

НЕОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ
INORGANIC CHEMISTRYУДК 544.661.842.455
<https://doi.org/10.29235/1561-8331-2022-58-3-263-272>Поступила в редакцию 01.07.2022
Received 01.07.2022**В. К. Крутько¹, А. Е. Дорошенко¹, О. Н. Мусская¹, С. М. Рабчинский², А. И. Кулак¹**¹*Институт общей и неорганической химии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь*²*Белорусский государственный университет, Минск, Беларусь***ФОРМИРОВАНИЕ ОКТАКАЛЬЦИЙФОСФАТА ПРИ ВЗАИМОДЕЙСТВИИ
КАРБОНАТА КАЛЬЦИЯ И МОНОКАЛЬЦИЙФОСФАТА МОНОГИДРАТА
В ГАЛЬВАНОСТАТИЧЕСКИХ УСЛОВИЯХ**

Аннотация. Кальцийфосфатный композит октакальцийфосфат/кальцит получали в водной среде при pH 5–7 из суспензии $\text{CaCO}_3/\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$ в гальваностатическом режиме при плотности тока 20 mA/cm^2 в течение 20 мин. Высушивание при 80°C без стадии созревания осадка приводило к получению порошка, состоящего из брусшита, кальцита и малого количества октакальцийфосфата. Длительное созревание на воздухе (2 мес.) приводило к гидролитической трансформации брусшита в октакальцийфосфат, стабилизированный кальцитом. Использование электрического тока позволило увеличить количество октакальцийфосфата в составе композитного порошка с морфологией пластинчатых розеток. Термообработка при 800°C композитных порошков приводила к формированию α/β -трикальцийфосфата, β -пирофосфата кальция, гидроксиапатита и оксида кальция.

Ключевые слова: октакальцийфосфат, кальцит, дикальцийфосфат дигидрат, гальваностатический режим, трикальцийфосфат, гидроксиапатит

Для цитирования. Формирование октакальцийфосфата при взаимодействии карбоната кальция и монокальцийфосфата моногидрата в гальваностатических условиях / В. К. Крутько [и др.] // Вест. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. хім. навук. – 2022. – Т. 58, № 3. – С. 263–272. <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2022-58-3-263-272>

V. K. Krut'ko¹, A. E. Doroshenko¹, O. N. Musskaya¹, S. M. Rabchynski², A. I. Kulak¹¹*Institute of General and Inorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus*²*Belarusian State University, Minsk, Belarus***FORMATION OF OCTACALCIUM PHOSPHATE BY THE INTERACTION OF CALCIUM CARBONATE
AND MONOCALCIUM PHOSPHATE MONOHYDRATE UNDER GALVANOSTATIC CONDITIONS**

Abstract. The calcium phosphate composite octacalcium phosphate / calcite was obtained at pH 5–7 from the $\text{CaCO}_3/\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$ aqueous suspension in a galvanostatic mode at a current density of 20 mA/cm^2 for 20 min. Drying at 80°C without the precipitate maturation stage led to a powder formation consisting of brushite, calcite and a small amount of octacalcium phosphate. Prolonged maturation in air for 2 months led to the hydrolytic transformation of brushite into octacalcium phosphate stabilized by calcite. The use of electric current made it possible to increase the amount of octacalcium phosphate in the composite powder with the morphology of lamellar rosettes. Calcination at 800°C of the composite powders led to the formation of α/β -tricalcium phosphate, β -calcium pyrophosphate, hydroxyapatite, and calcium oxide.

Keywords: octacalcium phosphate, calcite, dicalcium phosphate dehydrate, galvanostatic mode, tricalcium phosphate, hydroxyapatite

For citation: Krut'ko V. K., Doroshenko A. E., Musskaya O. N., Rabchynski S. M., Kulak A. I. Formation of octacalcium phosphate in the interaction of calcium carbonate and monocalcium phosphate monohydrate under galvanostatic conditions. *Vesti Natsyonal'noi akademii nauk Belarusi. Seriya khimichnykh nauk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Chemical series*, 2022, vol. 58, no. 3, pp. 263–272 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2022-58-3-263-272>

Введение. Используемые в клинической практике для лечения и замены поврежденной костной ткани синтетические биоматериалы на основе апатитных кальцийфосфатов (КФ), таких как гидроксиапатит (ГА) $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ и трикальцийфосфат (ТКФ) $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$, вызывают большой интерес [1–4] из-за их сродства к минеральной компоненте костной ткани – биоапатиту. Перспек-

тивным направлением при создании биоматериалов для костной пластики является использование синтетических прекурсоров биоапатита. На основании данных о кристаллических структурах, активности и химических свойств в физиологических условиях установлено, что аморфный фосфат кальция $\text{Ca}_x\text{H}_y(\text{PO}_4)_z \cdot n\text{H}_2\text{O}$, октакальцийфосфат (ОКФ) $\text{Ca}_8\text{H}_2(\text{PO}_4)_6 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ и дикальцийфосфат дигидрат (брушит) являются предшественниками биоапатита [5–7]. Известно, что в костной ткани и зубной эмали центрами кристаллизации и формирования ГА на ранней стадии минерализации являются КФ прекурсоры [8–10]. При этом ОКФ проявляет остеокондуктивность и остеоиндуктивность, о чем свидетельствует способность материалов на его основе индуцировать дифференцирование остеобластов [11, 12] и образование остеокластов [13].

Активность КФ в биологических процессах, связанных с образованием и резорбцией костных тканей, зависит от их растворимости и химической активности, которая определяет направление реакций, таких как осаждение, гидролиз, фазовые превращения. Растворимость КФ связана с термодинамической стабильностью, которая зависит от концентрации окружающих ионов, величины pH и температуры. Растворимость КФ [14, 15] в физиологических условиях (pH 7,35–7,45; 37 °C) снижается в ряду: брушит > ОКФ > α -ТКФ > β -ТКФ > ГА (рис. 1, a).

Термодинамическая стабильность ОКФ, ТКФ и ГА определяется их кристаллической структурой, химическим составом и молярным отношением кальция к фосфору (Ca/P). Элементарная ячейка ОКФ [15] – триклинная с пространственной группой P1 (рис. 1, b); параметры решетки элементарной ячейки: $a = 19,692 \text{ \AA}$, $b = 9,523 \text{ \AA}$, $c = 6,835 \text{ \AA}$, $\alpha = 90,15^\circ$, $\beta = 92,54^\circ$, $\gamma = 108,65^\circ$. Кристаллическая структура ОКФ состоит из слоя апатитоподобной структуры $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$ с дефицитом ионов Ca^{2+} и гидратированными слоями, аналогичными структуре брушита $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (рис. 1, b). Метастабильность ОКФ проявляется в его способности изменять КФ окружение в подвижных гидратированных слоях при изменении pH и активации процесса трансформации в термодинамически устойчивый ГА [16–18].

Однофазный ОКФ может быть получен *in vitro* гидролизом брушита, кристаллизацией из растворов, насыщенных гидрофосфатом кальция, медленной диффузией ионов Ca^{2+} в фосфатсодержащих гелевых системах (кремнезем, агар, коллаген и др.), добавлением по каплям раствора ацетата кальция в раствор кислого фосфата натрия при pH 5–6 [16, 18–21]. Незначительные отклонения от условий синтеза могут влиять на морфологию ОКФ и на фазовый состав конечного продукта [22, 23]. В водном растворе ОКФ превращается в стабильный ГА в соответствии с процессом гидролиза *in situ* [24, 25]. На скорость такого перехода влияет несколько факторов, в том числе pH, температура, наличие посторонних ионов и полимерных добавок [26–29], например, присутствие карбонат-ионов и ионов Mg^{2+} замедляет процесс кристаллизации ОКФ в ГА, что может быть использовано для его стабилизации.

Цель работы – получить кальцийфосфатные композиты с ОКФ при взаимодействии карбоната кальция и монокальцийфосфата моногидрата (МКФМ) в водной среде при pH 5–7, Ca/P 1,67, используя электрический ток для локального увеличения pH.

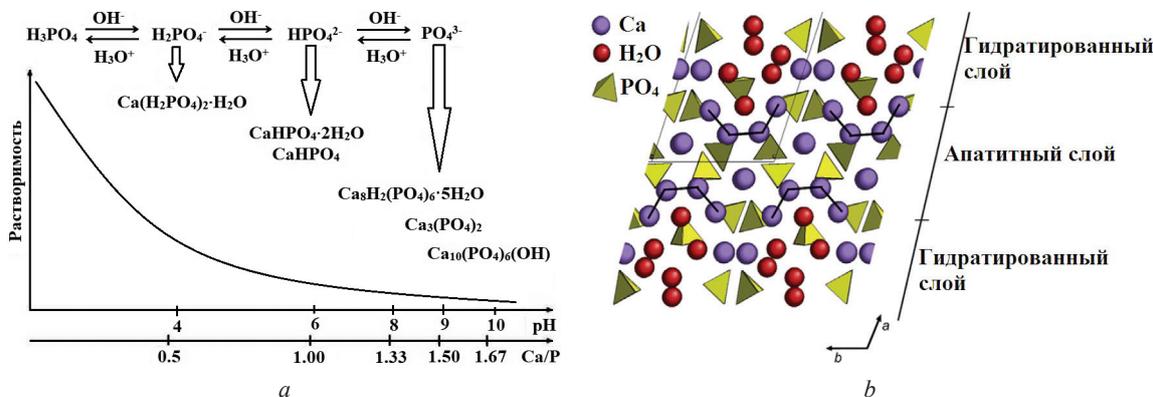


Рис. 1. Зависимость растворимости КФ в дистиллированной воде от отношения Ca/P и pH (a); кристаллическая структура ОКФ (b)

Fig. 1. Dependence of CP solubility in distilled water on Ca/P ratio and pH (a); crystal structure of OCP (b)

Экспериментальная часть. Синтез ОКФ осуществляли с использованием порошков CaCO_3 (ч. д. а., База №1 химреактивов РФ) и $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (р. а., Sigma Aldrich) при соотношении компонентов $\text{CaCO}_3/\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ по массе равно 0,93, и соблюдении отношения Ca/P 1,67 для ГА при различных условиях взаимодействия: 1) механохимический синтез проводили совместным растиранием порошков в агатовой ступке в течение 10 мин; 2) в водной среде синтез проходил при последовательном взаимодействии порошков CaCO_3 и $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$ в 20 мл дистиллированной воды при величине pH 5–7 и комнатной температуре; 3) в гальваностатических условиях синтез проводили из суспензионного электролита $\text{CaCO}_3/\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$ с pH 5–7 в двухэлектродной ячейке с использованием системы электрофореза «CONSORT NV» (Бельгия) при плотности тока 20 mA/cm^2 и времени осаждения 20 мин, в качестве анода и катода использовали титан (ВТ 1–0).

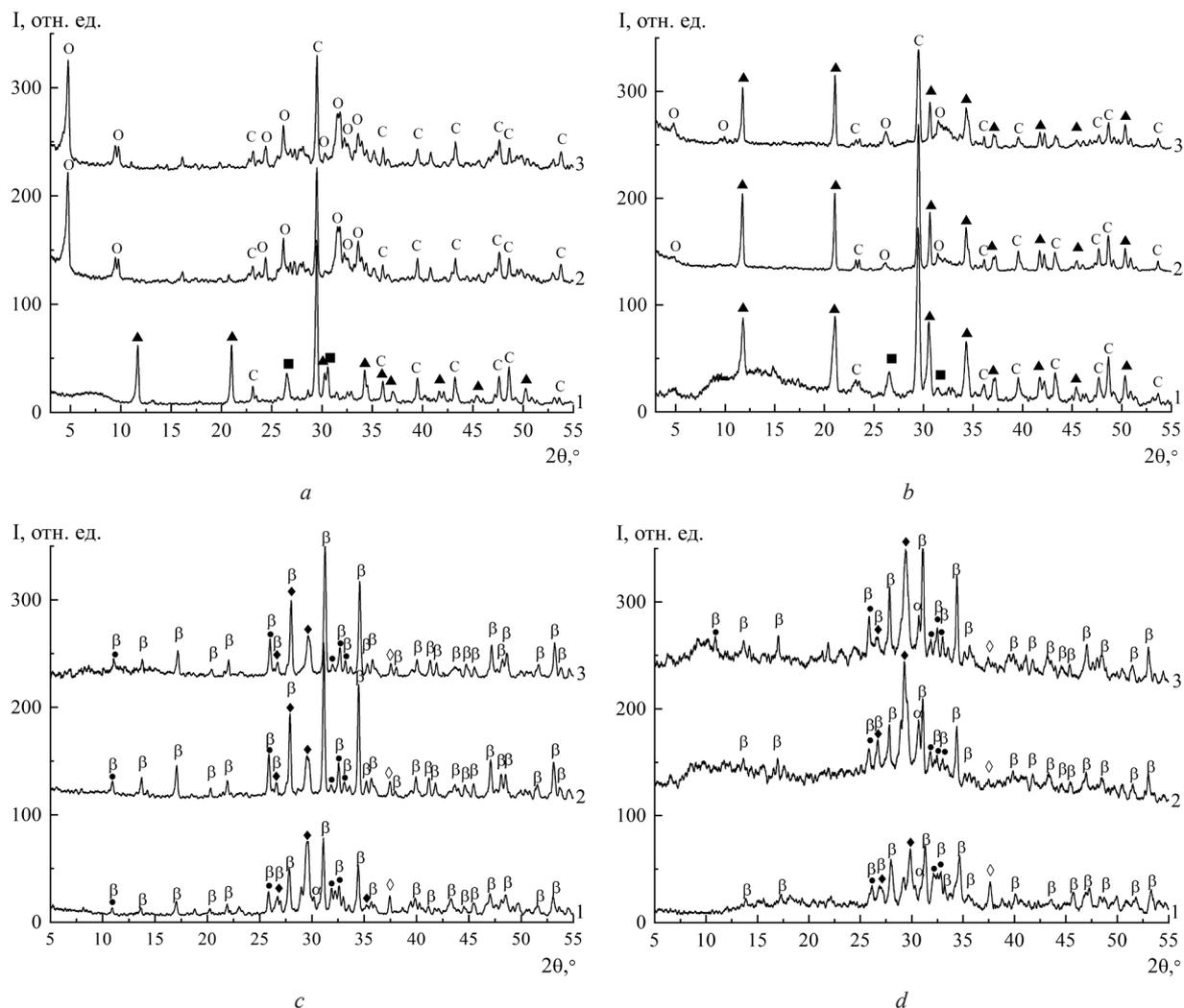
Образцы КФ высушивали на воздухе при комнатной температуре и при 80 °С, термообработывали при 800 °С в течение 5 ч для идентификации КФ фаз методом рентгенофазового анализа (РФА) на дифрактометре ADVANCE D8 (Bruker, Германия) при $\text{Cu}_{\text{K}\alpha} = 1,5405 \text{ \AA}$ с использованием баз данных ICDD PDF-2 [30]. ИК-спектроскопический анализ проводили на ИК-Фурье-спектрометре Tensor-27 (Bruker, Германия) в диапазоне 400–4000 cm^{-1} с использованием таблеток бромида калия (2 мг вещества на 800 мг KBr). Сканирующая электронная микроскопия (СЭМ) образцов проходила на сканирующем электронном микроскопе LEO 1420 (Carl Zeiss, Германия) при 500- и 5000-кратном увеличении, на поверхность образцов напыляли золото с использованием установки K550X (Emitech, Англия). Термический анализ проводили на совмещенном термическом анализаторе STA 409 PC LUXX (NETZSCH, Германия) на воздухе при скорости нагрева 10 °С/мин; масса навески составляла 40 мг.

Результаты и их обсуждение. В условиях механохимического синтеза реакция протекала с малой интенсивностью, большая часть кальцита осталась непрореагировавшей. Порошок, полученный в условиях механохимического взаимодействия CaCO_3 и $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$, состоял из брусшита, монетита и кальцита (рис. 2, а, кривая 1), после прогрева при 80 °С его фазовый состав не изменился (рис. 2, б, кривая 1), однако количество брусшита увеличилось за счет ускорения взаимодействия при повышении температуры.

Взаимодействие порошков в водной среде протекало интенсивно, с выделением значительного количества углекислого газа, реакция прекращалась по достижению pH 7. Длительное высушивание на воздухе (2 мес.) приводило к формированию ОКФ, стабилизированного кальцитом (рис. 2, а, кривая 2). Высушивание КФ композита при 80 °С без стадии созревания приводило к получению порошка, состоящего из брусшита, кальцита и малого количества ОКФ (рис. 2, б, кривая 2). В водной среде под действием электрического тока 20 mA/cm^2 и длительной стадии созревания образуется ОКФ и кальцит (рис. 2, а, кривая 3), без стадии созревания после 80 °С – брусшит, кальцит и небольшое количество ОКФ (рис. 2, б, кривая 3), но с большим количеством ОКФ. Установлено, что в водной среде при pH 5 сначала образуется кислый брусшит, который при длительном созревании на воздухе (2 мес.) в ходе гидролиза трансформируется в ОКФ, стабилизированный избытком кальцита.

Фазовый состав композиционных порошков после термообработки при 800 °С представлен β -ТКФ, β -пирофосфатом кальция (ПФК), ГА и оксидом кальция (рис. 2, с, d). В порошках, высушенных при 80 °С, после 800 °С кристаллизуется большее количество β -ПФК из-за большего количества брусшита до термообработки, кроме того, присутствует фаза α -ТКФ (рис. 2, d).

На ИК-спектрах КФ, полученных механохимически (рис. 3, а, кривая 1), наблюдались полосы (P)ОН при 1200 cm^{-1} , ОРО при 1127, 1060, 1006, 986 cm^{-1} и РО(Н) при 900 cm^{-1} , указывающие на присутствие брусшита, и полосы, соответствующие колебаниям CO_3^{2-} групп кальцита, что коррелирует с данными РФА. На ИК-спектрах порошков, полученных в водной среде (рис. 3 а, кривая 2) и под воздействием электрического тока (рис. 3, а, кривая 3), высушенных на воздухе, наблюдается интенсивная полоса связи Р–О при 1050 cm^{-1} , а также полосы колебания тетраэдров PO_4 при 600 и 560 cm^{-1} ОКФ. Полосы валентных при 3600–3000 cm^{-1} и деформационных при 1650 cm^{-1} колебаний Н–О–Н свидетельствуют о наличии кристаллизационной воды и системы водородных связей. Композит с ОКФ в значительной степени гидратирован, причем КФ порошок, полученный в гальваностатических условиях, в большей степени. Исчезновение широкой полосы



Условные обозначения: ▲ – брусшит; ■ – монетит; ○ – ОКФ; С – кальцит; α/β – ТКФ; ◆ – ПФК; • – ГА; ◇ – CaO
 Conventions: ▲ – brushite; ■ – monetite; ○ – OCP; C – calcite; α/β – TCP; ◆ – PPC; • – HA; ◇ – CaO

Рис. 2. Рентгендифрактограммы КФ порошков, полученных: 1 – механохимически; 2 – в водной среде; 3 – в водной среде под воздействием электрического тока, высушенных на воздухе (а) и при 80 °С (b), до (а, b) и после 800 °С (с, d)

Fig. 2. XRD patterns of the CP powders obtained: 1 – mechanochemically; 2 – in an aqueous medium; 3 – in an aqueous medium under the influence of electric current, dried on air (a) and at 80 °C (b), before (a, b) and after 800 °C (c, d)

при 3600–3000 cm^{-1} после высушивания композитных КФ при 80 °С происходит вследствие дегидратации (рис. 3, b, кривые 2, 3).

На ИК-спектрах КФ порошков после термообработки при 800 °С (рис. 3, c, d) наблюдается интенсивная узкая полоса валентных симметричных колебаний $\text{P}_2\text{O}_7^{4-}$ при 736 cm^{-1} , что подтверждает присутствие β-ПФК. На ИК-спектрах порошков присутствуют полосы при 3570 cm^{-1} OH-групп ГА (ОН[•]). Кроме того, присутствуют полосы при 1400 и 3630 cm^{-1} характеристические для $\text{Ca}(\text{OH})_2$ (ОН[•]), что свидетельствует о частичной адсорбции оксидом кальция паров воды из воздуха с образованием гидроксида кальция, малые количества которого не идентифицируется методом РФА из-за экранирования в этой области хорошо разрешенными рефлексами КФ.

Механохимическое взаимодействие порошков $\text{CaCO}_3/\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$ приводило к формированию КФ композита, состоящего из агломератов неправильной формы, характерной для кристаллов кальцита размером от 1–2 до 20–40 мкм и пластинчатых кристаллов брусшита размером 2–10 мкм (рис. 4, a, b). В водной среде формировался рыхлый порошок с широким распределением частиц по размерам от 5 до 50 мкм; на СЭМ изображении видны агломераты частиц кальцита, покрытые слоем мелких частиц ОКФ (рис. 4, c, d). Воздействие электрического тока на водную суспензию

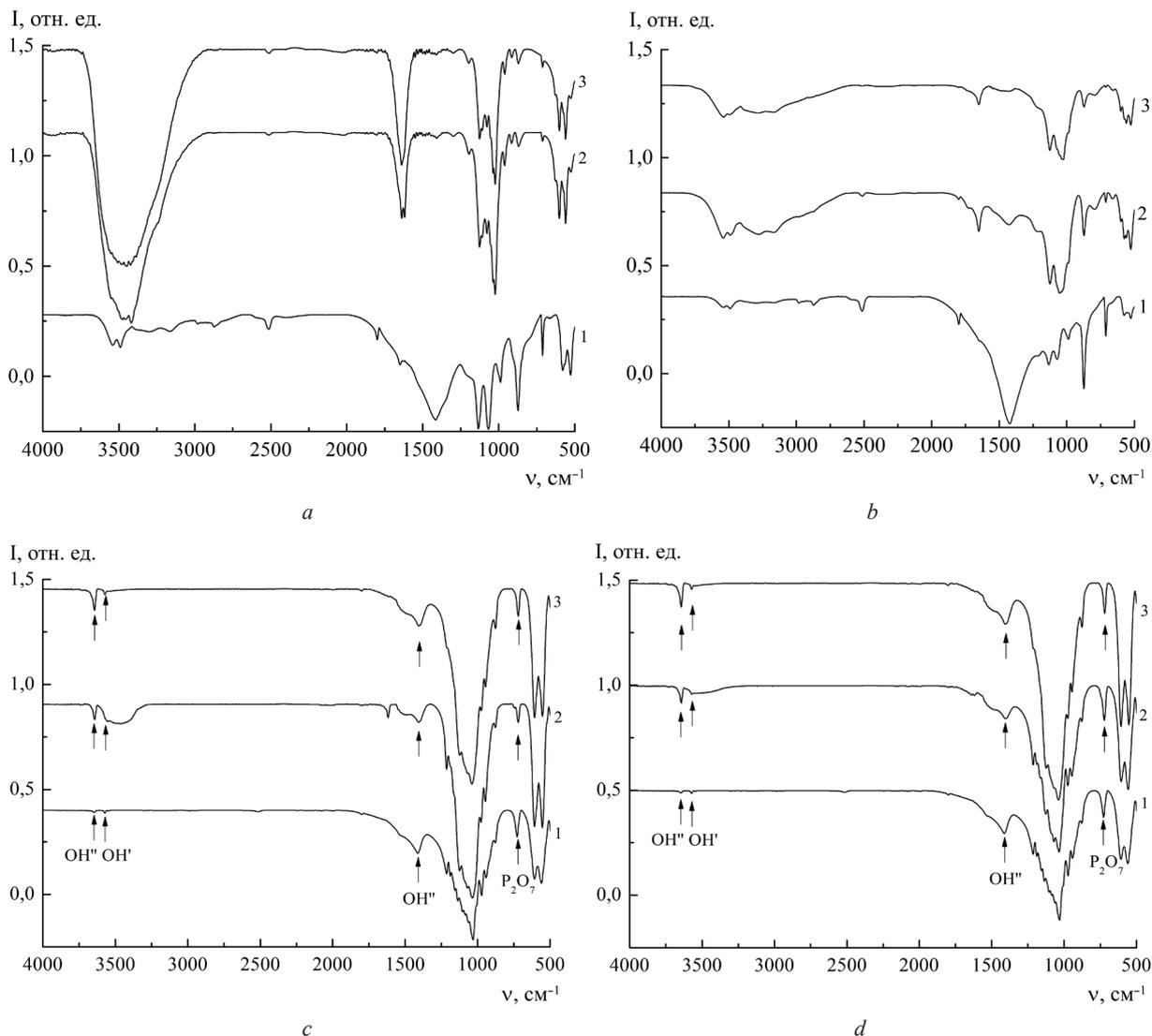


Рис. 3. ИК-спектры КФ порошков, полученных: 1 – механохимически; 2 – в водной среде; 3 – в водной среде под воздействием электрического тока, высушенных на воздухе (а) и при 80 °С (b), до (а, b) и после 800 °С (c, d)

Fig. 3. FTIR spectres of the powders obtained: 1 – mechanochemically; 2 – in an aqueous medium; 3 – in an aqueous medium under the influence of electric current, dried on air (a) and at 80 °C (b), before (a, b) and after 800 °C (c, d)

$\text{CaCO}_3/\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$ способствовало локальному ориентированию морфологии частиц ОКФ в форме пластинчатых розеток [31] диаметром более 20 мкм (рис. 4, e, f, обозначены рамкой).

Согласно дифференциально-термическому анализу (ДТА) дериватограммы КФ композитов, полученных механохимически (рис. 5, a, кривая 1) и прогретых при 80 °С (рис. 5, b, кривая 1) одинаковы; эндо-эффекты при 140 и 250 °С соответствуют ступенчатой дегидратации брусита с переходом в монетит, экзо-эффект в интервале температур 350–500 °С свидетельствует об образовании β-ПФК, а при 600–750 °С формируется β-ТКФ и эндо-эффект при 820 °С соответствует разложению кальцита с выделением углекислого газа. Для КФ порошков, полученных в водной среде (рис. 5, a, кривые 2, 3), происходит значительная потеря массы при 120 °С, соответствующая удалению адсорбированной и кристаллизационной воды. Для порошка, полученного в водной среде уменьшение массы составило 41 %, а для порошка КФ, полученного в объеме электрохимической ячейки – 49 %, что свидетельствует об его большей степени гидратированности. Образование β-ПФК в интервале температур 350–500 °С сопровождается релаксационными эффектами, кальцит начинает разлагаться раньше при температуре 760 °С. Кривые ДТА порошков, высушенных при 80 °С (рис. 5, b, кривые 2, 3), отличаются от высушенных на воздухе значительно

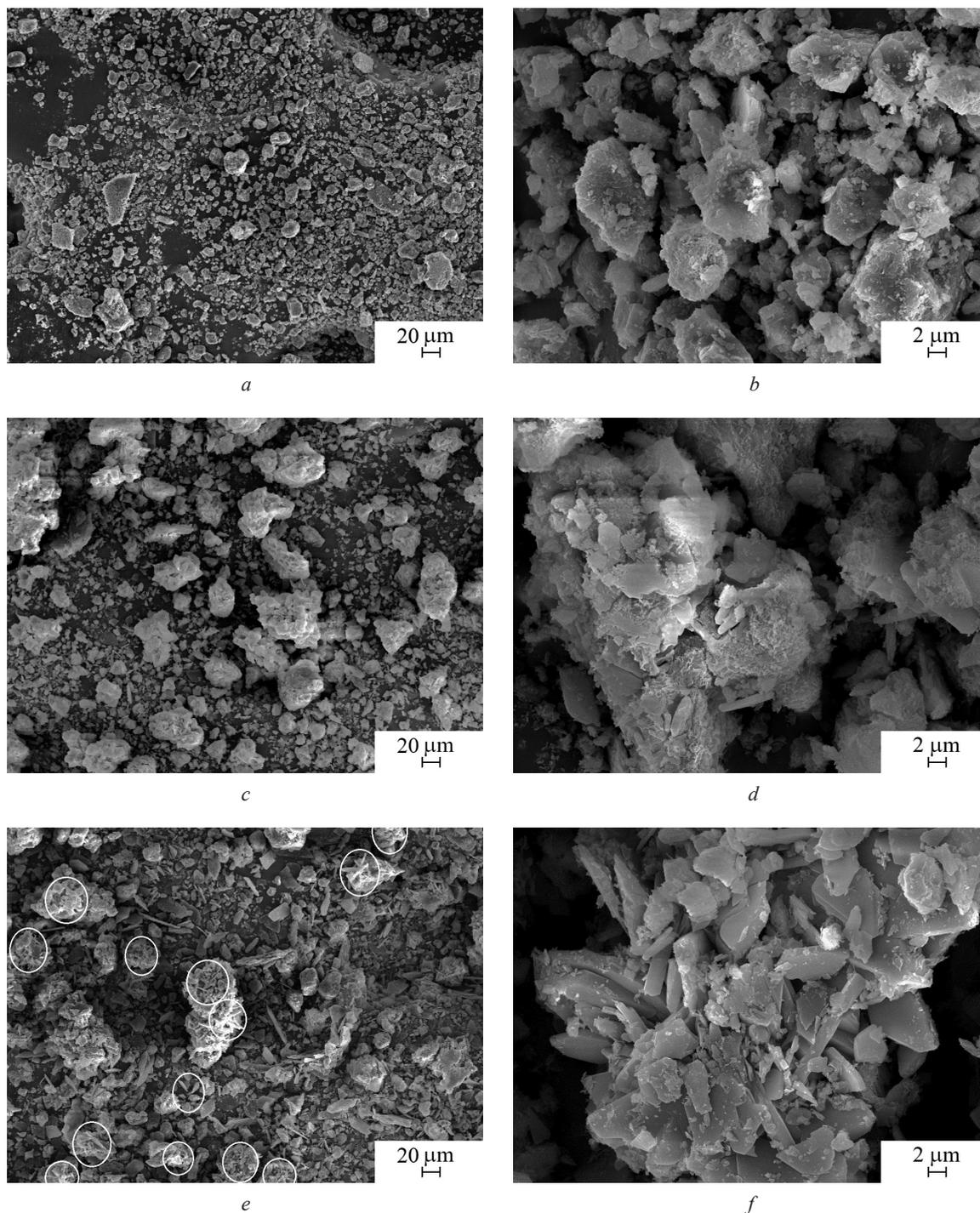


Рис. 4. СЭМ изображения КФ порошков, полученных механохимически (*a, b*), в водной среде (*c, d*), в водной среде под воздействием электрического тока (*e, f*) после высушивания на воздухе

Fig. 4. SEM images of CP powders obtained mechanochemically (*a, b*), in an aqueous medium (*c, d*), in an aqueous medium under the influence of electric current (*e, f*) after air drying

меньшими эндо-эффектами при дегидратации, что обусловлено малым содержанием высокогидратированного ОКФ.

Таким образом, было подтверждено, что в водной среде в гальваностатическом режиме создаются наиболее благоприятные условия для образования ОКФ, стабилизированного кальцитом. Присутствие кальцита ингибирует трансформацию метастабильной фазы ОКФ в ГА, в результате чего после термообработки он кристаллизуется в основном в β -ТКФ.

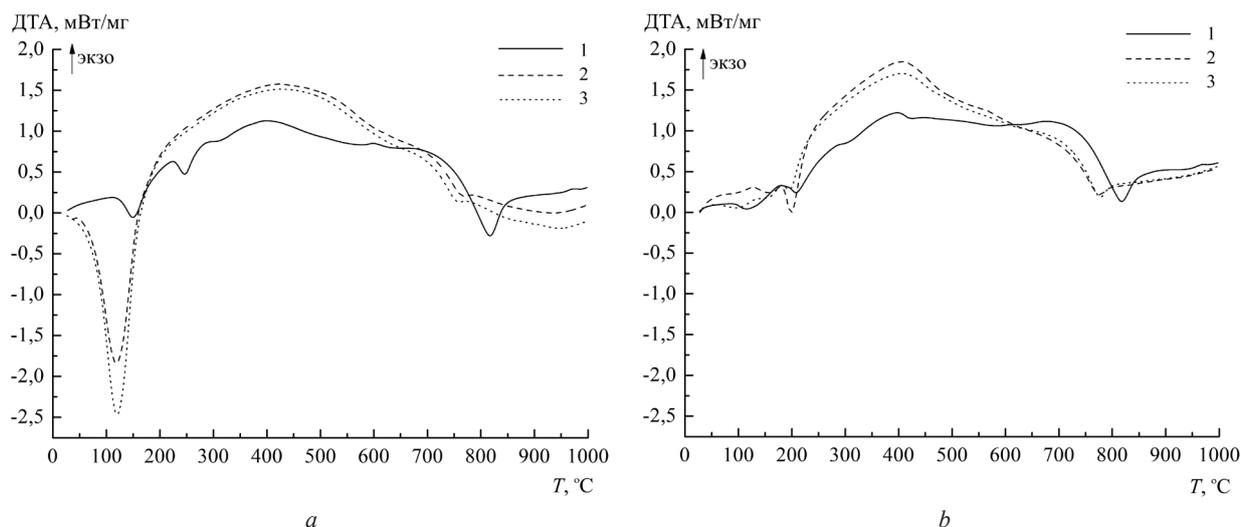


Рис. 5. ДТА кривые КФ порошков, полученных: 1 – механохимически; 2 – в водной среде; 3 – в водной среде под воздействием электрического тока, высушенных на воздухе (а) и при 80 °С (b)

Fig. 5. Thermograms of the CP powders obtained: 1 – mechanochemically; 2 – in an aqueous medium; 3 – in an aqueous medium under the influence of electric current, dried on air (a) and at 80 °C (b)

Заклучение. Взаимодействие солей CaCO_3 и $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ в водной среде при длительном созревании (2 мес.) приводит к образованию порошков, которые состоят из октакальцийфосфата и кальцита; без стадии созревания, после 80 °С порошки состоят из брушита, кальцита и малого количества октакальцийфосфата. Установлено, что медленное созревание и локальное повышение pH в прикатодной области при воздействии электрического тока 20 mA/cm^2 способствуют формированию метастабильной фазы октакальцийфосфата, стабилизированной кальцитом. Полученный кальцийфосфатный композит октакальцийфосфат/кальцит может быть использован в качестве материала для изготовления кальцийфосфатных цементов и керамики для костной пластики.

Благодарности. Работа выполнена при финансовой поддержке ГПНИ «Химические процессы, реагенты и технологии, биорегуляторы и биоорганхимия» по заданию 2.1.04.7 на 2021–2025 гг.

Acknowledgements. The work was financially supported by the SPSR “Chemical processes, reagents and technologies, bioregulators and bioorganic chemistry” under assignment 2.1.04.7 for 2021–2025.

Список использованных источников

1. Bucholz, R. Nonallograft osteoconductive bone graft substitutes / R. Bucholz // *Clinical Orthopaedics and Related Research*. – 2002. – Vol. 395, N 395. – P. 44–52. <https://doi.org/10.1097/00003086-200202000-00006>
2. Bohner, M. β -Tricalcium Phosphate for Bone Substitution: Synthesis and Properties / M. Bohner, B. Le Gras Santorini, N. Döbelin // *Acta Biomaterialia*. – 2020. – Vol. 113. – P. 23–41. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2020.06.022>
3. Bioceramics Composed of Octacalcium Phosphate Demonstrate Enhanced Biological Behavior / V. Komlev [et al.] // *Applied Materials and Interfaces*. – 2014. – Vol. 6. – P. 16610–16620. <https://doi.org/10.1021/am502583p>
4. Композиционные биоматериалы и покрытия на основе нанокристаллического гидроксиапатита / В. К. Крутько [и др.] // *Вест. Нац. акад. наук Беларусі. Сер. хім. навук.* – 2008. – № 4. – С. 100–105.
5. Suchanek, W. Processing and properties of hydroxyapatite-based biomaterials for use as hard tissue replacement implants / W. Suchanek, M. Yoshimura // *Journal of Materials Research and Technology*. – 1998. – Vol. 13, N 1. – P. 94–117. <https://doi.org/10.1557/JMR.1998.0015>
6. Biomimetic hydroxyapatite-containing composite nanofibrous substrates for bone tissue engineering / J. Venugopal [et al.] // *Philosophical Transactions of the Royal Society of London A: Math., Phys. Eng. Sci.* – 2010. – Vol. 368, N 1917. – P. 2065–2081. <https://doi.org/10.1098/rsta.2010.0012>
7. Dose-dependent osteogenic effect of octacalcium phosphate on mouse bone marrow stromal cells / T. Anada [et al.] // *Tissue Engineering Part A*. – 2008. – Vol. 14, N 6. – P. 965–978. <https://doi.org/10.1089/tea.2007.0339>
8. Osteoclast differentiation induced by synthetic octacalcium phosphate through receptor activator of NF- κ B ligand expression in osteoblasts / M. Takami [et al.] // *Tissue Engineering Part A*. – 2009. – Vol. 15, N 12. – P. 3991–4000. <https://doi.org/10.1097/00003086-200202000-00006>
9. Suzuki, O. Octacalcium phosphate (OCP)-based bone substitute materials / O. Suzuki // *Japanese Dental Science Review*. – 2013. – Vol. 49, N 2. – P. 58–71. <https://doi.org/10.1097/00003086-200202000-00006>

10. Suzuki, O. Octacalcium phosphate bone substitute materials: Comparison between properties of biomaterials and other calcium phosphate materials / O. Suzuki, Y. Shiwaku, R. Hamai // *Dental Materials Journal*. – 2020. – Vol. 39, N 2. – P. 187–199. <https://doi.org/10.1097/00003086-200202000-00006>
11. Momma, K. VESTA 3 for three-dimensional visualization of crystal, volumetric and morphology data / K. Momma, F. Izumi // *Journal of Applied Crystallography*. – 2011. – Vol. 44. – P. 1272–1276. <https://doi.org/10.1097/00003086-200202000-00006>
12. Lu, X. Theoretical analysis of calcium phosphate precipitation in simulated body fluid / X. Lu, Y. Leng // *Biomaterials*. – 2005. – Vol. 26 – P. 1097–1108. <https://doi.org/10.1097/00003086-200202000-00006>
13. Transformation of brushite to hydroxyapatite and effects of alginate additives / S. Uskar [et al.] // *Journal of Crystal Growth*. – 2017. – Vol. 468. – P. 774–780. <https://doi.org/10.1097/00003086-200202000-00006>
14. Features of octacalcium phosphate thermolysis / V. I. Putlyaev [et al.] // *Refractories and Industrial Ceramics*. – 2014. – Vol. 54. – P. 420–424. <https://doi.org/10.1097/00003086-200202000-00006>
15. Bone formation enhanced by implanted octacalcium phosphate involving conversion into Ca-deficient hydroxyapatite / O. Suzuki [et al.] // *Biomaterials*. – 2006. – Vol. 27, N 13. – P. 2671–2681. <https://doi.org/10.1097/00003086-200202000-00006>
16. Arellano-Jimenez, M. J. Synthesis and hydrolysis of octacalcium phosphate and its characterization by electron microscopy and X-ray diffraction / M. J. Arellano-Jimenez, R. Garcia-Garcia, J. Reyes-Gasga // *Journal of Physics and Chemistry of Solids*. – 2009. – Vol. 70. – P. 390–395. <https://doi.org/10.1097/00003086-200202000-00006>
17. Li, Y. Novel highly biodegradable biphasic tricalcium phosphates composed of α -tricalcium phosphate and β -tricalcium phosphate / Y. Li, W. Weng, K.C. Tam // *Acta Biomaterialia*. – 2007. – Vol. 3, N 2. – P. 251–254. <https://doi.org/10.1097/00003086-200202000-00006>
18. In Vitro Transformation of OCP into Carbonate HA Under Physiological Conditions / R. Horvathova [et al.] // *Materials Science and Engineering C*. – 2008. – Vol. 28, N 8. – P. 1414–1419. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2008.03.010>
19. Liu, Y. Homogeneous octacalcium phosphate precipitation: effect of temperature and pH / Y. Liu, R. M. Shelton, J. E. Barralet // *Key Engineering Materials*. – 2004. – Vol. 254–256. – P. 79–82. <https://doi.org/10.4028/www.scientific.net/KEM.254-256.79>
20. Collapsed octacalcium phosphate stabilized by ionic substitutions / E. Boanini [et al.] // *Crystal Growth & Design*. – 2010. – Vol. 10. – P. 3612–3617. <https://doi.org/10.1021/cg100494f>
21. Fluoride analysis of apatite crystals with a central planar OCP inclusion: concerning the role of F-ions on apatite/OCP/apatite structure formation / M. Iijima [et al.] // *Calcified Tissue International*. – 1996. – Vol. 59. – P. 377–384. <https://doi.org/10.1007/s002239900143>
22. LeGeros, R. Properties of osteoconductive biomaterials: calcium phosphates / R. LeGros // *Clinical Orthopaedics and Related Research*. – 2002. – Vol. 395. – P. 81–98. <https://doi.org/10.1097/00003086-200202000-00009>
23. Osteoconduction at porous hydroxyapatite with various pore configurations / B. Chang // *Biomaterials*. – 2000. – Vol. 21. – P. 1291–1298. [https://doi.org/10.1016/S0142-9612\(00\)00030-2](https://doi.org/10.1016/S0142-9612(00)00030-2)
24. Calcium phosphate-based osteoinductive materials / R. LeGros [et al.] // *Chemical Reviews*. – 2008. – Vol. 108. – P. 4742–4753. <https://doi.org/10.1021/cr800427g>
25. Hydroxyapatite Formation from Octacalcium Phosphate and Its Related Compounds: A Discussion of the Transformation Mechanism / T. Yokoi [et al.] // *Bulletin of the Chemical Society of Japan*. – 2020. – Vol. 93, N 5. – P. 2671–2681. <https://doi.org/10.1246/bcsj.20200031>
26. A facile hydrothermal method for synthesis of submillimeter-long octacalcium phosphate and hydroxyapatite as drug carriers with sustained release behaviors / C. Li [et al.] // *Advanced Powder Technology*. – 2014. – Vol. 25. – P. 1661–1666. <https://doi.org/10.1016/j.apt.2014.06.001>
27. Ginebra, M. P. Calcium phosphate cements as drug delivery materials / M. P. Ginebra, T. Traykova, J. A. Planell // *Advanced Drug Delivery Reviews*. – 2012. – Vol. 64. – P. 1090–1110. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2012.01.008>
28. Iijima, M. Roles of fluoride on octacalcium phosphate and apatite formation on amorphous calcium phosphate substrate / M. Iijima, K. Onuma // *Crystal Growth & Design*. – 2018. – Vol. 18. – P. 2279–2288. <https://doi.org/10.1021/acs.cgd.7b01717>
29. Zeng, S. Enhanced hydrated properties of α -tricalcium phosphate bone cement mediated by loading magnesium substituted octacalcium phosphate / S. Zeng, H. Shi, T. Yu, C. Zhou // *Advanced Powder Technology*. – 2017. – Vol. 28. – P. 3288–3295. <https://doi.org/10.1016/j.apt.2017.10.006>
30. Powder Diffraction File JCPDS-ICDD PDF-2 (Set 1-47) [Electronic Resource]. – 2016. – Mode of access: <https://www.icdd.com/pdf-2>. – Date of access: 15.06.2022.
31. Kovrlija, L. Octacalcium phosphate: Innovative vehicle for the local biologically active substance delivery in bone regeneration / L. Kovrlija, J. Locs, D. Loca // *Acta Biomaterialia*. – 2021. – Vol. 135. – P. 27–47. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2021.08.021>

References

1. Bucholz R. Nonallograft osteoconductive bone graft substitutes. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 2002, vol. 395, no. 395, pp. 44–52. <https://doi.org/10.1097/00003086-200202000-00006>
2. Bohner M., Le Gras Santorini B., Dobelin N. β -Tricalcium Phosphate for Bone Substitution: Synthesis and Properties. *Acta Biomaterialia*, 2020, vol. 113, pp. 23–41. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2020.06.022>
3. Komlev V., Barinov S., Bozo I., Deev R., Eremin I., Fedotov A., Gurin A., Khromova N., Kopnin P., Kuvshinova E., Mamonov V., Rybko V., Sergeeva N., Teterina A., Zorin V. Bioceramics Composed of Octacalcium Phosphate Demonstrate

Enhanced Biological Behavior. *Applied Materials and Interfaces*, 2014, vol. 6, pp. 16610–16620. <https://doi.org/10.1021/am502583p>

4. Krut'ko V. K., Kulak A. I., Lesnikovich L. A., Musskaya O. N., Trofimova I. V. Composite biomaterials and coatings based on nanocrystalline hydroxyapatite. *Vesci Natsyonal'nai akademii navuk Belarusi. Serya chim. navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus, Chemical Series*, 2008, no. 4, pp. 100–105 (in Russian).

5. Suchanek W., Yoshimura M. Processing and properties of hydroxyapatite-based biomaterials for use as hard tissue replacement implants. *Journal of Materials Research and Technology*, 1998, vol. 13, no. 1, pp. 94–117. <https://doi.org/10.1557/JMR.1998.0015>

6. Venugopal J., Prabhakaran M., Zhang Y., Low S., Choon A., Ramakrishna S. Biomimetic hydroxyapatite-containing composite nanofibrous substrates for bone tissue engineering. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*, 2010, vol. 368, no. 1917, pp. 2065–2081. <https://doi.org/10.1098/rsta.2010.0012>

7. Anada T., Kumagai T., Honda Y., Masuda T., Kamijo R., Kamakura S., Yoshihara N., Kuriyagawa T., Shimauchi H., Suzuk O. Dosedependent osteogenic effect of octacalcium phosphate on mouse bone marrow stromal cells. *Tissue Engineering Part A*, 2008, vol. 14, no. 6, pp. 965–978. <https://doi.org/10.1089/tea.2007.0339>

8. Takami M., Mochizuki A., Yamada A., Tachi K., Zhao B., Miyamoto Y., Anada T., Honda Y., Inoue T., Nakamura M., Suzuki O., Kamijo R. Osteoclast differentiation induced by synthetic octacalcium phosphate through receptor activator of NF-kappa β ligand expression in osteoblasts. *Tissue Engineering Part A*, 2009, vol. 15, no. 12, pp. 3991–4000. <https://doi.org/10.1097/00003086-200202000-00006>

9. Suzuki O. Octacalcium phosphate (OCP)-based bone substitute materials. *Japanese Dental Science Review*, 2013, vol. 49, no. 2, pp. 58–71. <https://doi.org/10.1097/00003086-200202000-00006>

10. Suzuki O., Shiwaku Y., Hamai R. Octacalcium phosphate bone substitute materials: Comparison between properties of biomaterials and other calcium phosphate materials. *Dental Materials Journal*, 2020, vol. 39, no. 2, pp. 187–199. <https://doi.org/10.1097/00003086-200202000-00006>

11. Momma K., Izumi F. VESTA 3 for three-dimensional visualization of crystal, volumetric and morphology data. *Journal of Applied Crystallography*, 2011, vol. 44, pp. 1272–1276. <https://doi.org/10.1097/00003086-200202000-00006>

12. Lu X., Leng Y. Theoretical analysis of calcium phosphate precipitation in simulated body fluid. *Biomaterials*, 2005, vol. 26, pp. 1097–1108. <https://doi.org/10.1097/00003086-200202000-00006>

13. Ucar S., Bjornoy S., Bassett D., Strand B., Sikorski P., Andreassen J. Transformation of brushite to hydroxyapatite and effects of alginate additives. *Journal of Crystal Growth*, 2017, vol. 468, pp. 774–780. <https://doi.org/10.1097/00003086-200202000-00006>

14. Putlyaev V. I., Kukueva E. V., Safronova T. V., Ivanov V. K., Churagulov B. R. Features of octacalcium phosphate thermolysis. *Refractories and Industrial Ceramics*, 2014, vol. 54, pp. 420–424. <https://doi.org/10.1097/00003086-200202000-00006>

15. 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, no. 13, pp. 2671–2681. <https://doi.org/10.1097/00003086-200202000-00006>

16. Arellano-Jimenez M. J., Garcia-Garcia R., Reyes-Gasga J. Synthesis and hydrolysis of octacalciumphosphate and its characterization by electron microscopy and X-ray diffraction. *Journal of Physics and Chemistry of Solids*, 2009, vol. 70, pp. 390–395. <https://doi.org/10.1097/00003086-200202000-00006>

17. Li Y., Weng W., Tam K. C. Novel highly biodegradable biphasic tricalcium phosphates composed of α -tricalcium phosphate and β -tricalcium phosphate. *Acta Biomaterialia*, 2007, vol. 3, no. 2, pp. 251–254. <https://doi.org/10.1097/00003086-200202000-00006>

18. Horvathova R., Muller L., Helebrant A., Greil P., Muller F. In Vitro Transformation of OCP into Carbonate HA Under Physiological Conditions. *Materials Science and Engineering C*, 2008, vol. 28, no. 8, pp. 1414–1419. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2008.03.010>

19. Liu Y. R., Shelton M., Barralet J. E. Homogeneous octacalcium phosphate precipitation: effect of temperature and pH. *Key Engineering Materials*, 2004, vol. 254–256, pp. 79–82. <https://doi.org/10.4028/www.scientific.net/KEM.254-256.79>

20. Boanini E., Gazzano M., Rubini K., Bigi A. Collapsed octacalcium phosphate stabilized by ionic substitutions. *Crystal Growth & Design*, 2010, vol. 10, pp. 3612–3617. <https://doi.org/10.1021/cg100494f>

21. Iijima M., Nelson D., Pan Y., Kreinbrink A., Adachi M., Goto T., Moriwaki Y. Fluoride analysis of apatite crystals with a central planar OCP inclusion: concerning the role of F-ions on apatite/OCP/apatite structure formation. *Calcified Tissue International*, 1996, vol. 59, pp. 377–384. <https://doi.org/10.1007/s002239900143>

22. LeGeros R. Properties of osteoconductive biomaterials: calcium phosphates. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 2002, vol. 395, pp. 81–98. <https://doi.org/10.1097/00003086-200202000-00009>

23. Chang B. Osteoconduction at porous hydroxyapatite with various pore configurations. *Biomaterials*, 2000, vol. 21, pp. 1291–1298. [https://doi.org/10.1016/S0142-9612\(00\)00030-2](https://doi.org/10.1016/S0142-9612(00)00030-2)

24. LeGeros R. Calcium phosphate-based osteoinductive materials. *Chemical Reviews*, 2008, vol. 108, pp. 4742–4753. <https://doi.org/10.1021/cr800427g>

25. Yokoi T., Goto T., Kato T., Takahashi S., Nakamura J., Sekino T., Ohtsuki C., Kawashita M. Hydroxyapatite Formation from Octacalcium Phosphate and Its Related Compounds: A Discussion of the Transformation Mechanism. *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, 2020, vol. 93, no. 5, pp. 2671–2681. <https://doi.org/10.1246/bcsj.20200031>

26. Li C., Ge X., Li G., Gao Q., Ding R. A facile hydrothermal method for synthesis of submillimeter-long octacalcium phosphate and hydroxyapatite as drug carriers with sustained release behaviors. *Advanced Powder Technology*, 2014, vol. 25, pp. 1661–1666. <https://doi.org/10.1016/j.appt.2014.06.001>

27. Ginebra M. P., Traykova T., Planell J. A. Calcium phosphate cements as drug delivery materials. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2012, vol. 64, pp. 1090–1110. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2012.01.008>
28. Iijima M., Onuma K. Roles of fluoride on octacalcium phosphate and apatite formation on amorphous calcium phosphate substrate. *Crystal Growth & Design*, 2018, vol. 18, pp. 2279–2288. <https://doi.org/10.1021/acs.cgd.7b01717>
29. Zeng S., Shi H., Yu T., Zhou C. Enhanced hydrated properties of a-tricalcium phosphate bone cement mediated by loading magnesium substituted octacalcium phosphate. *Advanced Powder Technology*, 2017, vol. 28, pp. 3288–3295. <https://doi.org/10.1016/j.apt.2017.10.006>
30. Powder Diffraction File JCPDS-ICDD PDF-2 (Set 1-47). 2016. Available at: <https://www.icdd.com/pdf-2>. (accessed 15 June 2022).
31. Kovrlija L., Locs J., Loca D. Octacalcium phosphate: Innovative vehicle for the local biologically active substance delivery in bone regeneration. *Acta Biomaterialia*, 2021, vol. 135, pp. 27–47. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2021.08.021>

Информация об авторах

Крутько Валентина Константиновна – канд. хим. наук, доцент, зав. лаб. Институт общей и неорганической химии НАН Беларуси (ул. Сурганова, 9/1, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: tsuber@igic.bas-net.by

Дорошенко Анна Евгеньевна – аспирант, мл. науч. сотрудник. Институт общей и неорганической химии НАН Беларуси (ул. Сурганова, 9/1, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: doroshenko@igic.bas-net.by

Мусская Ольга Николаевна – канд. хим. наук, доцент, вед. науч. сотрудник. Институт общей и неорганической химии НАН Беларуси (ул. Сурганова, 9/1, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: musskaja@igic.bas-net.by

Рабчинский Сергей Михайлович – канд. хим. наук, доцент. Белорусский государственный университет (пр-т Независимости, 4, 220030, Минск, Республика Беларусь). E-mail: rabchinskij_sm@tut.by

Кулак Анатолий Иосифович – академик НАН Беларуси, д-р хим. наук, профессор, директор. Институт общей и неорганической химии НАН Беларуси (ул. Сурганова, 9/1, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: kulak@igic.bas-net.by

Information about the authors

Krut'ko Valentina K. – Ph. D. (Chemistry), Associate professor, Head of the Laboratory. Institute of General and Inorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (9/1, Surganov str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: tsuber@igic.bas-net.by

Doroshenko Anna E. – Ph. D. student, Junior researcher. Institute of General and Inorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (9/1, Surganov str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: doroshenko@igic.bas-net.by

Muskaya Olga N. – Ph. D. (Chemistry), Associate professor, Leading researcher. Institute of General and Inorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (9/1, Surganov str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: muskaja@igic.bas-net.by

Rabchinsky Sergey M. – Ph. D. (Chemistry), Associate professor. Belarusian State University (4, Nezavisimosti ave., 220030, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: rabchinskij_sm@tut.by

Kulak Anatoly I. – Academician of the National Academy of Sciences of Belarus, D. Sc. (Chemistry), Professor, Director. Institute of General and Inorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (9/1, Surganov str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: kulak@igic.bas-net.by