примесями фазы α-ТКФ.

Работа выполнена в рамках гранта РНФ 17-79-20427 с использованием оборудования, приобретенного в рамках Программы развития Московского университета.

Литература

1. Davies E., Duer M.J., Ashbrook S.E., Griffin J.M. Applications of NMR crystallography to problems in biomineralization: Refinement of the crystal structure and ³¹P solid-state NMR spectral assignment of octacalcium phosphate. *J. Am. Chem. Soc.*, 2012, v. 134, pp. 12508 – 12515, <https://doi.org/10.1021/ja3017544>.
2. Suzuki O. Octacalcium phosphate (OCP)-based bone substitute materials. *Jpn. Dent. Sci. Rev.*, 2013, v. 49, pp. 58 – 71, <https://doi.org/10.1016/j.jdsr.2013.01.001>.
3. Баринов С.М. Керамические и композиционные материалы на основе фосфатов кальция для медицины. *Усп. хим.*, 2010, т. 79, № 1, с. 15 – 32. doi:10.1070/rc2010v079n01abeh004098.
4. Wang J., Layrolle P., Stigter M., De Groot K. Biomimetic and electrolytic calcium phosphate coatings on titanium alloy: Physicochemical characteristics and cell attachment. *Biomaterials*, 2004, v. 25, pp. 583 – 592, [https://doi.org/10.1016/S0142-9612\(03\)00559-3](https://doi.org/10.1016/S0142-9612(03)00559-3).
5. Кукуева Е.В., Путляев В.И., Сафронова Т.В., Тихонов А.А. Композитная биокерамика на основе

- продуктов разложения октакальциевого фосфата. *Стекло и керамика*, 2017, № 2, с. 37 – 42.
6. Monma H, Goto M. Complexes of apatitic layered compound $\text{Ca}_8(\text{HPO}_4)_2(\text{PO}_4)_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ with dicarboxylates. *J. Incl. Phenom.*, 1984, v. 2, pp. 127 – 134. <https://doi.org/10.1007/BF00663248>.
 7. Markovic M., Fowler B., Brown W.E. Octacalcium phosphate carboxylates 4. Kinetics of formation and solubility of octacalcium phosphate succinate. *J. Cryst. Growth*, 1994, v. 135, pp. 533 – 538, [https://doi.org/10.1016/0022-0248\(94\)90144-9](https://doi.org/10.1016/0022-0248(94)90144-9).
 8. Davies E., Müller K.H., Wong W.C., Pickard C.J., Reid D.G., Skepper J.N., Duer M.J. Citrate bridges between mineral platelets in bone. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2014, vol. 111, pp. E1354-63, <https://doi.org/10.1073/pnas.1315080111>.
 9. Кукуева Е.В., Путляев В.И., Тихонов А.А., Сафронова Т.В. Октакальциевый фосфат как прекурсор для синтеза композитной биокерамики. *Неорганические материалы*, 2017, т. 53, №2, с. 198–205. <https://doi.org/10.7868/s0002337x17020063>.
 10. Тихонов А.А., Кукуева Е.В., Евдокимов П.В., Климашина Е.С., Путляев В.И., Щербаков И.М., Дубров В.Э. Синтез замещенного октакальциевого фосфата для наполнения композитных имплантатов на основе полимерных гидрогелей, сформированных стереолитографической 3D-печатью. *Неорганические материалы*, 2018, т. 54, № 10, с. 1123 – 1132. <https://doi.org/10.1134/S0020168518100175>.
 11. Путляев В.И., Кукуева Е.В., Сафронова Т.В., Иванов В.К., Чурагулов Б.Р. Особенности термолитиза октакальциевого фосфата. *Новые огнеупоры*, 2013, № 10, с. 52 – 56. <https://doi.org/10.1007/s11148-014-9624-0>.
 12. Lawrence J. Henderson. Concerning the relationship between the strength of acids and their capacity to preserve neutrality. *Am. J. Physiol.*, 1908, v. 21(4), pp. 173 – 179.
 13. Каназава Т. Неорганические фосфатные материалы: Пер. с яп. Киев: Наукова думка, 1998, 298 с.
 14. Eriksson G. An algorithm for the computation of aqueous multicomponent, multiphase equilibria. *Anal. Chim. Acta*, 1979, v. 112, pp. 375 – 383. <https://www.kth.se/che/medusa/chemeq-1.369367>.
 15. VisualMINTEQ v.3.1, <https://vminteq.lwr.kth.se/>.
 16. Monma H. The incorporation of dicarboxylates into octacalcium bis(hydrogenphosphate) tetrakis(phosphate) pentahydrate. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1984, v. 57, pp. 599 – 600, <https://doi.org/10.1246/bcsj.57.599>.
 17. https://en.wikipedia.org/wiki/Dicarboxylic_acid
 18. Markovic M., Fowler B.O., Brown W.E., Mater C., Markovic M., Fowler B.O., et al. Octacalcium phosphate carboxylates. 1. Preparation and Identification. *Chem. Mater.*, 1993, v. 5, pp. 1401 – 1405. <https://doi.org/10.1021/cm00034a008>.
 19. Suzuki O., Kamakura S., Katagiri T., Nakamura M., Zhao B., Honda Y., Kamijo R. Bone formation enhanced by implanted octacalcium phosphate involving conversion into Ca-deficient hydroxyapatite. *Biomaterials*, 2006, v. 27(13), pp. 2671 – 2681, <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2005.12.004>.
 20. Травень В.Ф. *Органическая химия: учебник для вузов*; в 2 т. М.: ИКЦ “Академкнига”, 2004, т. 2, с. 270 – 272.
 21. Tikhonov A., Evdokimov P., Klimashina E., Tikhonova S., Karpushkin E., Scherbackov I., Dubrov V., Putlayev V. Stereolithographic fabrication of three-dimensional permeable scaffolds from CaP/PEGDA hydrogel biocomposites for use as bone grafts. *J. Mech. Behav. Biomed. Mater.*, 2020, v. 110, no. 103922, <https://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2020.103922>.

References

1. Davies E., Duer M.J., Ashbrook S.E., Griffin J.M. Applications of NMR crystallography to problems in biomineralization: Refinement of the crystal structure and ^{31}P solid-state NMR spectral assignment of octacalcium phosphate. *J. Am. Chem. Soc.*, 2012, vol. 134, pp. 12508 – 12515, <https://doi.org/10.1021/ja3017544>.
2. Suzuki O. Octacalcium phosphate (OCP)-based bone substitute materials. *Jpn. Dent. Sci. Rev.*, 2013, vol. 49, pp. 58 – 71, <https://doi.org/10.1016/j.jdsr.2013.01.001>.
3. Barinov S.M. Calcium phosphate-based ceramic and composite materials for medicine. *Russian Chem. Reviews*, 2010, vol. 79, iss. 1, pp. 15 – 32, doi:10.1070/rc2010v079n01abeh004098.
4. Wang J., Layrolle P., Stigter M., De Groot K. Biomimetic and electrolytic calcium phosphate coatings on titanium alloy: Physicochemical characteristics and cell attachment. *Biomaterials*, 2004, vol. 25, pp. 583 – 592, [https://doi.org/10.1016/S0142-9612\(03\)00559-3](https://doi.org/10.1016/S0142-9612(03)00559-3).
5. Kukueva E.V., Putlyaev V.I., Safronova T.V., Tikhonov A.A. Composite bioceramic based on octacalcium phosphate decomposition products. *Steklo i keramika — Glass and Ceramics*, 2017, vol. 74, pp. 67 – 72, <https://doi.org/10.1007/s10717-017-9931-2>.
6. Monma H, Goto M. Complexes of apatitic layered compound $\text{Ca}_8(\text{HPO}_4)_2(\text{PO}_4)_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ with dicarboxylates. *J. Incl. Phenom.*, 1984, vol. 2, pp. 127 – 134. <https://doi.org/10.1007/BF00663248>.
7. Markovic M., Fowler B., Brown W.E. Octacalcium phosphate carboxylates 4. Kinetics of formation and solubility of octacalcium phosphate succinate. *J. Cryst. Growth*, 1994, vol. 135, pp. 533 – 538, [https://doi.org/10.1016/0022-0248\(94\)90144-9](https://doi.org/10.1016/0022-0248(94)90144-9).
8. Davies E., Müller K.H., Wong W.C., Pickard C.J., Reid D.G., Skepper J.N., Duer M.J. Citrate bridges between mineral platelets in bone. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2014, vol. 111, pp. E1354-63, <https://doi.org/10.1073/pnas.1315080111>.
9. Kukueva E.V., Putlyaev V.I., Tikhonov A.A., Safronova T.V. Octacalcium phosphate as a precursor for the fabrication of composite bioceramics. *Inorg. Mater.*, 2017, vol. 53, pp. 212 – 219, <https://doi.org/10.1134/S0020168517020066>.

10. Tikhonov A.A., Kukueva E.V., Evdokimov P.V., Klimashina E.S., Putlyaev V.I., Shcherbakov I.M., Dubrov V.E. Synthesis of substituted octacalcium phosphate for filling composite implants based on polymer hydrogels produced by stereolithographic 3D printing. *Inorg. Mater.*, 2018, vol. 54, pp. 1062 – 1070, <https://doi.org/10.1134/S0020168518100175>.
11. Putlyaev V.I., Kukueva E.V., Safronova T.V., Ivanov V.K., Churagulov B.R. Features of octacalcium phosphate thermolysis. *Refract. Ind. Ceram.*, 2014, vol. 54, pp. 420 – 424, <https://doi.org/10.1007/s11148-014-9624-0>.
12. Lawrence J. Henderson. Concerning the relationship between the strength of acids and their capacity to preserve neutrality. *Am. J. Physiol.*, 1908, vol. 21(4), pp. 173 – 179.
13. Kanazawa T. *Neorganicheskie fosfatnyie materialy* [Inorganic phosphate materials]. Kiev, Naukova dumka Publ., 1998, 298 p.
14. Eriksson G. An algorithm for the computation of aqueous multicomponent, multiphase equilibria. *Anal. Chim. Acta*, 1979, vol. 112, pp. 375 – 383, <https://www.kth.se/che/medusa/chemeq-1.369367>.
15. VisualMINTEQ v.3.1, <https://vminteq.lwr.kth.se/>.
16. Monma H. The incorporation of dicarboxylates into octacalcium bis(hydrogenphosphate) tetrakis (phosphate) pentahydrate. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1984, vol. 57, pp. 599 – 600, <https://doi.org/10.1246/bcsj.57.599>.
17. https://en.wikipedia.org/wiki/Dicarboxylic_acid
18. Markovic M., Fowler B.O., Brown W.E., Mater C., Markovic M., Fowler B.O., et al. Octacalcium phosphate carboxylates. 1. Preparation and Identification. *Chem. Mater.*, 1993, vol. 5, pp. 1401 – 1405, <https://doi.org/10.1021/cm00034a008>.
19. Suzuki O., Kamakura S., Katagiri T., Nakamura M., Zhao B., Honda Y., Kamijo R. Bone formation enhanced by implanted octacalcium phosphate involving conversion into Ca-deficient hydroxyapatite. *Biomaterials*, 2006, vol. 27(13), pp. 2671 – 2681, <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2005.12.004>.
20. Traven V.F. *Organicheskaya khimiya: uchebnik dlya vuzov*, vol 2 [Organic chemistry: textbook for universities]. Moscow, IKC Akademkniga, 2004, vol. 2, pp. 270 – 272.
21. Tikhonov A., Evdokimov P., Klimashina E., Tikhonova S., Karpushkin E., Scherbackov I., Dubrov V., Putlayev V. Stereolithographic fabrication of three-dimensional permeable scaffolds from CaP/PEGDA hydrogel biocomposites for use as bone grafts. *J. Mech. Behav. Biomed. Mater.*, 2020, vol. 110, no. 103922, <https://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2020.103922>.

Статья поступила в редакцию — 15.04.2020 г.
после доработки — 6.05.2020 г.
принята к публикации — 7.05.2020 г.

Тихонов Андрей Александрович — Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Факультет наук о материалах (119991, Москва, Ленинские горы, 1, строение 73, ГСП-1, МГУ, факультет наук о материалах), аспирант, специализируется в области аддитивных технологий и гибридных биоматериалов. E-mail: andytikhon94@gmail.com

Климашина Елена Сергеевна — Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Химический факультет (119991, Москва, Ленинские горы, дом 1, строение 3, ГСП-1, МГУ, химический факультет), кандидат химических наук, научный сотрудник, специалист в области химии неорганических материалов. E-mail: klimashina@inorg.chem.msu.ru

Евдокимов Павел Владимирович — Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Химический факультет (119991, Москва, Ленинские горы, 1, строение 3, ГСП-1, МГУ, химический факультет), кандидат химических наук, младший научный сотрудник, специалист в области химии неорганических материалов. E-mail: pavel.evdokimov@gmail.com

Кукуева Елена Вячеславовна — НИЦ “Курчатовский институт” (123182, Москва, пл. Академика Курчатова, д. 1), кандидат химических наук, инженер-исследователь, специализируется в области керамики, сверхтвердых материалов и электронной микроскопии. E-mail: elena.kukueva@gmail.com

Бирюков Артем Сергеевич — Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Химический факультет (119991, Москва, Ленинские горы, 1, строение 3, ГСП-1, МГУ, химический факультет), студент, специализируется в области синтеза фосфатов кальция. E-mail: artem.biriukov@mail.ru

Путляев Валерий Иванович — Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Химический факультет (119991, Москва, Ленинские горы, 1, строение 3, ГСП-1, МГУ, химический факультет), кандидат химических наук, доцент, специалист в области химии неорганических материалов. E-mail: valery.putlayev@gmail.com

Щербаков Иван Михайлович — Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Факультет фундаментальной медицины (119991, Москва, Ломоносовский пр-т., дом 27, корп. 1), ассистент, специализируется в области медицинских биоматериалов. E-mail: imscherbackov@yandex.ru.

Дубров Вадим Эрикович — Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Факультет фундаментальной медицины (119991, Москва, Ломоносовский пр-т., д. 27, корп. 1), доктор медицинских наук, профессор, специалист в области медицинских биоматериалов. E-mail: vduort@gmail.com.

Dicarboxylate-substituted octacalcium phosphates for hydrogel filling and resorbable ceramics fabrication

A. A. Tikhonov, E. S. Klimashina, P. V. Evdokimov, E. V. Kukueva, A. S. Biryukov, V. I. Putlayev, I. M. Scherbackov, V. E. Dubrov

The main features of the synthesis of carboxylate-substituted analogs of octacalcium phosphate $\text{Ca}_8(\text{HPO}_4)_2(\text{PO}_4)_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (OCP) by hydrolysis of brushite ($\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) and tricalcium phosphate $\alpha\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ ($\alpha\text{-TCP}$) in buffer solutions based on the salts of succinic, adipic, and citric acids were summarized. The synthesis of succinate-substituted (Suc@OCP) and adipinate-substituted (Adi@OCP) OCPs gives the powders with $\text{Ca}_8(\text{HPO}_4)_{2-x}\text{A}_x(\text{PO}_4)_4 \cdot z\text{H}_2\text{O}$ (A = Suc, Adi) composition. Thermolysis of substituted OCPs results in a mixture of $\beta\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ ($\beta\text{-TCP}$) and hydroxyapatite $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ (HAp). Thermolysis features include the absence of an apatite-like decomposition product of pure OCP and higher decomposition temperatures compared to the pure OCP. Suc@OCP and Adi@OCP powders were used for the filling of hydrogels based on polyethylene glycol diacrylate (PEGDA) for the creation of a deformable composite implant by a stereolithographic 3D printing method, and fabrication of biphasic TCP/HAp ceramics.

Keywords: octacalcium phosphate, carboxylate-substituted octacalcium phosphates, brushite, tricalcium phosphate, succinic acid, adipic acid, citric acid, thermolysis, composite, hydrogel, 3D-printing, stereolithography, ceramics

Tikhonov Andrey — Lomonosov Moscow State University, Department of Materials Science, (119991, Moscow, Leninski Gory, 1, bd.73, GSP-1, MSU, Chemistry Department), PhD student, field of interests – additive manufacturing and hybrid biomaterials. E-mail: andytikhon94@gmail.com.

Klimashina Elena — Lomonosov Moscow State University, Chemistry Department (119991, Moscow, Leninskie Gory, 1, bd.3, GSP-1, MSU, Chemistry Department), PhD (Chem), researcher, expert in chemistry of inorganic materials. E-mail: klimashina@inorg.chem.msu.ru.

Evdokimov Pavel — Lomonosov Moscow State University, Chemistry Department (119991, Moscow, Leninskie Gory, 1, bd.3, GSP-1, MSU, Chemistry Department), junior researcher, PhD (Chem), expert in chemistry of inorganic materials. E-mail: pavel.evdokimov@gmail.com.

Kukueva Elena — National Research Center “Kurchatov Institute” (123182, Moscow, Akademika Kurchatova pl., 1), research engineer, PhD (Chem), field of interests – ceramics, superhard materials, electron microscopy. E-mail: elena.kukueva@gmail.com.

Biryukov Artem — Lomonosov Moscow State University, Chemistry Department (119991, Moscow, Leninskie Gory, 1, bd.3, GSP-1, MSU, Chemistry Department), bachelor student, field of interests – synthesis of calcium phosphates and bioceramics. E-mail: artem.biriukov@mail.ru.

Putlayev Valery — Lomonosov Moscow State University, Chemistry Department (119991, Moscow, Leninskie Gory, 1, bd.3, GSP-1, MSU, Chemistry Department), PhD (Chem), associated professor, Dr., expert in chemistry of inorganic materials. E-mail: valery.putlayev@gmail.com.

Scherbackov Ivan — Lomonosov Moscow State University, Faculty of Fundamental Medicine, (119991, Moscow, 27-1 Lomonosovsky Prospekt), assistant, field of interest – medical biomaterials. E-mail: imscherbackov@yandex.ru.

Dubrov Vadim — Lomonosov Moscow State University, Faculty of Fundamental Medicine, (119991, Moscow, 27-1 Lomonosovsky Prospekt), PhD (Medical), professor, expert in the field of medical biomaterials. E-mail: vduort@gmail.com.