ISSN 2410-6593 (Print) ISSN 2686-7575 (Online)

OH

HN

HN

K



ТОНКИЕ ХИМИЧЕСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ Fine Сhemical Technologies

- Теоретические основы химической технологии
- Химия и технология органических веществ

NH₂

 H_2N

- Химия и технология лекарственных препаратов и биологически активных соединений
- Синтез и переработка полимеров и композитов на их основе
- Химия и технология неорганических материалов
- Аналитические методы в химии и химической технологии
- Математические методы и информационные системы в химической технологии





www.finechem-mirea.ru

MU

H2N

ISSN 2410-6593 (Print) ISSN 2686-7575 (Online)



ТОНКИЕ ХИМИЧЕСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ Fine Chemical Technologies

Теоретические основы химической технологии

Химия и технология органических веществ

¹Химия и технология лекарственных препаратов и биологически активных соединений

Синтез и переработка полимеров и композитов на их основе

Химия и технология неорганических материалов

Аналитические методы в химии и химической технологии

[|] Математические методы и информационные системы в химической технологии

Тонкие химические технологии = Fine Chemical Technologies **Том 16, № 1, 2021** Tonkie Khimicheskie Tekhnologii = Fine Chemical Technologies **Vol. 16, No. 1, 2021**

https://doi.org/10.32362/2410-6593-2021-16-1 www.finechem-mirea.ru

https://doi.org/10.32362/2410-6593

Тонкие химические технологии = Fine Chemical Technologies 2021, том 16, № 1

Научно-технический рецензируемый журнал «Тонкие химические технологии» освещает современные достижения фундаментальных и прикладных исследований в области тонких химических технологий, включая теоретические основы химической технологии, химию и технологию лекарственных препаратов и биологически активных соединений, органических веществ и неорганических материалов, синтез и переработку полимеров и композитов на их основе, аналитические и математические методы и информационные системы в химии и химической технологии.

Учредитель и издатель

федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «МИРЭА – Российский технологический университет» 119454, РФ, Москва, пр-кт Вернадского, д. 78.

Периодичность: один раз в два месяца. Журнал основан в 2006 году. До 2015 года издавался под названием «Вестник МИТХТ» (ISSN 1819-1487).

Журнал входит в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов ВАК РФ. Индексируется: DOAJ, Chemical Abstracts, РИНЦ (Science Index), RSCI, Ulrich's International Periodicals Directory

Главный редактор:

Фролкова Алла Константиновна – д.т.н., профессор, МИРЭА – Российский технологический университет, Москва, Российская Федерация. Scopus Author ID 35617659200, ResearcherID G-7001-2018, http://orcid.org/0000-0002-9763-4717,

frolkova a@mirea.ru

Заместитель главного редактора:

Фомичёв Валерий Вячеславович – д.х.н., профессор, МИРЭА – Российский технологический университет, Москва, Российская Федерация. Scopus Author ID 57196028937, http://orcid.org/0000-0003-4840-0655,

fomichev@mirea.ru

Редакция:

к.т.н. Г.Д. Середина
д.х.н., проф. Т.М. Буслаева
д.х.н., проф. А.А. Ищенко
д.т.н., проф. В.Ф. Корнюшко
д.т.н., проф. А.В. Марков
д.х.н., проф. Ю.П. Мирошников
д.х.н., проф. В.А. Тверской
Л.Г. Семерня

Компьютерная верстка

Зав. редакцией

Научные редакторы

119571, Москва, пр. Вернадского, 86, оф. Л-119. Тел.: +7(495) 246-05-55 (#2-88) E-mail: seredina@mirea.ru

Свидетельство о регистрации СМИ: ПИ № ФС 77-74580 от 14.12.2018 г. выдано Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор)

Индекс по Объединенному каталогу «Пресса России»: 36924

www.finechem-mirea.ru

Tonkie Khimicheskie Tekhnologii = Fine Chemical Technologies 2021, vol. 16, no. 1

The peer-reviewed scientific and technical journal Fine Chemical Technologies highlights the modern achievements of fundamental and applied research in the field of fine chemical technologies, including theoretical bases of chemical technology, chemistry and technology of medicinal compounds and biologically active substances, organic substances and inorganic materials, synthesis and processing of polymers and polymeric composites, analytical and mathematical methods and information systems in chemistry and chemical technology.

Founder and Publisher

Federal State Budget Educational Institution of Higher Education "MIREA – Russian Technological University" 78, Vernadskogo pr., Moscow, 119454, Russian Federation.

Publication frequency: bimonthly. The journal was founded in 2006. The name was Vestnik MITHT until 2015 (ISSN 1819-1487).

The journal is included into the List of peer-reviewed science press of the State Commission for Academic Degrees and Titles of the Russian Federation. The journal is indexed: DOAJ, Chemical Abstracts, Science Index, RSCI, Ulrich's International Periodicals Directory

Editor-in-Chief:

Alla K. Frolkova – Dr. Sci. (Eng.), Professor, MIREA – Russian Technological University, Moscow, Russian Federation. Scopus Author ID 35617659200, ResearcherID G-7001-2018, http://orcid.org/0000-0002-9763-4717, *frolkova a@mirea.ru*

Deputy Editor-in-Chief:

Valery V. Fomichev – Dr. Sci. (Chem.), Professor, MIREA – Russian Technological University, Moscow, Russian Federation. Scopus Author ID 57196028937, http://orcid.org/0000-0003-4840-0655,

fomichev@mirea.ru

Editorial staff:

Cand. Sci. (Eng.) Galina D. Seredina Dr. Sci. (Chem.), Prof. Tatyana M. Buslaeva Dr. Sci. (Chem.), Prof. Anatolii A. Ischenko Dr. Sci. (Eng.), Prof. Valery F. Kornyushko Dr. Sci. (Eng.), Prof. Anatolii V. Markov Dr. Sci. (Chem.), Prof. Yuri P. Miroshnikov Dr. Sci. (Chem.), Prof. Vladimir A. Tverskoy Larisa G. Semernya

Desktop publishing

Managing Editor

Science editors

86, Vernadskogo pr., Moscow, 119571, Russian Federation. Phone: +7(495) 246-05-55 (#2-88) E-mail: seredina@mirea.ru

Registration Certificate Π M Φ C 77–74580, issued on December 14, 2018 by the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology, and Mass Media of Russia

The subscription index of Pressa Rossii: 36924

Редакционная коллегия

Абишева Зинеш Садыровна – академик Национальной Академии Наук Республики Казахстан, д.т.н., профессор, Институт металлургии и обогащения, Казахский национальный технический университет имени К. И. Сатпаева, Алматы, Казахстан. Scopus Author ID 6601954283, ResearcherID O-8453-2017, http://orcid.org/0000-0002-4506-0694, *abisheva z@mail.ru*.

Верёвкин Сергей Петрович – д.т.н., профессор Университета г. Росток, Росток, Германия. Scopus Author ID 7006607848, ResearcherID G-3243-2011, https://orcid.org/0000-0002-0957-5594, Sergey.verevkin@uni-rostock.de.

Жижин Константин Юрьевич – член-корр. Российской академии наук (РАН), д.х.н., профессор, Институт общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова РАН, Москва, Российская Федерация. Scopus Author ID 6701495620, ResearcherID C-5681-2013, http://orcid.org/0000-0002-4475-124X, kyuzhizhin@igic.ras.ru.

Иванов Игорь Владимирович – д.х.н., профессор, МИРЭА – Российский технологический университет, Москва, Российская Федерация. Scopus Author ID 34770109800, ResearcherID I-5606-2016, http://orcid.org/0000-0003-0543-2067, *ivanov_i@mirea.ru*.

Кардона Карлос Ариэль – PhD, профессор Национального университета Колумбии, Манизалес, Колумбия. Scopus Author ID 7004278560, http://orcid.org/0000-0002-0237-2313, ccardonaal@unal.edu.co.

Койфман Оскар Иосифович – член-корр. РАН, д.х.н., профессор, президент Ивановского государственного химико-технологического университета, Иваново, Российская Федерация. Scopus Author ID 6602070468, ResearcherID R-1020-2016, http://orcid.org/0000-0002-1764-0819, president@isuct.ru.

Крутько Эльвира Тихоновна – д.т.н., профессор Белорусского государственного технологического университета, Минск, Беларусь. Scopus Author ID 6602297257, *ela_krutko@mail.ru*.

Мирошников Анатолий Иванович – академик РАН, д.х.н., профессор, Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, член Президиума РАН, председатель Президиума Пущинского научного центра РАН, Москва, Российская Федерация. Scopus Author ID 7006592304, ResearcherID G-5017-2017, *aiv@ibch.ru*.

Музафаров Азиз Мансурович – академик РАН, д.х.н., профессор, Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН, Москва, Российская Федерация. Scopus Author ID 7004472780, ResearcherID G-1644-2011, https://orcid.org/0000-0002-3050-3253, *aziz@ineos.ac.ru*.

Editorial Board

Zinesh S. Abisheva – Academician at the National Academy of Sciences of Kazakhstan, Dr. Sci. (Eng.), Professor, Institute of Metallurgy and Ore Beneficiation, K.I. Satpaev Kazakh National Research Technical University, Almaty, Kazakhstan. Scopus Author ID 6601954283, ResearcherID O-8453-2017, http://orcid.org/0000-0002-4506-0694, *abisheva z@mail.ru*.

Sergey P. Verevkin – Dr. Sci. (Eng.), Professor, University of Rostock, Rostock, Germany. Scopus Author ID 7006607848, ResearcherID G-3243-2011, https://orcid.org/0000-0002-0957-5594, *Sergey.verevkin@uni-rostock.de.*

Konstantin Yu. Zhizhin – Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences (RAS), Dr. Sci. (Chem.), Professor, N.S. Kurnakov Institute of General and Inorganic Chemistry of the RAS, Moscow, Russian Federation. Scopus Author ID 6701495620, ResearcherID C-5681-2013, http://orcid.org/0000-0002-4475-124X, *kyuzhizhin@igic.ras.ru*.

Igor V. Ivanov – Dr. Sci. (Chem.), Professor, MIREA – Russian Technological University, Moscow, Russian Federation. Scopus Author ID 34770109800, ResearcherID I-5606-2016, http://orcid.org/0000-0003-0543-2067, *ivanov_i@mirea.ru*.

Carlos A. Cardona – PhD (Eng.), Professor, National University of Columbia, Manizales, Colombia. Scopus Author ID 7004278560, http://orcid.org/0000-0002-0237-2313, *ccardonaal@unal.edu.co.*

Oskar I. Koifman – Corresponding Member of the RAS, Dr. Sci. (Chem.), Professor, President of the Ivanovo State University of Chemistry and Technology, Ivanovo, Russian Federation. Scopus Author ID 6602070468, ResearcherID R-1020-2016, http://orcid.org/0000-0002-1764-0819, *president@isuct.ru.*

Elvira T. Krut'ko – Dr. Sci. (Eng.), Professor, Belarusian State Technological University, Minsk, Belarus. Scopus Author ID 6602297257, *ela krutko@mail.ru*.

Anatolii I. Miroshnikov – Academician at the RAS, Dr. Sci. (Chem.), Professor, M.M. Shemyakin and Yu.A. Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry of the RAS, Member of the Presidium of the RAS, Chairman of the Presidium of the RAS Pushchino Research Center, Moscow, Russian Federation. Scopus Author ID 7006592304, ResearcherID G-5017-2017, *aiv@ibch.ru*.

Aziz M. Muzafarov – Academician at the RAS, Dr. Sci. (Chem.), Professor, A.N. Nesmeyanov Institute of Organoelement Compounds of the RAS, Moscow, Russian Federation. Scopus Author ID 7004472780, ResearcherID G-1644-2011, https://orcid.org/0000-0002-3050-3253, *aziz@ineos.ac.ru*.

Новаков Иван Александрович – академик РАН,

д.х.н., профессор, президент Волгоградского государственного технического университета, Волгоград, Российская Федерация. Scopus Author ID 7003436556, ResearcherID I-4668-2015, http://orcid.org/0000-0002-0980-6591, *president@vstu.ru.*

Озерин Александр Никифорович – член-корр. РАН, д.х.н., профессор, Институт синтетических полимерных материалов им. Н.С. Ениколопова РАН, Москва, Российская Федерация. Scopus Author ID 7006188944, ResearcherID J-1866-2018, https://orcid.org/0000-0001-7505-6090, *ozerin@ispm.ru*.

Пакканен Тапани – PhD, профессор, Департамент химии, Университет Восточной Финляндии, Йоенсуу, Финляндия. Scopus Author ID 7102310323, *tapani.pakkanen@uef.fi.*

Помбейро Армандо – академик Академии наук Лиссабона, PhD, профессор, президент Центра структурной химии Высшего технического института Университета Лиссабона, Португалия. Scopus Author ID 7006067269, ResearcherID I-5945-2012, https://orcid.org/0000-0001-8323-888X, *pombeiro@ist.utl.pt*.

Пышный Дмитрий Владимирович – член-корр.РАН, д.х.н., профессор, Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения РАН, Новосибирск, Российская Федерация. Scopus Author ID 7006677629, ResearcherID F-4729-2013, https://orcid.org/0000-0002-2587-3719, *pyshnyi@niboch.nsc.ru*.

Сигов Александр Сергеевич – академик РАН, д.ф.-м.н., профессор, президент МИРЭА – Российского технологического университета, Москва, Российская Федерация. Scopus Author ID 35557510600, ResearcherID L-4103-2017, sigov@mirea.ru.

Тойкка Александр Матвеевич – д.х.н., профессор, Институт химии, Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация. Scopus Author ID 6603464176, Researcher ID A-5698-2010, http://orcid.org/0000-0002-1863-5528, *a.toikka@spbu.ru*.

Трохимчук Андржей – д.х.н., профессор, Химический факультет Вроцлавского политехнического университета, Вроцлав, Польша. Scopus Author ID 7003604847, *andrzej.trochimczuk@pwr.edu.pl.*

Цивадзе Аслан Юсупович – академик РАН, д.х.н., профессор, Институт физической химии и электрохимии им. А.Н. Фрумкина РАН, Москва, Российская Федерация. Scopus Author ID 7004245066, ResearcherID G-7422-2014, *tsiv@phyche.ac.ru.* *Ivan A. Novakov* – Academician at the RAS, Dr. Sci. (Chem.), Professor, President of the Volgograd State Technical University, Volgograd, Russian Federation. Scopus Author ID 7003436556, ResearcherID I-4668-2015, http://orcid.org/0000-0002-0980-6591, *president@vstu.ru.*

Alexander N. Ozerin – Corresponding Member of the RAS, Dr. Sci. (Chem.), Professor, Enikolopov Institute of Synthetic Polymeric Materials of the RAS, Moscow, Russian Federation. Scopus Author ID 7006188944, ResearcherID J-1866-2018, https://orcid.org/0000-0001-7505-6090, *ozerin@ispm.ru*.

Tapani A. Pakkanen – PhD, Professor, Department of Chemistry, University of Eastern Finland, Joensuu, Finland. Scopus Author ID 7102310323, *tapani.pakkanen@uef.fi*.

Armando J.L. Pombeiro – Academician at the Academy of Sciences of Lisbon, PhD, Professor, President of the Center for Structural Chemistry of the Higher Technical Institute of the University of Lisbon, Lisbon, Portugal. Scopus Author ID 7006067269, ResearcherID I-5945-2012, https://orcid.org/0000-0001-8323-888X, pombeiro@ist.utl.pt.

Dmitrii V. Pyshnyi – Corresponding Member of the RAS, Dr. Sci. (Chem.), Professor, Institute of Chemical Biologyand Fundamental Medicine, Siberian Branch of the RAS, Novosibirsk, Russian Federation. Scopus Author ID 7006677629, ResearcherID F-4729-2013, https://orcid.org/0000-0002-2587-3719, *pyshnyi@niboch.nsc.ru.*

Alexander S. Sigov – Academician at the RAS, Dr. Sci. (Phys. and Math.), Professor, President of MIREA – Russian Technological University, Moscow, Russian Federation. Scopus Author ID 35557510600, ResearcherID L-4103-2017, sigov@mirea.ru.

Alexander M. Toikka – Dr. Sci. (Chem.), Professor, Institute of Chemistry, Saint Petersburg State University, St. Petersburg, Russian Federation. Scopus Author ID 6603464176, ResearcherI D A-5698-2010, http://orcid.org/0000-0002-1863-5528, *a.toikka@spbu.ru*.

Andrzej W. Trochimczuk – Dr. Sci. (Chem.), Professor, Faculty of Chemistry, Wrocław University of Science and Technology, Wrocław, Poland. Scopus Author ID 7003604847, *andrzej.trochimczuk@pwr.edu.pl.*

Aslan Yu. Tsivadze – Academician at the RAS, Dr. Sci. (Chem.), Professor, A.N. Frumkin Institute of Physical Chemistry and Electrochemistry of the RAS, Moscow, Russian Federation. Scopus Author ID 7004245066, ResearcherID G-7422-2014, *tsiv@phyche.ac.ru.*

ТОНКИЕ ХИМИЧЕСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ Fine Chemical Technologies



СОДЕРЖАНИЕ

Теоретические основы химической технологии

Захаров М.К., Егоров А.В., Подметенный А.А. Разделение жидких смесей и затраты теплоты при ректификации

Химия и технология органических соединений

Анашкин Д.О., Райгородский И.М., Кирилин А.Д., Стороженко П.А. Новые поликарбонатсилоксаны на основе силоксан-*N*-фталимидинов

Яркина Е.М., Курганова Е.А., Фролов А.С., Кошель Г.Н., Нестерова Т.Н., Шакун В.А., Спиридонов С.А. Синтез пара-трет-бутилкумола

Химия и технология лекарственных препаратов и биологически активных соединений

Лыкошин Д.Д., Зайцев В.В., Костромина М.А., Есипов Р.С.

Остеопластические материалы нового поколения на основе биологических и синтетических матриксов

Theoretical Bases of Chemical Technology

Zakharov M.K., Egorov A.V., Podmetenny A.A. Liquid mixtures separation and heat consumption in the process of distillation

CONTENTS

Chemistry and Technology of Organic Substances

Anashkin D.O., Raigorodskii I.M., Kirilin A.D., Storozhenko P.A. New polycarbonate siloxanes based on siloxane-N-phthalimidines

Yarkina E.M., Kurganova E.A., Frolov A.S., Koshel G.N., Nesterova T.N., Shakun V.A., Spiridonov S.A. Para-tert-butylcumene synthesis

Chemistry and Technology of Medicinal Compounds and Biologically Active Substances

Lykoshin D.D., Zaitsev V.V., Kostromina M.A., Esipov R.S.

36 New-generation osteoplastic materials based on biological and synthetic matrices

7

16

26

Химия и технология неорганических материалов

Сарин В.А., Буш А.А.

Нейтронографическое исследование структурного перехода кубическая-тетрагональная фаза в монокристаллах твердых растворов оксида циркония с оксидом иттрия

Таланов М.В., Мараховский М.А.

Химико-технологические аспекты повышения функциональных характеристик сегнетожесткой пьезокерамики

Аналитические методы в химии и химической технологии

Дегтерев М.Б., Шукуров Р.Р.

Сравнение оригинального и биоаналогичного препаратов моноклонального антитела экулизумаб методами масс-спектрометрии интактного белка и «с середины вверх»

Щеколдина З.Н., Боголюбов А.А., Захаров А.Ю., Булгаков Б.А., Бабкин А.В., Кепман А.В. Разработка методики количественного анализа целевого и побочных продуктов синтеза 1,3-бис(3,4-дицианофенокси)бензола методом ВЭЖХ

Chemistry and Technology of Inorganic Materials

Sarin V.A., Bush A.A.

55

67

76

88

Neutron-diffraction study of the cubictetragonal phase structural transition in the single crystals of the solid solutions of zirconium and yttrium oxides

Talanov M.V., Marakhovsky M.A. Chemical and technological aspects of increasing the functional characteristics of hard piezoceramics

Analytical Methods in Chemistry and Chemical Technology

Degterev M.B., Shukurov R.R. Comparing the original and biosimilar biotherapeutics of the monoclonal antibody eculizumab by intact mass measurement and middle-up mass spectrometry analysis

Shchekoldina Z.N., Bogolyubov A.A., Zakharov A.Yu., Bulgakov B.A., Babkin A.V., Kepman A.V. Development of the technique for quality control of 1,3-bis(3,4-dicyanophenoxy)benzene by HPLC

ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ХИМИЧЕСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ THEORETICAL BASES OF CHEMICAL TECHNOLOGY

ISSN 2410-6593 (Print), ISSN 2686-7575 (Online) https://doi.org/10.32362/2410-6593-2021-16-1-7-15 УДК 66.011

(cc) BY

НАУЧНАЯ СТАТЬЯ

Разделение жидких смесей и затраты теплоты при ректификации

М.К. Захаров[@], А.В. Егоров, А.А. Подметенный

МИРЭА – Российский технологический университет (Институт тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова), Москва, 119571 Россия [@]Автор для переписки, e-mail: mkzakharov@gmail.com

Аннотация

Цели. Работа посвящена изучению различных режимов ректификации бинарной идеальной смеси и установлению влияния различных факторов на затраты теплоты в кипятильниках колонн, а также оценке трудности разделения смесей на основе анализа характеристик парожидкостного равновесия.

Методы. В качестве методов исследования выбран графоаналитический расчет процесса ректификации бинарной смеси и математическое моделирование с использованием программного комплекса Aspen Plus с последовательным применением методов DSTWU, RadFrac и модуля «Sensitivity». Равновесие жидкость-пар было определено по уравнению Пенга-Робинсона (PENG-ROB).

Результаты. С использованием графического метода и метода математического моделирования получены параметры работы колонн двух вариантов ректификации бинарных идеальных смесей бензол-толуол, в каждом из которых исходная смесь содержит одинаковое количество низко(высоко)кипящего компонента. Определены числа тарелок в секциях колонны, флегмовые числа, энергозатраты и показатели внутреннего энергосбережения.

Выводы. Анализ полученных результатов показывает перспективность использования коэффициента распределения компонентов между паровой и жидкой фазами для предварительной оценки трудности разделения и ожидаемых затрат теплоты в кипятильниках колонн. Сравнение рассмотренных вариантов показало, что при увеличении внутреннего энергосбережения в колоннах затраты теплоты в кипятильнике уменьшаются.

Ключевые слова: ректификация, бинарные смеси, относительная летучесть, флегмовое число, коэффициент распределения, внутреннее энергосбережение при ректификации

Для цитирования: Захаров М.К., Егоров А.В., Подметенный А.А. Разделение жидких смесей и затраты теплоты при ректификации. Тонкие химические технологии. 2021;16(1):7–15. https://doi.org/10.32362/2410-6593-2021-16-1-7-15

RESEARCH ARTICLE

Liquid mixtures separation and heat consumption in the process of distillation

Mikhail K. Zakharov^a, Alexandr V. Egorov, Alexandr A. Podmetenny

MIREA – Russian Technological University (M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies), Moscow, 119571 Russia

[@]Corresponding author, e-mail: mkzakharov@gmail.com

Abstract

Objectives. The aim of this study is to investigate different distillation modes of a binary ideal mixture and determine how various factors affect heat consumption in the column boilers. In addition, it intends to assess the difficulty of separating mixtures. Our research is based on analyzing the characteristics of vapor-liquid equilibrium.

Methods. To conduct our study, we used a graphic-analytical tool to calculate the distillation process of a binary mixture and mathematical models based on the Aspen Plus software package along with DSTWU, RadFrac, and the Sensitivity module. We also used the Peng-Robinson equation (PENG-ROB) to determine the liquid-vapor equilibrium.

Results. We employed the graphical method and mathematical models to obtain the operation parameters of two column variants for the distillation of binary ideal benzene-toluene mixtures. In each variant the initial mixture contained the same amount of the low- or high-boiling component. The number of plates in the column sections, reflux ratio, energy consumption, and indicators of internal energy saving were determined.

Conclusions. Study results show that using the coefficient of the component distribution between the vapor and liquid phases is a promising method for preliminary assessments of the separation difficulty and measurements of the expected heat consumption in the boilers of columns. Comparison studies showed that the heat consumption in the boiler decreases as the internal energy saving in the columns increases.

Keywords: distillation, binary mixtures, relative volatility, reflux ratio, distribution coefficient, internal energy saving in distillation

For citation: Zakharov M.K., Egorov A.V., Podmetenny A.A. Liquid mixtures separation and heat consumption in the process of distillation. *Tonk. Khim. Tekhnol. = Fine Chem. Technol.* 2021;16(1):7–15 (Russ., Eng.). https://doi.org/10.32362/2410-6593-2021-16-1-7-15

введение

Затраты теплоты при разделении жидких смесей методом ректификации связаны, прежде всего, с необходимостью испарять жидкость для образования парового потока в колонне и определяются трудностью разделения той или иной исходной смеси. В полной ректификационной колонне, как известно, испаряется кубовая жидкость, а не исходная смесь. Поэтому вопрос о корректной оценке затрат теплоты в кипятильнике ректификационной колонны является весьма актуальным. В данной работе на примере идеальной смеси бензол-толуол проведен анализ основных факторов, влияющих на затраты теплоты в процессе ректификации.

ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ

Общепринято [1, 2] трудность разделения смеси оценивать коэффициентом относительной летучести исходных компонентов, который для идеальных систем определяется отношением давлений насыщенных паров чистых компонентов (P_A и P_B) при определенной температуре $t: \alpha = P_A/P_B$.

Отметим, что даже в случае идеальных бинарных смесей значение α не является постоянной величиной, а зависит от концентрации низкокипящего компонента (НКК) в смеси. При изменении состава смеси изменяется ее температура кипения и, соответственно, величина P_A/P_B , что обусловлено нелинейностью зависимостей давлений насыщенных паров от температуры. Так, для смеси бензол-толуол при малых концентрациях НКК в смеси (менее 5%) коэффициент относительной летучести равен 2.30, а при больших концентрациях НКК (более 80%) – 2.55. Разница составляет около 10%. Для сравнения в системе бензол-*м*-ксилол она превышает 20%.

При допущении постоянства коэффициента относительной летучести [1, 2] равновесные составы жидкости *x* и пара *y* для идеальных бинарных смесей связаны зависимостью:

$$y = \frac{\alpha x}{\alpha x + 1 - x}.$$
 (1)

При значениях *α*, близких к единице, можно принять:

$$y = \alpha x.$$
 (2)

При этом концентрация НКК в паровой фазе по сравнению с концентрацией его в жидкости будет равна:

$$y - x = \alpha x - x = (\alpha - 1)x. \tag{3}$$

Величина ($\alpha - 1$) в работе [3] названа коэффициент циентом обогащения. Из (3) видно, что коэффициент обогащения ($\alpha - 1$) – это относительное увеличение концентрации НКК в паровой фазе по сравнению с его концентрацией в жидкости. Широкий диапазон изменения значений α (от 1 до ∞) не позволяет аналитически выразить зависимость затрат теплоты и проанализировать влияние величин α и ($\alpha - 1$) на затраты теплоты при ректификации. Более удобной оценкой способности смеси разделяться методом ректификации, является величина *P*, названная нами «разделяемостью» смеси и определяемая в виде [4]:

$$P = \frac{\alpha - 1}{\alpha + 1}.\tag{4}$$

Величина *P* изменяется в пределах от 0 (при $\alpha = 1$) до 1 (при $\alpha = \infty$).

Из (4) следует:

$$\alpha = \frac{1+P}{1-P}.$$
(5)

Подставляя в (1) найденное выражение α , получаем равновесную зависимость состава пара y от состава жидкости x для смесей, подчиняющихся закону Рауля:

$$y = \frac{(1+P)x}{1-P+2Px}.$$
 (6)

Сравнение величин приведенных выше оценок представлено в табл. 1.

При любых значениях концентрации НКК в жидкости коэффициент относительной летучести может быть представлен отношением коэффициентов фазового равновесия компонентов разделяемой смеси:

$$\alpha = \frac{K_{\rm A}}{K_{\rm B}},\tag{7}$$

где $K_{\rm A} = P_{\rm A}/P_{\rm ofm}$ и $K_{\rm B} = P_{\rm B}/P_{\rm ofm}$; $P_{\rm ofm}$ – общее давление в колонне.

Таблица 1. Сравнение различных оценок способности жидких смесей
разделяться методом ректификацииTable 1. Comparison of various estimates of the ability of liquid mixtures
to be separated by distillation

α	Р	α – 1	α	Р	α – 1
1	0	0	3	0.5	2
1.01	0.0050	0.01	4	0.6	3
1.05	0.0244	0.05	5.6	0.7	4.6
1.1	0.0476	0.1	9	0.8	8
1.2	0.0909	0.2	19	0.9	18
1.3	0.1304	0.3	50	0.961	49
1.4	0.1667	0.4	100	0.98	99
1.5	0.2	0.5	1000	0.998	999
1.857	0.3	0.857	œ	1	œ
2.3	0.4	1.3	_	_	_

Значения константы фазового равновесия компонентов K_A и K_B при P_{ofut} = const зависят от концентрации компонентов, так как упругость паров чистых компонентов есть функция температуры кипения t, а последняя зависит от состава смеси. При малых концентрациях НКК константа K_B близка к 1. В этом случае можно приближенно считать $\alpha = K_A$. В области средних концентраций коэффициент относительной летучести α определяется отношением (7). А это значит, что коэффициент α учитывает и увеличение НКК в паровой фазе по сравнению с жидкой ($K_A = y/x$) и, одновременно, увеличение высококипящего компонента (ВКК) в жидкой фазе по сравнению с паровой ($\frac{1}{K_B} = \frac{1-x}{1-y}$), т.е. дважды учитывает один и тот же эффект.

При концентрации НКК, стремящейся к 1, коэффициент относительной летучести $\alpha = 1/K_{\rm B}$. При этом концентрация НКК в паровой фазе (*y*) лишь незначительно превышает концентрацию НКК в жидкости (*x*). Примем для примера x = 0.9, а y = 0.95. Тогда

$$\alpha = \frac{1}{K_{\rm B}} = \frac{1 - x}{1 - y} = \frac{1 - 0.9}{1 - 0.95} = \frac{0.1}{0.05} = 2.$$
(8)

характеризует лишь увеличение ВКК в жидкой фазе по сравнению с паровой. При этом численное значение α , равное 2, свидетельствует о достаточно хорошей способности этой жидкой бинарной смеси разделяться методом ректификации. На самом же деле небольшое относительное приращение концентрации НКК:

$$\frac{y-x}{x} = \frac{0.95 - 0.90}{0.90} = 0.0556$$

свидетельствует об обратном.

В литературе по процессам и аппаратам [1, 2] отношение равновесных концентраций какого-либо компонента в фазах называют коэффициентом распределения

$$m = \left(\frac{y}{x}\right)_{\text{равн}}.$$
(9)

Этот коэффициент представляет собой тангенс угла наклона секущей, проведенной из начала координат в точку с равновесными концентрациями *у*, *х*. Нижний индекс «равн» в формуле (9) означает, что речь идет о равновесных концентрациях НКК в паровой и жидкой фазах.

Следует особо подчеркнуть, что m – это тангенс угла наклона секущей, поскольку в ряде изданий [2] нередко m трактуется как тангенс угла наклона касательной к линии равновесия в точках с равновесными концентрациями *y*, *x*. Лишь при малых концентрациях НКК (до 1–3%) в смеси тангенс угла наклона касательной мало отличается от тангенса угла наклона секущей. В других случаях это отличие становится очень значительным (рис. 1) даже для бинарных смесей, близких к идеальным. Тем более, это отличие усиливается в случае реальных смесей.





На рис. 1 видно, что величина коэффициента распределения *т* при малых концентрациях НКК значительно выше (точка x', y'), чем при больших концентрациях НКК (точка x'', y''): tg $\alpha_1 > tg\alpha_2$. При $x \to 1$ коэффициент *m* стремится к 1, а это свидетельствует об уменьшении обогащения паровой фазы низкокипящим компонентом относительно жидкой. Таким образом, использование коэффициента распределения, являющегося мерой абсолютной летучести компонентов, является, на наш взгляд, более корректным при анализе разделения смесей ректификацией. В то же время в качестве оценки легкости или трудности разделения смесей по-прежнему широко используется коэффициент относительной летучести [5-13]. Это отчасти связано с тем, что при разработке энергоэффективных схем ректификации смесей с постоянным значением коэффициента относительной летучести для расчета минимального флегмового числа применим один из наиболее распространенных методов – метод Андервуда [14]. Последний, однако, не обеспечивает приемлемую точность расчета, поэтому в работе [15] предложен способ расчета минимального флегмового числа, базирующийся на константах фазового равновесия компонентов смеси (коэффициентах распределения).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

С целью выявления влияния коэффициента распределения *m* на затраты теплоты при ректификации в данной работе выполнен вычислительный эксперимент. В качестве объекта исследования выбрана смесь бензол-толуол, близкая по фазовому поведению к идеальным. Рассмотрены два варианта разделения исходных смесей, содержащих 0.74 мол. дол. одного из компонентов (бензола – вариант 1, толуола – вариант 2, см. табл. 2). Ставилась задача получения продукта (дистиллята для варианта 1 или куба для варианта 2) с содержанием целевого компонента 0.98 мол. дол. и получением второго продукта разделения эквимолярного состава. Производительность колонн по исходной смеси L_1 в обоих случаях принята равной 0.01 [кмоль/с]. Коэффициент избытка флегмы от также принят одинаковым и равным 1.1.

Расчет числа теоретических тарелок в колонне, выполненный графическим методом в диаграмме *у*–*x*, схематически (качественно) представлен на рис. 2 для обоих вариантов разделения.

Найденные значения числа тарелок в колоннах и затраты теплоты в кипятильниках приведены в табл. 2. Параллельно был выполнен проектный расчет с использованием программного обеспечения Aspen Plus с последовательным применением методов DSTWU, RadFrac и модуля «Sensitivity». Равновесие жидкость-пар было определено по уравнению Пенга-Робинсона (PENG-ROB), поскольку именно



Рис. 2. Графическое определение числа тарелок в диаграмме *y*-*x*.
Fig. 2. Graphical determination of the number of plates in the *y*-*x* diagram.

оно наиболее подходит для моделирования фазового равновесия смеси, состоящей из углеводородов [16–18]. Результаты расчета также приведены в табл. 2.

Модель DSTWU позволяет выполнить приближенный расчет колонны (минимальное флегмовое число, минимальное число тарелок). Рабочее флегмовое число рассчитано с учетом коэффициента

	Расчет в диаграмме <i>y–x</i> Calculation in the <i>y–x</i> diagram					Компьютерный расчет в програм- мном обеспечении Aspen Plus Computer calculation in Aspen Plus software						
Параматри	Вариант 1 Option 1			Вариант 2 Option 2		Вариант 1 Option 1		r 1 1	Вариант 2 Option 2			
Parameters		Составы, $\left[\frac{\text{кмоль HKK}}{\text{кмоль см}}\right] / \text{Composition,} \left[\frac{\text{kmol LBC}}{\text{kmol mxtr}}\right]$										
	<i>x</i> ₀	<i>x</i> ₁	<i>x</i> ₂	x_0	<i>x</i> ₁	<i>x</i> ₂	x_0	<i>x</i> ₁	<i>x</i> ₂	<i>x</i> ₀	<i>x</i> ₁	<i>x</i> ₂
	0.50	0.74	96.0	0.02	0.26	0.50	0.50	0.74	0.98	0.02	0.26	0.50
Число теоретич. тарелок в укреп. колонне, n_y Theoretical number of plates in the rectifying column, n_r	12.9		4.1		9			3				
Число теоретич. тарелок в отгонной коллоне, n_0 Theoretical number of plates in the stripping column, n_s	3.2		15.2			3			16			
Флегмовое число, <i>R</i> Reflux ratio, <i>R</i>	0.857		0.208			0.848			0.218			
Затраты теплоты в кипятильнике, Q_{κ} , [кВт] Heat duty in the boiler, Q_{b} , [kW]	283		210		284			200				
Внутреннее энергосбережение, Эн (коэффициент использования пара) Internal energy saving, ES	0.569		0.824		0.591			0.801				
Коэффициент распределения, <i>m</i> Distribution coefficient, <i>m</i>		1.18			1.8		1.18			1.8		

Таблица 2. Сравнение результатов расчета двух вариантов разделения смеси бензол-толуол Table 2. Comparison of calculation results for two options of benzene-toluene mixture separation

избытка флегмы, равного 1.1. Затем использовали модель RadFrac, с помощью которой был проведен уточненный расчет. После подбора общего числа тарелок в колонне с наиболее близким к рассчитанному ранее значению флегмового числа, был использован модуль «Sensitivity», который позволил определить тарелку питания, обеспечивающую минимальные затраты теплоты в кипятильнике.

Если оценивать возможность разделения смесей относительной летучестью компонентов, то при допущении постоянства этой величины следовало сделать предварительный вывод об одинаковой трудности разделения смесей и ожидаемом равенстве затрат теплоты в кипятильниках в рассмотренных вариантах ректификации. Однако приведенные в табл. 2 результаты свидетельствуют о больших затратах теплоты (на 26%) в первом варианте разделения, что полностью соответствует пропорциональности затрат теплоты произведению D(R+1), где – поток дистиллята. Поскольку доли отбора верхнего продукта в обоих вариантах равны 0.5, то большие затраты теплоты обусловлены большим флегмовым числом в первом варианте. Возникает вопрос: почему смесь в варианте 1 делится труднее? Ответ кроется в величине коэффициента распределения т между паровой и жидкой фазами (в области рабочих концентраций). В варианте 1 он значительно меньше (1.18), чем в варианте 2 (1.80) (см. табл. 2). Следовательно, предварительную оценку возможностей разделения смесей и ожидаемых затрат теплоты мы предлагаем проводить на основе анализа коэффициентов распределения компонентов между фазами в исходной смеси.

Полученные результаты иллюстрируют и вклад в затраты теплоты в кипятильнике колонны величины внутреннего энергосбережения [19]. Последнее определяется не только флегмовым числом в укрепляющей секции, но и соотношением числа теоретических тарелок в укрепляющей и отгонной секциях колонны. При подаче в колонну исходной смеси при температуре кипения внутреннее энергосбережение в ректификационной колонне рассчитывается по формуле [19]:

$$\mathcal{H} = \frac{R}{R+1} \times \frac{n_{\rm y}}{n_{\rm y}+n_{\rm o}} + \frac{n_{\rm o}}{n_{\rm y}+n_{\rm o}}.$$
(10)

Ниже представлен пример расчета по формуле (10) для варианта 1. При рабочем флегмовом числе, равном 0.857, и числе теоретических тарелок в укрепляющей части колонны 12.9, в отгонной – 3.2, рассчитаем величину внутреннего энергосбережения:

$$\mathcal{H} = \frac{0.857}{0.857 + 1} \times \frac{12.9}{12.9 + 3.2} + \frac{3.2}{12.9 + 3.2} = 0.370 + 0.1988 = 0.569.$$

При проведении компьютерного расчета становятся известны величины потоков жидкости и пара по высоте колонны. Тогда возможно использовать более точную формулу для расчета энергосбережения, учитывающую встречные потоки жидкости L и пара V на каждой тарелке укрепляющей части колонны [20]:

$$\Theta_{H} = \frac{\sum_{n=2}^{n_{y}} \frac{L_{n-1}}{V_{n+1}} + n_{o}}{n_{v} + n_{o}}.$$
(11)

Для проведения расчета по формуле (11), воспользуемся данными из табл. 3. Также необходимо

Номер тарелки Plate number	Температура, °C Temperature, °C	Поток жидкости, кмоль/ч Liquid flow, kmol/h	Поток пара, кмоль/ч Vapor flow, kmol/h	$\frac{L_{n-1}}{V_{n+1}}$
1	80.1	33.27	0	_
2	80.8	15.18	33.27	0.4602
3	81.5	15.08	33.18	0.4588
4	82.2	14.99	33.08	0.4572
5	83.0	14.90	32.99	0.4556
6	83.7	14.82	32.90	0.4540
7	84.3	14.75	32.82	0.4525
8	84.8	14.69	32.75	0.4512
9	85.3	14.65	32.69	0.4500
10	85.6	50.62	32.65	0.4491
11	85.9	50.54	32.62	_
12	86.6	50.33	32.54	_
13	88.3	49.87	32.33	_
14	92.2	18.00	31.87	_

Таблица 3. Потоки жидкости и пара в ректификационной колонне при разделении смеси бензол-толуол (вариант 1) **Table 3.** Flows of liquid and vapor in a distillation column during separation of a benzene-toluene mixture (option 1)

учесть, что первая тарелка – это конденсатор, в котором происходит конденсация пара с получением жидкости того же состава. Следовательно, расчет начинается со второй тарелки и заканчивается на тарелке питания. Тогда:

$$\Im H = \frac{4.0886 + 3}{3 + 9} = 0.591.$$

В расчетной формуле 4.0886 – сумма отношений потоков жидкости и пара на тарелках укрепляющей секции колонны.

Незначительные расхождения в величинах энергосбережения, рассчитанных в диаграмме y-x и в программе Aspen Plus, обусловлены уточненным компьютерным расчетом потоков жидкости и пара по колонне, а при расчете в диаграмме y-x – возможностью отсчета дробной доли теоретической тарелки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ ректификации бинарных идеальных смесей бензол-толуол разного состава показал, что более корректной характеристикой смеси, которую можно использовать для предварительной оценки трудности разделения и ожидаемых затрат теплоты в кипятильниках колонн, является коэффициент распределения компонентов между паровой и жидкой фазами. Использование для этих целей коэффициента относительной летучести *а*, величина которого

для идеальных смесей часто принимается постоянной, не всегда дает правильный результат. Проведено сравнение рассмотренных вариантов по критерию внутреннего энергосбережения и показано, что при увеличении внутреннего энергосбережения в колоннах затраты теплоты в кипятильнике уменьшаются.

Финансовая поддержка

Данное исследование не имело какой-либо финансовой поддержки от сторонних организаций.

Financial support

This study did not have any financial support from outside organizations.

Вклад авторов

М.К. Захаров – разработка концепции научной работы, консультация по вопросам методологии и проведения исследования;

А.В. Егоров – сбор и обработка материала, написание текста статьи;

А.А. Подметенный – сбор и обработка материала, написание текста статьи.

Authors' contribution

M.K. Zakharov – developing the scientific work concept, offering consultations on methodology and research;

A.V. Egorov – collecting and processing the material, writing the text of the article;

A.A. Podmetenny – collecting and processing the material, writing the text of the article.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Айнштейн В.Г., Захаров М.К., Носов Г.А., Захаренко В.В., Зиновкина Т.В., Таран А.Л., Костанян А.Е. *Процессы и аппараты химической технологии. Общий курс: Учебник в 2-х кн.*; под ред. В.Г. Айнштейна, 8-е издание. СПб.: Лань; 2019. Кн. 1. 916 с. Кн. 2. 876 с. ISBN 978-5-8114-2975-2

2. Касаткин А.Г. Основные процессы и аппараты химической технологии. М.: Химия; 1971. 784 с.

3. Benedict M. Multistage separation processes. *Chem. Eng. Prog.* 1947;43(2):41–60.

4. Захаров М.К., Мартынова М.М., Прусаченкова М.И. Сравнение затрат теплоты при разделении бинарных смесей методами дистилляции и ректификации. *Хим. технология*. 2017;18(1):43–47.

5. Kim Y.H. Design and control of energyefficient distillation columns. *Korean J. Chem. Eng.* 2016;33(9):2513–2521. https://doi.org/10.1007/s11814-016-0124-4

6. Halvorsen I.J., Skogestad S. Energy efficient distillation. J. Nat. Gas Sci. Eng. 2011;3(4):571–580. https://doi. org/10.1016/j.jngse.2011.06.002

REFERENCES

1. Ainshtein V.G., Zakharov M.K., Nosov G.A., Zakharenko V.V., Zinovkina T.V., Taran A.L., Kostanyan A.E. Protsessy i apparaty khimicheskoi tekhnologii. Obshchii kurs: Uchebnik v 2-kh kn. (Processes and Apparatus of Chemical Technologies. General course: Textbook in 2 books), 8th edition, Ainshtein V.G. (Ed.), St. Petersburg: Lan'; V. 1, 916 p., V. 2., 876 p. (in Russ.). ISBN 978-5-8114-2975-2

2. Kasatkin A.G. Osnovnye protsessy i apparaty khimicheskoi tekhnologii (Basic Processes and Apparatus of Chemical Technology). Moscow: Khimiya; 1971. 784 p.

3. Benedict M. Multistage Separation Processes. *Chem. Eng. Prog.* 1947;43(2):41–60.

4. Zakharov M.K., Martynova M.M., Prusachenkova M.I. Comparison of heat consumption in the separation of binary mixtures using distillation and rectification. *Theor. Found. Chem. Eng.* 2018;52(4):730–734. https://doi.org/10.1134/ S0040579518040322

[Zakharov M.K., Martynova M.M., Prusachenkova M.I. Comparison of heat consumption in case of separation of binary compositions by methods of distillation and rectification. *Khim. Tekhnologiya.* 2017;18(1):43–48 (in Russ.).] 7. Данилов Р.Ю., Петлюк Ф.Б., Серафимов Л.А. Режим минимальной флегмы в простых ректификационных колоннах. *Теор. основы хим. технологии.* 2007;41(4):394–406.

8. Захаров М.К., Швец А.А., Бойчук А.А. Расчет минимального флегмового числа при ректификации некоторых реальных бинарных смесей. *Тонкие химические технологии*. 2015;10(6):53–57.

9. Koehler J., Poellmann P., Blass E. A Review on Minimum Energy Calculations for Ideal and Nonideal Distillations Model. *Ind. Eng. Chem. Res.* 1995;34(4):1003– 1020. https://doi.org/10.1021/ie00043a001

10. Wakabayashi T., Ferrari A., Hasebe S. Design and commercial operation of a discretely heat-integrated distillation column. *Chem. Eng. Res. Des.* 2019;147:214–221. https://doi.org/10.1016/j.cherd.2019.04.036

11. Fidkowski Z.T., Malone M.F. & Doherty M.F. Nonideal Multicomponent Distillation: Use of Bifurcation Theory for Design. *AlChE J.* 1991;37(12):1761–1779. https://doi.org/10.1002/aic.690371202

12. Stichlmair J.G., Offers H. & Potthoff R.W. Minimum Reflux and Reboil in Ternary Distillation. *Ind. Eng. Chem. Res.* 1993;32:2438–2445.

13. Petlyuk F.B. Distillation Theory and its Application to Optimal Design of Separation Units. New York: CUP; 2004. 362 p.

14. Александров И.А. *Массопередача при ректификации и абсорбции многокомпонентных смесей*. Л.: Химия; 1975. 320 с.

15. Савченко В.И., Гельперин Н.И. Метод расчета минимального флегмового числа в процессах ректификации многокомпонентных смесей. *Теор. основы хим. технологии.* 1973;7(2):160–169.

16. Martín M.M. Introduction to Software for Chemical Engineers. 2nd edition. CRC Press; 2019. 802 p. https://doi.org/10.1201/9780429451010

17. Luyben W.L. Distillation Design and Control Using Aspen Simulation. 2nd edition. JohnWiley & Sons, Inc.; 2013. 510 p.

Schefflan R. *Teach Yourself the Basic of Aspen Plus*^{TM.}
 2nd edition. Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons, Inc.;
 2016. 331 p.

19. Захаров М.К., Бойчук А.А. Выбор оптимального варианта разделения смеси углеводородных газов методом ректификации. *Тонкие химические технологии*. 2018;13(3):23–29. https://doi.org/10.32362/24106593-2018-13-3-23-29

20. Zakharov M.K., Nosov G.A., Pisarenko Yu.A., Zhil'tsova L.M., Shvets A.A. Comparison of distributed heat supplies along the height of fractionating columns with conventional fractionation. *Theor: Found. Chem. Eng.* 2017;51(5):708–715. https://doi.org/10.1134/S0040579517050402

5. Kim Y.H. Design and control of energy-efficient distillation columns. *Korean J. Chem. Eng.* 2016;33(9):2513–2521. https://doi.org/10.1007/s11814-016-0124-4

6. Halvorsen I.J., Skogestad S. Energy efficient distillation. J. Nat. Gas Sci. Eng. 2011;3(4):571–580. https://doi. org/10.1016/j.jngse.2011.06.002

7. Danilov R.Yu., Petlyuk F.B., Serafimov L.A. Minimum Reflux Regime of Simple Distillation Columns. *Theor. Found. Chem. Eng.* 2007;41(4):371–383. https://doi.org/10.1134/ S0040579507040069

[Danilov R.Yu., Petlyuk F.B., Serafimov L.A. Minimum Reflux Regime of Simple Distillation Columns. *Teor. Osnovy Khim. Tehnologii = Theor. Found. Chem. Eng.* 2007;41(4):394–406 (in Russ.).]

8. Zakharov M.K., Shvets A.A., Boichuk A.A. Calculation of Minimal Reflux Ratio for Various Cases of Rectification of Binary Mixtures. *Tonk. Khim. Tekhnol. = Fine Chem. Technol.* 2015;10(6):53–57 (in Russ.).

9. Koehler J., Poellmann P., Blass E. A Review on Minimum Energy Calculations for Ideal and Nonideal Distillations Model. *Ind. Eng. Chem. Res.* 1995;34(4):1003–1020. https://doi. org/10.1021/ie00043a001

10. Wakabayashi T., Ferrari A., Hasebe S. Design and commercial operation of a discretely heat-integrated distillation column. *Chem. Eng. Res. Des.* 2019;147:214–221. https://doi. org/10.1016/j.cherd.2019.04.036

11. Fidkowski Z.T., Malone M.F. & Doherty M.F. Nonideal Multicomponent Distillation: Use of Bifurcation Theory for Design. *AlChE J.* 1991;37(12):1761–1779. https://doi.org/10.1002/aic.690371202

12. Stichlmair J.G., Offers H. & Potthoff R.W. Minimum Reflux and Reboil in Ternary Distillation. *Ind. Eng. Chem. Res.* 1993;32:2438–2445.

13. Petlyuk F.B. Distillation Theory and its Application to Optimal Design of Separation Units. New York: CUP; 2004. 362 p.

14. Aleksandrov I.A. Massoperedacha pri rektifikatsii i absorbtsii mnogokomponentnykh smesei (Mass Transfer in Multicomponent Mixtures Distillation and Absorption). Leningrad: Khimiya; 1975. 320 p. (in Russ.).

15. Savchenko V.I., Gelperin N.I. Method of Calculation of Minimal Reflux Ratio in Processes of Distillation of Multicomponent Mixtures. *Teor. osnovy khim. tekhnologii* = *Theor. Found. Chem. Eng.* 1973;7(2):160–169 (in Russ.).

16. Martín M.M. Introduction to Software for Chemical Engineers. 2nd edition. CRC Press; 2019. 802 p. https://doi.org/10.1201/9780429451010

17. Luyben W.L. Distillation Design and Control Using Aspen Simulation. 2nd edition. JohnWiley & Sons, Inc.; 2013. 510 p.

Schefflan R. *Teach Yourself the Basic of Aspen Plus*^{TM.}
 edition. Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons, Inc.;
 2016. 331 p.

19. Zakharov M.K., Boychuk A.A. Selecting the optimum scheme of the separation of hydrocarbon gases by distillation. *Tonk. Khim. Tekhnol. = Fine Chem. Technol.* 2018;13(3):23–29 (in Russ.). https://doi.org/10.32362/24106593-2018-13-3-23-29

20. Zakharov M.K., Nosov G.A., Pisarenko Yu.A., Zhil'tsova L.M., Shvets A.A. Comparison of distributed heat supplies along the height of fractionating columns with conventional fractionation. *Theor. Found. Chem. Eng.* 2017;51(5):708–715. https://doi.org/10.1134/S0040579517050402

Об авторах:

Захаров Михаил Константинович, профессор кафедры процессов и аппаратов химических технологий им. Н.И. Гельперина Института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86). E-mail: mkzakharov@gmail.com. https://orcid.org/0000-0002-8595-5679

Егоров Александр Владимирович, аспирант кафедры процессов и аппаратов химических технологий им. Н.И. Гельперина Института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86). E-mail: betakiller1576@gmail.com. https://orcid.org/0000-0002-1313-8231

Подметенный Александр Александрович, аспирант кафедры процессов и аппаратов химических технологий им. Н.И. Гельперина Института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86). E-mail: sansanych08-94@yandex.ru. https://orcid.org/0000-0001-7084-4661

About the authors:

Mikhail K. Zakharov, Dr. Sci. (Eng.), Professor, N.I. Gelperin Department of Processes and Apparatus of Chemical Technology, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (86, Vernadskogo pr., Moscow, 119571, Russia). E-mail: mkzakharov@gmail.com. https://orcid.org/0000-0002-8595-5679

Alexandr V. Egorov, Postgraduate Student, N.I. Gelperin Department of Processes and Apparatus of Chemical Technology, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (86, Vernadskogo pr., Moscow, 119571, Russia). E-mail: betakiller1576@gmail.com. https://orcid.org/0000-0002-1313-8231

Alexandr A. Podmetenny, Postgraduate Student, N.I. Gelperin Department of Processes and apparatus of chemical technology, M. V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (86, Vernadskogo pr., Moscow, 119571, Russia). E-mail: sansanych08-94@yandex.ru. https://orcid.org/0000-0001-7084-4661

Поступила: 10.04.2020; получена после доработки: 19.12.2020; принята к опубликованию: 01.02.2021. The article was submitted: April 10, 2020; approved after reviewing: December 19, 2020; accepted for publication: February 01, 2021.

ХИМИЯ И ТЕХНОЛОГИЯ ОРГАНИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ CHEMISTRY AND TECHNOLOGY OF ORGANIC SUBSTANCES

ISSN 2410-6593 (Print), ISSN 2686-7575 (Online) https://doi.org/10.32362/2410-6593-2021-16-1-16-25 УДК 547.26.245

(cc) BY

НАУЧНАЯ СТАТЬЯ

Новые поликарбонатсилоксаны на основе силоксан-*N*-фталимидинов

Д.О. Анашкин¹, И.М. Райгородский^{1,@}, А.Д. Кирилин¹, П.А. Стороженко²

¹МИРЭА – Российский технологический университет (Институт тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова), Москва, 119571 Россия ²Государственный научно-исследовательский институт химии и технологии элементоорганических соединений, Москва, 111123 Россия [®]Автор для переписки, e-mail: imraygor@rambler.ru

Аннотация

Цели. Полимерные карбонатсилоксаны, содержащие в обрамлении цепи силоксан-N-фталимидиновую группировку, являются новыми синтетическими гребнеобразными системами макромолекул. Цель работы – изучить возможность их применения в виде пленочных материалов для термостойких высокоэффективных газопроницаемых мембран.

Методы. Гребнеобразные поликарбонатсилоксаны класса силоксан-содержащих полиэфиров были получены различными поликонденсационными методами: полимераналогичным превращением поликарбонат-аллил-N-фталимидинов их реакцией в растворе с алкилгидридсилоксанами; поликонденсацией N-(3-(пентаметилдисилокси)-пропил)-3,3бис-(4'-окси-фенил)фталимидина с бис-хлорформиатом дифенилолпропана в растворе, используя триэтиламин в качестве акцептора соляной кислоты или межфазной поликонденсацией указанных реагентов в системе метиленхлорид-водная щелочь. Структуры полученных исходных и полимерных соединений были подтверждены спектроскопией ядерного магнитного резонанса ¹Н и элементным анализом. Свойством всех синтезированных гребнеобразных сополимеров является их хорошая растворимость в ряде доступных растворителях и пленкообразование.

Результаты. Показано, что новые гребнеобразные поликарбонатсилоксаны обладают высокой термической устойчивостью. По данным термогравиметрического анализа введение в сополимер до 20 масс. % силоксановых звеньев позволяет повысить термостойкость поликарбонатсилоксанов на 25 °C. При этом, температура стеклования их достигает 160 °C. Сополимеры поликарбонатсилоксанов в виде пленок обладают высокой прочностью на разрыв выше 50 МПа и модулем упругости до 2000 МПа. Коэффициенты проницаемости газов через сополимер поликарбонатсилоксанов в виде пленки по ряду газов превосходят проницаемость для промышленного поликарбоната из дифенилолпропана и фторсодержащего силоксанового поликарбоната.

© Анашкин Д.О., Райгородский И.М., Кирилин А.Д., Стороженко П.А., 2021

Выводы. Достигнутые результаты свидетельствуют о возможности создания новых полимерных гребнеобразных силоксановых систем с варьируемой структурой, которая способствует для них получению заданных свойств. В сочетании с высокой селективностью разделения газов это позволяет использовать новые гребнеобразные поликарбонатсилоксаны в качестве пленочных мембранных материалов с повышенным интервалом рабочих температур.

Ключевые слова: поликарбонатсилоксаны, гребнеобразные полимеры, поликонденсация, механические и термические свойства, газопроницаемость

Для цитирования: Анашкин Д.О., Райгородский И.М., Кирилин А.Д., Стороженко П.А. Новые поликарбонатсилоксаны на основе силоксан-*N*-фталимидинов. *Тонкие химические технологии*. 2021;16(1):16–25. https://doi.org/10.32362/2410-6593-2021-16-1-16-25

RESEARCH ARTICLE

New polycarbonate siloxanes based on siloxane-*N*-phthalimidines

Dmitrii O. Anashkin¹, Igor M. Raigorodskii^{1,@}, Aleksei D. Kirilin¹, Pavel A. Storozhenko²

¹MIREA – Russian Technological University (M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies), Moscow, 119571 Russia ²State Research Institute for Chemistry and Technology of Organoelement Compounds, Moscow, 105118 Russia [®]Corresponding author, e-mail: imraygor@rambler.ru

Abstract

Objectives. Polymeric carbonate siloxanes containing a siloxane-N-phthalimidine group in the chain frame are new synthetic comb-like macromolecule systems. This work aims to study the possibility of applying them in the form of film materials for heat-resistant, high-performance gas-permeable membranes.

Methods. Comb-like polycarbonate siloxanes of the siloxane-containing polyether class were obtained using various polycondensation methods, i.e., by the polymer-analogous transformation of polycarbonate-allyl-N-phthalimidines, using their reaction in an alkyl hydride siloxane solution; polycondensation of N-(3-(pentamethyldisiloxane)-propyl)-3,3-bis-(4'-hydroxyphenyl)-phthalimidine with diphenylolpropane bis-chloroformate in a solution using triethylamine as an acceptor of hydrochloric acid; interphase polycondensation of the above reagents in a dichloromethane aqueous alkali system. The structures of the obtained initial and polymeric compounds were confirmed by proton nuclear magnetic resonance spectroscopy and elemental analysis. All of the synthesized comb-like copolymers had good solubility in several available solvents and film formations.

Results. The new comb-like polycarbonate siloxanes had high thermal stability. According to thermogravimetric analysis, the introduction of up to 20 wt % siloxane units makes it possible to increase the heat resistance of polycarbonate siloxanes by 25 °C. Concurrently, their glass-transition temperature reaches 160 °C. Copolymers of polycarbonate siloxanes in the form of films have a high tensile strength above 50 MPa and an elastic modulus of up to 2000 MPa. The permeability coefficients of gases through a copolymer of polycarbonate siloxanes in the form of a film for several gases surpass the permeability of industrial polycarbonate from diphenylolpropane and fluorine-containing siloxane polycarbonate.

Conclusions. The results achieved indicate the possibility of creating new polymeric combshaped siloxane systems with a variable structure that can contribute to obtaining the properties desired from them. Combined with high selectivity gas separation, this makes it possible to use such comb-shaped polycarbonate siloxanes as film membrane materials with an increased operating temperature range. *Keywords:* polycarbonate siloxanes, comb-like polymers, polycondensation, mechanical and thermal properties, gas permeability

For citation: Anashkin D.O., Raigorodskii I.M., Kirilin A.D., Storozhenko P.A. New polycarbonate siloxanes based on siloxane-*N*-phthalimidines. *Tonk. Khim. Tekhnol. = Fine Chem. Technol.* 2021;16(1):16–25 (Russ., Eng.). https://doi.org/10.32362/2410-6593-2021-16-1-16-25

введение

В настоящее время среди кремнийорганических сополимеров [1–4] поликарбонат-силоксаны (PCS) являются хорошо изученными и наиболее значимыми для практических целей линейными полимерами поликонденсационного типа, которых отличает высокая термическая устойчивость, хорошие механические свойства и высокая газопроницаемость¹. При этом, возможность улучшения эксплуатационных свойств PCS для использования их в качестве мембранных материалов может возникнуть при изменении не только состава, но и их молекулярной структуры при переходе от линейных сополимеров типа –(A–B)_n– к гребнеобразным структурам –[A(B)]_n– типа.

Такой структурный подход при создании высокоэффективных газопроницаемых мембран был реализован на примере гребнеобразных полистиролсилоксанов [5, 6]. Авторами было установлено, что нахождение силоксановых группировок в подвесках полистирола изменяет избирательность по проницаемости таких полимеров для пары газов O_2/N_2 в широких пределах от 2.7 до 4.0. В связи с этим был сделан вывод об определяющей роли структурно-химических факторов боковых силоксановых ответвлений, влияющих на упаковку и подвижность полимерных цепей в диффузионных процессах.

На сегодняшнее время не имеется публикаций, относящихся к полиэфир-полисилоксанам с гребне-

образным типом структур. Для получения поликонденсационным методом гребнеобразных полиэфиров, а также PCS в качестве исходных мономеров, подходящими, на наш взгляд, являются кремнийорганические фенолы на основе производного фенолфталеина с привитой силоксановой группой [7, 8].

При синтезе таких бис-фенолов было найдено [7], что взаимодействие фенолфталеина с γ-аминопропилорганосилоксаном протекает по классической реакции получения силоксансодержащих имидинбисфенолов (схема 1).

Однако по данным газожидкостной хроматографии и препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии эта реакция приводит к целой гамме различных продуктов (схема 2).

Синтез, исключающий перегруппировку Si–O–Si связи и приводящий только к бис-фенолам с привитой силоксанфталимидиновой группой, был осуществлен по схеме 3 из *N*-аллил-3,3-бис-(4'-гидроксифенил) фталимидина и моногидридсилоксанов [9].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе использовали *N*-аллил-3,3-бис-(4'-гидроксифенил)-фталимидин, который получали по методике, разработанной С.Н. Салазкиным². Химическая чистота *N*-аллилфталимидина после перекристаллизации ($T_{nn} = 264-265$ °C), оцененная по методу ядерного магнитного резонанса (ЯМР) ¹Н, составляла более 98 масс. %. Моногидридсиланы:



Схема 1. Реакция взаимодействия фенолфталеина с γ-аминопропилорганосилоксаном. **Scheme 1.** Reaction of phenolphthalein with γ-aminopropylorganosiloxane.

¹ Райгородский И.М., Кирилин А.Д. Полиоргано-полисилоксановые сополимеры. М.: МИРЭА-РТУ; 2018, 192 с. [Raigorodskii I.M., Kirilin A.D. Poliorgano-polisiloksanovye sopolimery (Polyorgano-Polysiloxanes Copolymers). Moscow: MIREA RTU; 2018. 192 р.]

² Салазкин С.Н. Исследование в области полиарилатов фенолфталеина и его производных. Дисс. Канд. Хим. Наук. М. 1965. 146 с. [Salazkin S.N. Research in the field of phenolphthalein polyarylates and its derivatives. Cand. Sci. Thesis, Moscow, 1965. 146 p.]



Схема 2. Продукты реакции взаимодействия фенолфталеина с γ-аминопропилорганосилоксаном. **Scheme 2.** Products of phenolphthalein interaction with γ-aminopropylorganosiloxane.



Схема 3. Реакция, исключающая перегруппировку Si–O–Si связи и приводящая только к бис-фенолам с привитой силоксанфталимидиновой группой. Scheme 3. Reaction excluding the rearrangement of the Si–O–Si bond and creating only bis-phenols with a grafted siloxane phthalimidine group.

гидрид-пентаметилдисилоксан и гидридгептаметилтрисилоксан (98%, Пента, Россия); метиленхлорид, диоксан, изопропиловый спирт, гексан, триэтиламин (ТЭА), NaOH (Химмед, Россия). ЯМР ¹Н спектры продуктов были записаны на ЯМР спектрометре Bruker AT 360 MHz (Bruker, Германия). В качестве растворителей использовались дейтерохлороформ, дейтеродиметилсульфоксид (дейтеро-ДМСО), дейтероацетон (АСТРАХИМ, Россия). Бис-хлорформиат дифенилолпропана (БХФД) получили прикапыванием к раствору дифенилолпропана (ВитаХим, Россия) в метиленхлориде с ТЭА жидкого фосгена (Корунд, Россия) в метиленхлориде. После перекристаллизации БХФД из гексана $T_{n\pi} = 92-94$ °C. Определение содержания хлорформиатных групп в БХФД (раствор в диоксане) после разрушения этих групп 5%-ным раствором NaOH осуществляли потенциометрическим титрованием.

Ниже описано получение соединений V и VI по схеме 3, выбранных нами для дальнейших синтезов PCS сополимеров.

Синтез *N*-[3-(1,1,3,3,3-пентаметилдисилоксан) пропил]фталимидина фенолфталеина структурной формулы V. В реакционную колбу загружали 7.148 г (0.02 моль) *N*-аллилфталимидина фенолфталеина, 3.264 (0.022 моль) 1,1,3,3,3-пентаметилдисилоксана, 20 мл диоксана, 1.3 мг катализатора Карстеда (Bayer, Германия). Реакционную массу перемешивали при температуре 70 °С в течение 4 ч. Ход реакции контролировали методом Чугаева-Церевитинова [10]. Растворитель и избыток гидридсилоксана отгоняли на роторном испарителе при температуре 90 °С и давлении 2 мм рт. ст. Получали 9.6 г фенолорганосилоксана V с выходом 95 масс. %. Продукт реакции – белое порошкообразное вещество, растворимое в ацетоне, ДМСО, диоксане, этиловом спирте. Строение и состав соединения V подтверждены и охарактеризованы методами ЯМР-спектроскопии в дейтероацетоне и элементного анализа. Сигналы протонов на ЯМР спектре соединения V в дейтероацетоне следующие: Н1: 7.03–7.06; Н2: 6.79–6.82; Н3: 7.70–7.72; H4: 7.48–7.52; H5: 7.40–7.44; H6: 7.36–7.38; H7: 3.33–3.38; H8: 0.92; H9: 0.26; H10: -0.12; H11: -0.01; H12: 8.45. Состав соединения V в масс. %, вычислено/найдено: C 66.49/66.30; H 6.98/6.90; N 2.77/2.90; Si 11.11/11.30.

Синтез *N*-[3-(1,1,1,3,5,5,5-гептаметилтрисилоксан)пропил]фталимидина фенолфталеина структурной формулы VI произведен аналогично. Из 7.148 г (0.02 моль) *N*-аллилфталимидина фенолфталеина, 4.851 (0.022 моль) 1,1,1,3,5,5,5-гептаметилтрисилоксана получали 12.45 г бисфенолсилоксана VI с выходом 94 масс. %. Продукт реакции – белое порошкообразное вещество, растворимое в ацетоне, ДМСО, диоксане, этаноле, метиленхлориде и хлороформе. Строение и состав соединения VI подтверждены и охарактеризованы методами ЯМР-спектроскопии в дейтеро-ДМСО и элементного анализа. Сигналы протонов на ЯМР спектре соединения VI в дейтеро-ДМСО следующие: H1: 6.94–6.96; H2: 6.72–6.74; H3: 7.68–7.70; H4: 7.48–7.53; H5: 7.40–7.44; H6: 7.34–7.37; H7: 3.26–3.29; H8: 0.88; H9: 0.15; H10: –0.01; H11: –0.18; H12: 9.53. Состав соединения **VI** в масс. %, вычислено/найдено: С 62.13/62.20; H 7.13/7.24; N 2.42/2.35; Si 14.53/14.45.

Синтез поликарбоната (РС-F) на основе N-аллил-3,3-бис-(4'-гидроксифенил)фталимидина и БХФД осуществляли межфазной поликонденсацией (схема 4). 7.14 г (0.02 моль) *N*-аллил-3,3-бис-(4'гидроксифенил)фталимидина и 0.88 г (0.022 моль) NaOH растворяли в 100 мл воды. 7.41 г (0.021 моль) БХФД растворяли в 100 мл метиленхлорида. Данные растворы и 0.1 мл триэтиламин в качестве катализатора загружали в четырехгорлую колбу, снабженную обратным холодильником, термометром, мешалкой. Реакцию проводили при температуре 5-10 °С. Ход реакции контролировали по исчезновению хлорформиатных групп (аналитическая проба на фосген). Далее реакционную смесь подкисляли до слабокислой реакции, промывали водой, осаждали в 300 мл изопропилового спирта. Полимер сушили при 120 °С 5 ч. В результате было получено 12.3 г РС-F.

Синтез поликарбонатсилоксана (PC-SC-I) по схеме 5 осуществляли реакцией полимераналогичного превращения полимера PC-F (схема 4). В четырехгорлую колбу, снабженную обратным холодильником, термометром и мешалкой, загружали 7.6 г PC-F, растворенного в 60 г диоксана, 0.3 мг платинового катализатора Карстеда, добавляли по каплям 2.65 г 1,1,1,3,5,5,5-гептаметилтрисилоксана, растворенного в 10 г диоксана. Реакцию вели при температуре 90 °C. Ход реакции контролировали методом Чугаева-Церевитинова. По окончании реакции растворитель



Схема 4. Синтез поликарбоната (PC-F). **Scheme 4.** Synthesis of polycarbonate (PC-F).



Схема 5. Синтез поликарбонатсилоксана (PC-SC-I). **Scheme 5.** Synthesis of siloxane polycarbonate (PC-SC-I).

и не вступивший в реакцию гидрид отгоняли на роторном испарителе. Полимер сушили при 120 °C 5 часов. В результате получили 9.9 г сополимера PC-SC-I.

По данным ЯМР Н¹ соотношение интегральных интенсивностей сигнала протона фталимидинового кольца в области 7.89 м.д. к протонам –Si(CH₃)₃ равно 1 : 13.5, а к протонам аллильного фрагмента 4.05–5.20 равно 1 : 0.68. Таким образом, конверсия при гидросилилировании составляла ~75%.

Синтез поликарбонатсилоксана (PC-SC-II) по схеме 6 (вариант 2) осуществляли из N-(3-(пентаметилдисилокси)пропил)-3,3-бис-(4'-оксифенил)фталимидина и БХФД в растворе, используя триэтиламин в качестве акцептора соляной кислоты. В четырехгорлую колбу загружали 5.8 г (0.01 моль) N-(3-(пентаметилдисилокси)пропил)-3,3-бис-(4'оксифенил)-фталимидина, 50 мл метиленхлорида и 2.12 г (0.021 моль) триэтиламина. К смеси добавляли по каплям 3.53 г (0.01 моль) БХФД растворенного в 50 мл метиленхлорида. Реакцию проводили при температуре 10 °C до исчезновения аналитической реакции на хлорформиатные группы. Реакционную смесь промывали слабым раствором соляной кислоты и далее водой до нейтральной реакции. Продукт осаждали в 300 мл изопропилового спирта, сушили при 120 °C 5 ч. В результате было получено 9.3 г сополимера.

Синтез поликарбонатсилоксана (PC-SC-III) по схеме 6 (вариант 3) из *N*-(3-(пентаметилдисилокси)пропил)-3,3-бис-(4'-оксифенил)фталимидина и БХФД проводили межфазной поликонденсацией. В щелочном растворе 1 г (0.025 моль) NaOH на 100 мл воды растворяли 5.8 г (0.01 моль) N-(3-(пентаметилдисилокси)пропил)-3,3-бис-(4'-оксифенил)фталимидина. В 100 мл CH₂Cl₂ растворяли 3.7 г (0.0105 моль) БХФД. В качестве катализатора использовали 0.1 г триэтиламина. Реакцию проводили при температуре 10 °С до исчезновения аналитической реакции на хлорформиатные группы. Реакционную смесь промывали слабым раствором соляной кислоты и далее водой до нейтральной реакции. Продукт осаждали в 300 мл изопропилового спирта, сушили при 120 °С 5 ч. Получали 9.5 г сополимера.

На рис. 1 представлены спектры ЯМР для PC-F и PC-SC-II полимеров. Пики 1.67 м.д. соответствуют CH₃ группам в пропане, пики 4.1, 4.73 и 5.18 относятся к аллильному фрагменту, сигналы в области 7.48 и 7.89 к протонам фталимидинового кольца, сигналы 7.14–7.3 к –CH= фенольных фрагментов. Пик –0.16 относится к ≡Si–CH₂, а 0.01 к –Si(CH₂)₂.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Синтезированные сополимеры PCS представляют собой белые порошкообразные вещества, хорошо растворимые в метиленхлориде, хлороформе, диоксане, тетрагидрофуране и ДМСО. Свойства PCS с боковыми подвесками силоксановых фрагментов представлены в табл. 1.

Из таблицы следует, что по реакции межфазной поликонденсации продукта V с БХФД (схема 6, вариант 3) возможно получать сополимеры с максимальной



Схема 6. Синтез поликарбонатсилоксана (PC-SC-II) (вариант 2) и поликарбонатсилоксана (PC-SC-III) (вариант 3). Scheme 6. Synthesis of siloxane polycarbonate (PC-SC-III) (option 2) and siloxane polycarbonate (PC-SC-III) (option 3).



Рис. 1. ¹Н ЯМР-спектр сополимеров РС-F и PC-SC-II. **Fig. 1.** ¹Н NMR spectra of copolymers PC-F and PC-SC-II.

вязкостью (молярной массой). У сополимеров PCS I–III, содержащих 20–23 масс. % диметилсилоксановых звеньев, температура стеклования T_{glass} ниже на 13 °C, чем у сополимера PC-F без них. При этом сополимеры PCS в виде пленок, полученных из 1%-ных растворов в метиленхлориде и высушенных на воздухе при 20–60 °C в течении 6 ч, обладают высокой прочностью на разрыв выше 50 МПа и модулем упругости до 2000 МПа. Кроме того, наличие в сополимерах PCS диметилсилоксановых подвесок повышает эластичность пленок в 1.5 раза.

Одной из возможных областей применения синтезированных новых PCS сополимеров может являться мембранная технология. В связи с этим, в ходе исследования необходимо было оценить диффузионные свойства PCS, учитывая и тот факт, что PCS сополимеры имеют высокую температуру стеклования, термическую устойчивость и хорошие механические свойства. Данные по коэффициентам проницаемости газов через сополимер PC-SC-I в виде пленки по N₂, O₂, CO₂, He, H₂, CH₄ представлены в табл. 2 в сравнении с коэффициентами проницаемости для

Шифр полимера Polymer cipher	η _{отн} ,	Содержание SiO групп,		<i>T</i> , ℃	Механические свойства пленок 40 мкм Mechanical properties of 40-µm films				
	при 20 °C η _{rel} , at 20 °C	масс. % SiO groups' content, wt %	T _{glass} , ℃		$E_{_{ m ynp}},$ Мпа $E_{_{ m el}},$ МРа	σ, Мпа σ, МРа	е _{отн} , % е _{геl} , %		
PC-F	0.9	_	175	335	2450	62.8	5.5		
PC-SC-I	0.6	20	162	360	1920	58.6	9.0		
PC-SC-II	0.4	23	160	355	—	—	_		
PC-SC-III	1.3	23	163	358	2000	50	8.0		

Таблица 1. Физико-химические свойства PC-F и PCS Table 1. Physicochemical properties of PC-F and PCS

Примечание: $\eta_{\text{отн}}$ – вязкость относительная, T_{glass} – температура стеклования, $E_{\text{упр}}$ – модуль упругости, σ – прочность на разрыв, $\varepsilon_{\text{отн}}$ – относительное удлинение при комнатной температуре 20–25 °C.

Note: η_{rel} – relative viscosity; T_{glass} – glass-transition temperature; E_{el} – elastic modulus; σ – tensile strength; ε_{rel} – elongation at room temperature, 20–25°C.

Таблица 2. Проницаемо	сть и селектив	ность PC-SC-I і	в сравнении с	РС и PCS-Ft-11
Table 2. Permeability	and selectivity	y of PC-SC-I con	npared with P	C and PCS-Ft-11

Шифр образца	Коэффициент проницаемости, баррер Permeability coefficient, barrier							Селективность газоразделения Selectivity of gas separation			
Sample cipner	N ₂	02	CO ₂	Не	H ₂	CH ₄	O ₂ /N ₂	CO_2/O_2	CO ₂ /N ₂	H ₂ /CH ₄	
PC	0.29	1.48	6.0	—	_	_	5.1	4.1	20.7	—	
PCS-Ft-11	0.55	2.66	15.53	18.3	16.6	0.87	4,.9	5.8	28.2	18.4	
PC-SC-I	0.92	3.92	23.5	24.7	27.1	1.4	4.,3	6.0	25.5	19.4	

Примечание: PCS-Ft-11 – фторсодержащий силоксановый поликарбонат.

Note: PCS-Ft-11 – fluorine-containing siloxane polycarbonate.

промышленного поликарбоната из дифенилолпропана (PC) и фторсодержащего силоксанового поликарбоната (PCS-Ft) [1].

Из таблицы видно, что наличие в сополимере PC-SC-I 20 масс. % силоксановых фрагментов позволяет получить трех-четырехкратный рост проницаемости по большинству исследуемых газов без значительного падения селективностей их разделения. В сравнении с линейным сополимером, содержащим 30 масс. % фторсилоксанового блока, удается повысить проницаемость до полутора раз.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основе мономерного *N*-фталимидина, содержащего силоксизвенья, тремя поликонденсационными методами синтезированы новые гребнеобразные поликарбонатсилоксаны. Показано, что они обладают высокой термостойкостью, прочностными свойствами, газопроницаемостью и селективностью, превышающую данные показатели линейных сополимеров указанного класса. Таким образом, полученные результаты по синтезу новых гребнеобразных по структуре PCS в сочетании с высокой селективностью разделения газов, создает возможность использования их в качестве пленочных мембранных материалов с повышенным интервалом рабочих температур.

Финансовая поддержка

Данная работа не имела какой-либо финансовой поддержки от сторонних организаций.

Financial support

This study did not have any financial support from outside organizations.

Вклад авторов

Д.О. Анашкин – консультация по вопросам планирования, методологии и реализации исследования;

И.М. Райгородский – анализ литературы, написание статьи, формализация списка литературы;

А.Д. Кирилин – консультация по вопросам химии кремнийорганических соединений и проведения отдельных этапов исследования;

П.А. Стороженко – идея и разработка исследования, консультация по вопросам проведения всех этапов исследования.

Authors' contribution

D.O. Anashkin – consultation on the planning, methodology and implementation of the study;

I.M. Raigorodskii – analysis and selection of publications, writing the text of the article, formalization of the list of references;

A.D. *Kirilin* – consultation on chemistry of organosilicon compounds and individual stages of research;

P.A. Storozhenko – idea and design of the study, consulting on all stages of research.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. The authors declare no conflicts of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кирилин А.Д., Белова Л.О., Кирилина Н.И., Петроградский А.В., Шембель Н.Л. Особенности взаимодействия изоцианатов с производными гидразина. *Тонкие химические технологии*. 2018;13(4):39–49. https://doi. org/10.32362/2410-6593-2018-13-4-39-49

2. Ношей А., Мак-Грат Дж. *Блок-сополимеры*. Пер с англ. М.: Мир; 1980. 487 с.

3. Сергеев В.А., Шитиков В.К., Аббасов Г.У. Кремнийорганические соединения с реакционноспособными гидроксифенильными группировками и полимеры на их основе. *Высокомолекулярные соединения. Серия А.* 1987;29(11):2441–2455.

4. Lim S.-C., Kim S.-W., Jung M.-H., Cho M.-K. Complete NMR spectral assignments of siloxanol based copolycarbonate including the configurational copolymer structure and the determination of each monomer conversion. *J. Mol. Struct.* 2008;886(1):166–174. https://doi.org/10.1016/j. molstruc.2007.11.012

5. Kawakami Y., Kamiya H., Toda H., Yamashita Y. The role of *p*-oligosiloxane substituens of polystyrene in selective oxygen permeation through the polymer film. *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* 1987;25(12):3191–3197. https://doi. org/10.1002/pola.1987.080251202

6. Kawakami Y., Yamashita Y. Molecular design of polymeric systems for oxygen permeaselective membrane materials. *Mem. Fac. Eng. Nagoya Univ.* 1987;39(1):62–91.

7. Анашкин Д.О., Райгородский И.М., Копылов В.М. Исследование взаимодействия γ-(аминопропил)силоксанов с фенолфталеином при синтезе новых силоксансодержащих фенолов. *Журн. прикладной химии.* 2014;87(2):227–233.

8. Анашкин Д.О., Райгородский И.М., Копылов В.М. Полиорганоэфир-полисилоксаны. *Пластические массы*. 2012;12:24–35.

9. Райгородский И.М., Анашкин Д.О., Копылов В.М., Ковязин В.А. Фенолорганосилоксаны и способ их получения: пат. РФ 2 487 901. Заявка № 2012129698/04; заявл. 16.07.2012; опубл. 20.07.2013.

10. Zerewitinoff Th. Quantitative Bestimmung des aktiven Wasserstoffs in organischen Verbindungen. *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft.* 1908;41:2233–2243. https://doi.org/10.1002/cber.190804102126

REFERENCES

1. Kirilin A.D., Belova L.O., Kirilina N.I., Petrogradsky A.V., Shembel N.L. Peculiarities of isocyanates interaction with hydrazine derivatives. *Tonk. Khim. Tekhnol.* = *Fine Chem. Technol.* 2018;13(4):39–49 (in Russ.). https://doi. org/10.32362/2410-6593-2018-13-4-39-49

2. Noshay A., McGrath J.E. *Block copolymers*. New York: Academic Press; 1977. 516 p.

3. Sergeev V.A., Shitikov V.K., Abbasov G.U. Organosilicon compounds having reactive hydroxyphenyl groups and polymers synthesized from them. *Reviews. Polymer Science USSR*. 1987;29(11):2689–2708. https://doi. org/10.1016/0032-3950(87)90249-8

[Sergeev V.A., Shitikov V.K., Abbasov G.U. Organosilicon compounds having reactive hydroxyphenyl groups and polymers synthesized from them. Reviews. *Vysokomolekul. Soed. Ser. A.* 1987;29(11):2441–2455 (in Russ.).]

4. Lim S.-C., Kim S.-W., Jung M.-H., Cho M.-K. Complete NMR spectral assignments of siloxanol based copolycarbonate including the configurational copolymer structure and the determination of each monomer conversion. *J. Mol. Struct.* 2008;886(1):166–174. https://doi.org/10.1016/j. molstruc.2007.11.012

5. Kawakami Y., Kamiya H., Toda H., Yamashita Y. The role of *p*-oligosiloxane substituens of polystyrene in selective oxygen permeation through the polymer film. *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* 1987;25(12):3191–3197. https://doi. org/10.1002/pola.1987.080251202

6. Kawakami Y., Yamashita Y. Molecular design of polymeric systems for oxygen permeaselective membrane materials. *Mem. Fac. Eng. Nagoya Univ.* 1987;39(1):62–91.

7. Anashkin D.O., Raigorodskii I.M., Kopylov V.M. Reaction of γ-(aminopropyl)siloxanes with phenolphthalein as a route of new siloxane-containing phenols. *Russ. J. Appl. Chem.* 2014;87(2):207–213. https://doi.org/10.1134/ S1070427214020141

[Anashkin D.O., Raigorodskii I.M., Kopylov V.M., Kovyazin V.A., Boev V.V., Sokolik V.N. Reaction of γ -(aminopropyl)siloxanes with phenolphthalein as a route of new siloxane-containing phenols. *Zhurn. prikl. khimii.* 2014;87(2):227–233 (in Russ.).]

8. Anashkin D.O., Raigorodskii I.M., Kopylov V.M. Polyorganoester polysiloxanes. *Plasticheskie massy.* 2012;12:24–35 (in Russ.).

9. Raigorodskii I.M., Anashkin D.O., Kopylov V.M., Kovjazin V.A. Phenol-organosiloxanes and method for production thereof: RF Patent RU2487901C1. 2013.

10. Zerewitinoff Th. Quantitative Bestimmung des aktiven Wasserstoffs in organischen Verbindungen. *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft*. 1908;41:2233–2243. https://doi.org/10.1002/cber.190804102126

Об авторах:

Анашкин Дмитрий Олегович, аспирант кафедры химии и технологии элементоорганических соединений Института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 78). E-mail: dianol86@yandex.ru. Scopus Author ID 55956747400.

Райгородский Игорь Михайлович, д.х.н., заведующий лабораторией кафедры химии и технологии элементоорганических соединений Института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 78). E-mail: imraygor@rambler.ru. Scopus Author ID 6602110677. **Кирилин Алексей Дмитриевич,** д.х.н., профессор, заведующий кафедрой химии и технологии элементоорганических соединений Института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 78). E-mail: kirilinada@rambler.ru. Scopus Author ID 6603604447, ResearcherID O-9744-215.

Стороженко Павел Аркадьевич, академик РАН, д.х.н., профессор, генеральный директор ГНЦ РФ АО «Государственный научно-исследовательский институт химии и технологии элементоорганических соединений» (111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 38). E-mail: bigpastor@mail.ru. Scopus Author ID 9633186700, ResearcherID D-4645-214.

About the authors:

Dmitrii O. Anashkin, Postgraduate Student, Andrianov Department of Chemistry and Technology of Organoelement Compounds, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (78, Vernadskogo pr., Moscow, 119571, Russia). E-mail: dianol86@yandex.ru. Scopus Author ID 55956747400.

Igor M. Raigorodskii, Dr. Sci. (Chem.), Professor, Head of the Laboratory at the Andrianov Department of Chemistry and Technology of Organoelement Compounds, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (78, Vernadskogo pr., Moscow, 119571, Russia). E-mail: imraygor@rambler.ru. Scopus Author ID 6602110677.

Aleksei D. Kirilin, Dr. Sci. (Chem.), Professor, Head of the Andrianov Department of Chemistry and Technology of Organoelement Compounds, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (78, Vernadskogo pr., Moscow, 119571, Russia). E-mail: kirilinada@rambler.ru. Scopus Author ID 6603604447, ResearcherID O-9744-215.

Pavel A. Storozhenko, Academician at the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Chem.), Professor, General Director of State Scientific Research Institute of Chemistry and Technology of Organoelement Compounds (38, Entuziastov shosse, Moscow, 111123, Russia). E-mail: bigpastor@mail.ru. Scopus Author ID 9633186700, ResearcherID D-4645-214.

Поступила: 31.08.2020; получена после доработки: 14.10.2020; принята к опубликованию: 17.01.2021. The article was submitted: August 31, 2020; approved after reviewing: October 14, 2020; accepted for publication: January 17, 2021.

ХИМИЯ И ТЕХНОЛОГИЯ ОРГАНИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ CHEMISTRY AND TECHNOLOGY OF ORGANIC SUBSTANCES

ISSN 2410-6593 (Print), ISSN 2686-7575 (Online) https://doi.org/10.32362/2410-6593-2020-16-1-26-35 УДК 547.568

(cc) BY

НАУЧНАЯ СТАТЬЯ

Синтез пара-трет-бутилкумола

Е.М. Яркина¹, Е.А. Курганова^{1,@}, А.С. Фролов¹, Г.Н. Кошель¹, Т.Н. Нестерова², В.А. Шакун², С.А. Спиридонов²

¹Ярославский государственный технический университет, Ярославль, 150023 Россия ²Самарский государственный технический университет, Самара, 443100 Россия [®]Автор для переписки, e-mail: kurganovaea@ystu.ru

Аннотация

Цели. В статье рассматривается возможность получения пара-трет-бутилкумола алкилированием кумола изобутиленом в присутствии таких катализаторов, как Amberlyst 36 Dry, KУ-2-8, хлористый алюминий, и трет-бутиловым спиртом в присутствии концентрированной серной кислоты.

Методы. Для определения качественного и количественного состава веществ и реакционных масс использованы следующие методы анализа: газожидкостная хроматография (на аппаратно-программном комплексе «Кристалл 2000М»), хроматомасс-спектрометрия (на приборе Agilent 6850, оснащенном капиллярной колонкой Agilent 19091S-433E (30 м × 250 мкм × 0.25 мкм) и спектроскопия ядерного магнитного резонанса (на приборе «Bruker DRX 400» с рабочими частотами 400 МГц).

Результаты. Установлено, что в процессе алкилирования кумола изобутиленом с использованием перечисленных катализаторов наряду с пара-трет-бутилкумолом образуется значительное количество мета-трет-бутилкумола. Также исследования показали, что применение катализаторов Amberlyst 36 Dry и KY-2-8 при алкилировании в замкнутой системе (автоклав) приводит к образованию олигомеров изобутилена, количество которых многократно преобладает над целевым продуктом реакции. В то же время установлено, что алкилирование кумола трет-бутиловым спиртом в присутствии концентрированной серной кислоты позволяет получать только один изомер – пара-трет-бутилкумол, что имеет важное практическое значение для дальнейшего получения пара-трет-бутилфенола с высокой степенью чистоты.

Выводы. Сернокислотное алкилирование кумола трет-бутиловым спиртом позволяет получить индивидуальный пара-изомер трет-бутилкумола с выходом 87–89% на загруженный трет-бутиловый спирт при конверсии кумола около 30%.

Ключевые слова: пара-трет-бутилкумол, изобутилен, трет-бутиловый спирт, алкилирование

Для цитирования: Яркина Е.М., Курганова Е.А., Фролов А.С., Кошель Г.Н., Нестерова Т.Н., Шакун В.А., Спиридонов С.А. Синтез *пара-трет*-бутилкумола. *Тонкие химические технологии*. 2020;16(1):26–35. https://doi. org/10.32362/2410-6593-2021-16-1-26-35

RESEARCH ARTICLE

Para-tert-butylcumene synthesis

Elizaveta M. Yarkina¹, Ekaterina A. Kurganova^{1,@}, Aleksandr S. Frolov¹, Georgiy N. Koshel¹, Tatyana N. Nesterova², Vladimir A. Shakun², Stanislav A. Spiridonov²

¹Yaroslavl State Technical University, Yaroslavl, 150023 Russia ²Samara State Technical University, Samara, 443100 Russia [@]Corresponding author, e-mail: kurganovaea@ystu.ru

Abstract

Objectives. This study describes a new approach to obtain para-tert-butylcumene by alkylation of cumene with isobutylene in the presence of catalysts, such as Amberlyst 36 Dry, KU-2-8, aluminum chloride, and tert-butyl alcohol and concentrated sulfuric acid.

Methods. To determine the qualitative and quantitative composition of the compounds and reaction masses, the following analysis methods were used: gas–liquid chromatography (on the Kristall 2000M hardware-software complex), chromatomass spectrometry on an Agilent 6850 instrument equipped with an Agilent 19091S-433E capillary column (30 m × 250 μ m × 0.25 μ m), and nuclear magnetic resonance spectroscopy (on a Bruker DRX 400 instrument with an operating frequency of 400 MHz).

Results. A significant quantity of meta-tert-butylcumene was obtained by the alkylation of cumene with isobutylene using several catalysts, along with para-tert-butylcumene. This study also showed that the use of the catalysts Amberlyst 36 Dry and KU-2-8 during alkylation in a closed system (autoclave) led to the formation of isobutylene oligomers, often in quantity greater than the target reaction product. Simultaneously, the alkylation of cumene with tert-butyl alcohol in the presence of concentrated sulfuric acid enabled the obtainment of only one isomer, para-tert-butylcumene, which is essential for the further production of high-purity para-tert-butyl phenol. **Conclusions.** Sulfuric acid alkylation of cumene with tert-butyl alcohol enabled the obtainment of an individual para-isomer of tert-butylcumene with a yield of 87–89% for the loaded tert-butyl-alcohol with a cumene conversion of ~30%.

Keywords: para-tert-butylcumene, isobutylene, tert-butyl alcohol, alkylation

For citation: Yarkina E.M., Kurganova E.A., Frolov A.S., Koshel G.N., Nesterova T.N., Shakun V.A., Spiridonov S.A. *Para-tert*-butylcumene synthesis. *Tonk. Khim. Tekhnol. = Fine Chem. Technol.* 2021;16(1):26–35 (Russ., Eng.). https://doi.org/10.32362/2410-6593-2021-16-1-26-35

введение

Алкил- и диалкилароматические углеводороды, содержащие в своей структуре изопропильный фрагмент, являются ценными продуктами нефтехимического синтеза. Окислительные превращения этих углеводородов лежат в основе синтеза разнообразных (алкил)фенолов [1–6], среди которых особый интерес представляет *паратрет*-бутилфенол. Сфера его применения постоянно расширяется, охватывая производство антиоксидантов, пестицидов, каучуков, лаков, красок и фармацевтических препаратов [8–13]. Наиболее перспективными направлениями использования *пара-трет*-бутилфенола являются производство фенольной смолы, применяемой в клееных изделиях из кожи, а также получение на его основе каликсаренов [14, 15].

В настоящее время в промышленности *пара*-*трет*-бутилфенол получают алкилированием фенола

изобутиленом в присутствии ионообменных смол или макропористых сульфокатионитов типа Amberlyst [16]. Главным недостатком этого метода является низкая (70–75%) селективность образования *пара-трет*-бутилфенола. При этом наряду с *пара-трет*-бутилфенолом образуются *орто-* и *мета-*изомеры, которые имеют близкие с ним температуры кипения, что существенно затрудняет выделение *пара-трет*-бутилфенола из реакционной смеси с достаточно высокой степенью чистоты.

Нами был предложен альтернативный метод синтеза *пара-трет*-бутилфенола, исключающий образование *орто-* и *мета*-изомеров *трет*-бутилфенола, базирующийся на селективном получении *пара-трет*-бутилкумола [17]. Последующее жидкофазное окисление *пара-трет*-бутилкумола до третичного гидропероксида, и затем его кислотное разложение приводит к получению *пара-трет*бутилфенола и ацетона (схема).



Схема. Метод получения *пара-трет*-бутилфенола. **Scheme.** Method for the obtainment of *para-tert*-butylphenol.

В настоящей статье рассматриваются вопросы, связанные с изучением ряда закономерностей синтеза *пара-трет*-бутилкумола алкилированием кумола изобутиленом и *трет*-бутиловым спиртом в присутствии различных катализаторов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе были использованы следующие реактивы: *трет*-бутиловый спирт (чда, ТУ 2632-127-44493179-08) производства *ЭКОС-1* (Россия), серная кислота (хч, ГОСТ 4204-77) производства *Сигма Тек* (Россия), кумол 99.9% extra pure производства *Асгоs Organics* (США). Изобутилен (99.95% (масс), марка «А»), сульфокатиониты КУ-2-8 и Amberlyst 36 Dry, катализатор AlCl₃ (99.0% (масс)) предоставлены *АО «ННК»* (Россия).

Основным методом анализа реакционных смесей являлась газо-жидкостная хроматография. Хроматографический анализ выполнен на приборе «Кристалл 2000М» (Хроматэк, Россия) с аппаратно-программным комплексом «Хроматек-Аналитик», оснащенном пламенно-ионизационным детектором, делителем потока газа-носителя и кварцевой капиллярной колонкой (60 м × 250 мкм × 0.25 мкм) с привитой неподвижной фазой SE-30. В качестве газа-носителя использовали гелий. Давление газаносителя на входе в колонку – 3 атм, стабильность давления обеспечивалась двойным редуцированием. Температурный профиль следующий: изотерма 333 К - 10 мин, подъем температуры 20 К/мин, изотерма 413 К – 40 мин. Температура испарителя – 230 °С, детектора - 260 °С.

Идентификация компонентов реакционных смесей алкилирования производилась методом газовой хроматографии, совмещенной с масс-спектрометрией (ГХ-МС). ГХ-МС-анализ был выполнен на газовом хроматографе Agilent 6850 (*Agilent*, США), оснащенном капиллярной колонкой Agilent 19091S-433E (30 м × 250 мкм × 0.25 мкм) с неподвижной фазой HP-5MS (5% дифенилполисилоксана + 95% диметилполисилоксана) и масс-селективным детектором Agilent 5975C VL MSD при ионизирующем напряжении 70 eV. Идентификацию продуктов реакции проводили по масс-спектрам соединений с использованием правил и подходов, описанных Лебедевым [18], а также данных библиотеки NIST2017 [19].

Спектры ядерного магнитного резонанса (ЯМР) записаны с использованием ЯМР-спектрометра Bruker DRX 400 (*Bruker*, США) с частотой 400 МГц). В качестве растворителя использована смесь ДМСО-*d*₆-CCl₄. В качестве внутреннего стандарта использовался тетраметилсилан.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Получение пара-трет-бутилкумола

Способ 1. Алкилирование кумола *трет*-бутиловым спиртом в присутствии концентрированной серной кислоты

Алкилирование проводили в круглодонной трехгорлой колбе, снабженной мешалкой, термометром и погруженной в водяную баню. К загруженному углеводороду медленно приливали рассчитанное количество концентрированной серной кислоты, затем с помощью делительной воронки добавляли по каплям трет-бутиловый спирт при заданной температуре и непрерывном перемешивании (скорость вращения мешалки 250 об/мин). По окончании реакции реакционную массу переносили в делительную воронку и отделяли сернокислотный слой от углеводородного, последний промывали дистиллированной водой до нейтральной среды и сушили над хлористым кальцием. Полученный алкилат анализировали на газо-жидкостном хроматографе «Кристалл 2000М» и подвергали ректификации под вакуумом.

Синтезированный *пара-трет*-бутилкумол имел следующие константы: $T_{\text{кип}} = 217 \text{ °C}$ [19]. Спектр ЯМР ¹H (δ , м.д., J, Γ ц): 7.28 д (2H (аром.), H-2, H-6, 3J = 8.1), 7.14 д (2H (аром.), H-3, H-5, 3J = 8.1), 2.8–2.9 септет (1H, CH (изопропил), 3J = 6.8); 1.25 с (9H, C(CH₂)₂), 1.18 д (6H, 2CH, (изопропил), 3J = 6.8).

Способ 2. Алкилирование кумола изобутиленом

Первый метод – жидкофазное алкилирование в реакторе закрытого типа (автоклав) с использованием в качестве катализатора сульфокатионитов двух марок – KУ-2-8 и Amberlyst 36 Dry (A36Dry). По данному методу алкилирование производилось в реакторах собственного изготовления (стеклодувная мастерская СамГТУ) типа «стеклянная ампула с завинчивающейся крышкой». Схема приведена ниже (рис. 1). Герметичные цилиндрические реакторы периодического действия из молибденового стекла объемом 4–5 мл и внутренним диаметром 6 мм, толщина стенки 2 мм.



Рис. 1. Реактор алкилирования:
1 – реактор из молибденового стекла,
2 – металлическая втулка, 3 – накидная гайка,
4 – медное кольцо, 5 – прокладка.
Fig. 1. Alkylation reactor:
(1) molybdenum glass reactor, (2) metal bearing,
(3) swivel nut, (4) copper ring, (5) gasket seal.

Второй метод – газофазное алкилирование в трубчатом реакторе проточного типа собственной сборки, изготовленном в стеклодувной мастерской СамГТУ (рис. 2). Сверху реактора производилась подача кумола ($v_{of} = 5$ мл/мин) из градуированной делительной воронки, а снизу из газового баллона через реометр и калиброванный капилляр подавали изобутилен ($v_{of} = 120$ мл/мин). В нижней части реактора также была предусмотрена емкость для сбора продукта алкилирования. Процесс осуществлялся при атмосферном давлении, непрореагировавший изобутилен удалялся через установленный в верхней части реактора обратный холодильник. Объем реакционной зоны, заполненной катализатором A36Dry, составлял 5 см³.

Третий метод – жидкофазное алкилирование кумола изобутиленом в присутствии хлористого алюминия в реакторе с мешалкой и с рубашкой для теплоносителя, изготовленном в стеклодувной мастерской СамГТУ (рис. 3). Процесс осуществлялся при атмосферном давлении. Непрореагировавший изобутилен удалялся через установленный в верхней части реактора обратный холодильник.



Рис. 2. Схема трубчатого реактора проточного типа: 1 – подача ИПБ, 2 – подача изобутилена, 3 – алкилат в сборник, 4 – слой катализатора, 5 – сдувка, 6 – теплоноситель. Fig. 2. Scheme of flow tubular reactor: (1) IPB feeding, (2) isobutylene feeding,
(3) alkylate to receiver, (4) catalyst bed, (5) vent gas, (6) heat carrier.



Рис. 3. Схема реактора с рубашкой и мешалкой:
1 – к обратному холодильнику, 2 – для отбора проб, 3 – теплоноситель.
Fig. 3. Scheme of the jacketed reactor with stirrer:
(1) to reflux condenser, (2) for samples collection,

(3) heat carrier.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на большой массив информации, касающейся закономерностей алкилирования ароматических углеводородов олефинами или спиртами, данные применительно к синтезу *пара-трет*-бутилкумола (*n*-ТБК) в научно-технической литературе практически отсутствуют. Описан метод алкилирования кумола изобутиленом на таблетированной монтмориллонитовой глине при повышенном давлении и температуре 135 °С. В данных условиях выход продукта составляет 71.1% [20]. Также известен способ получения путем аликилирования кумола 1-бутеном или 2-бутеном на HZSM-12 цеолите при 200 °С и давлении 20 атм, позволяющий достичь 95% селективности по алкилирующему агенту в пара-положение, оставшиеся 5% алкилируются в мета-положение [21]. Общим среди известных методов алкилирования кумола является образование наряду с пара-трет-бутилкумолом большого количества побочных продуктов, в том числе орто-трет-бутилкумола, мета-трет-бутилкумола, диизопропилбензола, изопропилтолуола и др., обуславливающие необходимость использования сложных систем выделения целевого продукта. Таким образом, можно сделать вывод о том, что поиск селективных способов синтеза пара-трет-бутилкумола является важной задачей для дальнейшей реализации технологии совместного получения паратрет-бутилкумола и ацетона.

В этой связи первоначально были предприняты попытки получения *n*-ТБК алкилированием кумола изобутиленом. Как видно из табл. 1, алкилирование кумола изобутиленом в открытых и в закрытых системах в присутствии катализатора A36Dry протекало не селективно и сопровождалось образованием наряду с *n*-ТБК *м*-изомера ТБК. Соотношение *м*-/*n*- изомеров составляло 0.12–0.17. Использование в качестве катализатора хлористого алюминия способствовало еще более интенсивному образованию *м*-ТБК и приводило к росту соотношения *м*-/*n*- изомеров ТБК вплоть до 0.72.

Алкилирование в закрытой системе с использованием катализаторов АЗ6Dry и КУ-2-8 сопровождалось достаточно интенсивным образованием олигомеров изобутилена. Анализ продуктов реакции показал, что содержание олигомеров значительно превышает содержание целевого продукта – *n*-ТБК. Переход к газофазному алкилированию в трубчатом реакторе проточного типа на катализаторе АЗ6Dry и жидкофазному алкилированию в присутствии AlCl₃ в реакторе с мешалкой позволил снизить образование олигомеров изобутилена до незначительных количеств, что можно объяснить коротким временем пребывания изобутилена в реакционной зоне.

Катализатор Catalyst	Температура, К Temperature, К	Содержание катализатора, масс. % Catalyst concentration, wt %	Время реакции (контакта), мин. Reaction time, min	Соотношение <i>м-</i> и <i>n-</i> изомеров ТБК The ratio of <i>m-</i> and <i>p-</i> isomers of TBC	
A36Dry* (закрытая система	353	5.0	60	алкилирование не протекает no alkylation	
– автоклав / closed system –	373	5.0	5/10/15/30/90		
autociave)	393	5.0	15/30/60/90/120	0.12-0.17	
	393	25.0	30/60/90/120		
КУ-2-8* (закрытая система /	393	5.0	30/60/90/120	0 12 0 15	
closed system)	393	25.0	30/60/90/120	0.12-0.13	
А36Dry** (проточная система /	393	—	1	0.12.0.15	
flow system)	373	—	1	0.12-0.13	
			90	0.41	
	303	0.25	150	0.41	
			180	0.40	
AlCl ₃ ** (жидкофазное алкилиро-	202	0.5	40	0.68	
вание, открытая система / liquid- phase alkylation, open system)	505	0.5	80	0.68	
			40	0.72	
	303	0.75	100	0.72	
			140	0.67	

Таблица 1. Алкилирование к	умола изобутиленом	в присутствии разли	чных катализаторов
Table 1. Alkylatic	on of cumene with isob	outylene in the presence	e of various catalysts

*активное образование олигомеров изобутилена / active formation of isobutylene oligomers;

**олигомеры изобутилена образуются в незначительных количествах, что обеспечивается коротким временем пребывания изобутилена в реакционной зоне / oligomers of isobutylene are formed in small amounts, which is ensured by the short residence time of isobutylene in the reaction zone. На основании проведенных исследований можно сделать вывод о том, что алкилирование кумола изобутиленом в открытых и закрытых системах в присутствии катализаторов A36Dry, KУ-2-8 и AlCl₃ не позволяет получать индивидуальный *n*-изомер TБК.

В тоже время, как видно из табл. 2, алкилированием кумола *трет*-бутиловым спиртом (ТБС) в присутствии концентрированной серной кислоты удается практически полностью исключить образование *м*-изомера ТБК. Таким образом, исследования показали, что в данной реакции не соблюдаются обычные правила ориентации, несмотря на мягкие условия проведения процесса. Это можно объяснить проявлением стерического эффекта, который связан с размером функциональной группы и создаваемым при этом пространственным затруднением. Так в научной литературе имеются данные о том, что соотношение *орто-* и *пара-*изомеров при алкилировании алкилфенолов зависит от размера входящей алкильной группы. Например, установлено, что при алкилировании толуола CH₃Br соотношение *орто-* и *пара-*изомеров составляет 1.9 : 1; (CH₃)₂CHBr – 1.2 : 1; C₆H₅CH₂Cl – 0.82 : 1; при алкилировании *трет-*бутилбромидом продукт *орто-*замещения не обнаружен [22].

Таким образом, при алкилировании кумола *трет*-бутиловым спиртом за 30 мин реакции при температуре 35 °С и мольном соотношении кумол : ТБС : H_2SO_4 3 : 1 : 3 удается синтезировать *n*-ТБК с выходом 87–89% на загруженный ТБС при конверсии кумола около 30%. В табл. 3 приведен материальный баланс процесса.

Таблица 2. Влияние различных параметров на процесс алкилирования кумола *трет*-бутиловым спиртом (ТБС)в присутствии серной кислоты. Соотношение кумол : TБС : H_2SO_4 составляет 3 : 1 : 3Table 2. Influence of various parameters on the alkylation of cumene with *tert*-butyl alcohol (TBA)in the presence of sulfuric acid. Cumene : TBA : H_2SO_4 ratio is 3 : 1 : 3

Температура, ℃ Temperature, ℃	Время реакции, ч Reaction time, h	Конверсия кумола, % Cumene conversion, %	Содержание <i>n</i> -ТБК, масс. % <i>para</i> -ТВС concentration, wt %	Выход <i>n</i> -ТБК на загруженный ТБС, % <i>para</i> -TBC yield for the taken tert-butyl alcohol, %
20	0.5	23.6	16.8	71.1
25	0.5	28.2	23.4	82.9
30	0.5	32.9	34.8	89.4
35	0.5	49.0	42.7	87.1
30*	0.5	35.5	14.4	49.0
15	0.25	19.2	12.1	63.0
15	1.0	20.1	12.5	62.0
15	2.0	21.3	13.3	62.4
15	3.0	30.4	13.7	45.0

*соотношение кумол : TEC : H_2SO_4 составляет 2 : 1 : 2 / the ratio of cumene : TBA : H_2SO_4 is 2 : 1 : 2.

Таблица 3. Материальный баланс процесса алкилирования кумола *трет*-бутиловым спиртом
в присутствии концентрированной серной кислоты
Table 3. Material balance of the process of alkylation of cumene with *tert*-butyl alcohol (TBA)
in the presence of concentrated sulfuric acid

Вещество	Молярная масса, г/моль	Загр Та	ужено ken	Получено Obtained		
Compound	Molar mass, g/mol	Г g	масс. % wt %	Г g	масс. % wt %	
Кумол / Cumene	120.19	49.5	49.50	35.37	35.37	
TEC / TBA	74.12	10.17	10.17	0.00	0.00	
H ₂ SO ₄	98.08	40.33	40.33	39.53*	39.53*	
<i>n</i> -ТБК / <i>para</i> -ТВС	176.30	0	0.00	20.47	20.47	
<i>ди</i> -ТБК / <i>di</i> -ТВС	233.41	0	0.00	2.33	2.33	
Потери / Losses	_	0	0.00	2.30	2.30	
Bcero / Total	_	100.00	100.00	100.00	100.00	

*масса кислотного слоя после реакции / mass of acidic layer after reaction.

Выделенный из реакционной смеси *n*-ТБК может быть окислен до третичного гидропероксида, разложением которого возможно получить *napampem*-бутилфенол совместно с ацетоном [23].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В работе исследованы закономерности реакции алкилирования кумола изобутиленом в присутствии таких катализаторов, как Amberlyst 36 Dry, KУ-2-8, хлористый алюминий, и *трет*-бутиловым спиртом в присутствии концентрированной серной кислоты. Установлено, что сернокислотным алкилированием кумола *трет*-бутиловым спиртом удается получить индивидуальный *пара*-изомер *трет*-бутилкумола с выходом 87–89% на загруженный *трет*-бутиловый спирт при конверсии кумола около 30%. Это создает реальную возможность получения *пара-трет*-бутилфенола с высокой степенью чистоты гидропероксидным методом, основанным на аэробном жидкофазном окислении *пара-трет*-бутилкумола.

Финансовая поддержка

Данное исследование не имело какой-либо финансовой поддержки от сторонних организаций.

Financial support

This study did not have any financial support from outside organizations.

Вклад авторов

Е.М. Яркина – разработка концепции исследования, разработка и проведение эксперимента, обсуждение результатов, написание текста статьи;

Е.А. Курганова – разработка концепции исследования, разработка эксперимента, обработка данных, обсуждение результатов, написание текста статьи;

А.С. Фролов – проведение исследований методом ГЖХ и хромато-масс-спектрометрии, написание текста статьи;

Г.Н. Кошель – разработка концепции исследования, разработка эксперимента, обсуждение результатов, написание текста статьи;

Т.Н. Нестерова – разработка концепции исследования, разработка эксперимента, обработка данных, обсуждение результатов, написание текста статьи;

В.А. Шакун – проведение исследований методом ГЖХ и хромато-масс-спектрометрии, обработка данных, обсуждение результатов, написание текста статьи;

С.А. Спиридонов – проведение экспериментальных исследований, обсуждение результатов, написание текста статьи.

Authors' contribution

E.M. Yarkina – development of the study concepts, development and execution of the experiments, discussion of the results, writing the text of the manuscript;

E.A. Kurganova – development of the study concepts, development of the experiments, data processing, discussion of the results, writing the text of the manuscript;

A.S. *Frolov* – gas chromatography and mass spectrometry experiment, writing the text of the manuscript;

G.N. Koshel – development of the study concepts, development of the experiments, discussion of the results, writing the text of the manuscript;

T.N. Nesterova – development of the study concepts, development of the experiments, data processing, discussion of the results, writing of the manuscript;

V.A. Shakun – gas chromatography and mass spectrometry experiments, data processing, discussion of the results, writing the text of the manuscript;

S.A. Spiridonov – execution of the experiments, discussion of the results, writing the text of the manuscript.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Курганова Е.А., Сапунов В.Н., Кошель Г.Н., Фролов А.С. Селективное аэробное окисление циклогексил- и *втор*-алкиларенов до гидропероксидов в присутствии *N*-гидроксифталимида. *Изв. АН. Сер. хим.* 2016;(9):2115–2128.

2. Alonso-Magdalena P., Marroquí L., Tudurí E., Quesada I., Sargis R.M., Nadal A. Toxic Effects of Common Environmental Pollutants in Pancreatic β -Cells and the Onset of Diabetes Mellitus. *Encyclopedia of Endocrine Diseases*. 2019;1:764–775. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801238-3.64325-8

3. Saha M. Alkylation of Phenol with *n*-Alcohols (C5–C7) in the Presence of Sulphuric Acid. *Dhaka Univ. J. Sci.* 2010;58(2):247–251.

REFERENCES

1. Kurganova E.A., Sapunov V.N., Koshel G.N., Frolov A.S. Selective aerobic oxidation of cyclohexyland *sec*-alkylarenes to hydroperoxides in the presence of *N*-hydroxyphthalimide. *Russ. Chem. Bull.* 2016;65(9):2115–2128. https://doi.org/10.1007/s11172-016-1560-3

2. Alonso-Magdalena P., Marroquí L., Tudurí E., Quesada I., Sargis R.M., Nadal A. Toxic Effects of Common Environmental Pollutants in Pancreatic β -Cells and the Onset of Diabetes Mellitus. *Encyclopedia of Endocrine Diseases*. 2019;1:764–775. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801238-3.64325-8

3. Saha M. Alkylation of Phenol with *n*-Alcohols (C5–C7) in the Presence of Sulphuric Acid. *Dhaka Univ. J. Sci.* 2010;58(2):247–251.

4. Toor J.S., Sikka S.C. Developmental and Reproductive Disorders–Role of Endocrine Disruptors in Testicular Toxicity. In: Gupta R. (Ed.) *Reproductive and Developmental Toxicology*. Academic Press; 2017. P. 1111–1121. https://doi. org/10.1016/B978-0-12-804239-7.00059-7

5. Tungmunnithum D., Thongboonyou A., Pholboon A., Yangsabai A. Flavonoids and Other Phenolic Compounds from Medicinal Plants for Pharmaceutical and Medical Aspects. *Medicines*. 2018;5(3):93. https://doi.org/10.3390/medicines5030093

6.FlecknellP,DysonM.C.,MariniR.R.,SwindleM.,Wilson R.P. Preanesthesia, Anesthesia, Analgesia, and Euthanasia. In: Fox J.G., Otto G.M., Whary M.T. (Eds.). *Laboratory Animal Medicine*. Academic Press; 2015. P. 1135–1200. https://doi. org/10.1016/B978-0-12-409527-4.00024-9

7. Dews T.E. 16 Analgesia and Anesthesia for Office Hysteroscopy and Hysteroscopic Procedures. *Hysteroscopy: Office Evaluation and Management of the Uterine Cavity.* 2008;1158:179–185.

8. Соколов В.З., Харлампович Г.Д. *Производство и* использование ароматических углеводородов. М.: Химия; 1980. 336 с.

9. Terekhov A.V. Zanaveskin L.N., Khadzhiev S.N. Selecting an Optimum Catalyst for Producing *para-tert*-Butylphenol by Phenol Alkylation with *tert*-Butanol. *Pet. Chem.* 2017;57(8):714–717. https://doi.org/10.1134/S096554411708014X

10. Jérôme Fr., Luque R. *Bio-Based Solvents*. Wiley Series in Renewable Resource; 2017. 183 p.

11. Kharayat Y. *Phenols & phenolic compounds*. Parivesh; 2016. 72 p. URL: https://cpcb.nic.in/uploads/News_Letter_Phenols_ Phenolic Compounds 2017.pdf

12. Wang L., Ma W., Lei D., Zhang D. Preparation and characterization of *para-tertiary*-butylphenol formaldehyde resins using dual catalytic-extraction method. *Progress in Organic Coatings*. 2015;87:1–9. https://doi.org/10.1016/j. porgcoat.2015.04.024

13. Saha M., Hossain M.K., Ashaduzzama M., Afroza S.T., Galib M., Sharif N. Alkylation of Phenol with Olefins in the Presence of Sulphuric Acid. *Bangladesh J. Sci. Ind. Res.* 2009;44(1):131–136. https://doi.org/10.3329/bjsir.v44i1.2722

14. Atwood J.L., Barbour L.J., Thallapally P.K., Wirsig T.B. A crystalline organic substrate absorbs methane under STP conditions. *Chem. Commun.* 2005;1:51–53. https://doi.org/10.1039/B416752J

15. Español E.S., Villamil M.M. Calixarenes: Generalities and Their Role in Improving the Solubility, Biocompatibility, Stability, Bioavailability, Detection, and Transport of Biomolecules. *Biomolecules*. 2019;9(3):90. https://doi. org/10.3390/biom9030090

16. Воронин И.О., Нестерова Т.Н., Стрельчик Б.С., Журавский Е.А. Сравнение эффективности сульфокатионитов, применяемых в производстве *пара-трет*-бутилфенола, на основе кинетического исследования переалкилирования в системе фенол – *трет*-бутилфенолы. *Кинетика и катализ.* 2014;55(6):723–729. https://doi. org/10.7868/S045388111406015X

17. Яркина Е.М., Курганова Е.А., Фролов А.С., Лебедева Н.В., Кошель Г.Н. Аэробное жидкофазное окисление *пара-трет*-бутилкумола до гидропероксида. *Нефтехимия.* 2019;59(6):696–700. https://doi.org/10.1134/ S0028242119060169

18. Лебедев А.Т. *Масс-спектрометрия в органической химии*. Изд. 2-е, перераб. и доп. М.: Техносфера; 2015. 704с. ISBN 978-5-94836-409-4 4. Toor J.S., Sikka S.C. Developmental and Reproductive Disorders–Role of Endocrine Disruptors in Testicular Toxicity. In: Gupta R. (Ed.) *Reproductive and Developmental Toxicology*. Academic Press; 2017. P. 1111–1121. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-804239-7.00059-7

5. Tungmunnithum D., Thongboonyou A., Pholboon A., Yangsabai A. Flavonoids and Other Phenolic Compounds from Medicinal Plants for Pharmaceutical and Medical Aspects. *Medicines*. 2018;5(3):93. https://doi.org/10.3390/medicines5030093

6. Flecknell P, Dyson M.C., Marini R.R., Swindle M., Wilson R.P. Preanesthesia, Anesthesia, Analgesia, and Euthanasia. In: Fox J.G., Otto G.M., Whary M.T. (Eds.). *Laboratory Animal Medicine*. Academic Press; 2015. P. 1135–1200. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-409527-4.00024-9

7. Dews T.E. 16 Analgesia and Anesthesia for Office Hysteroscopy and Hysteroscopic Procedures. *Hysteroscopy: Office Evaluation and Management of the Uterine Cavity.* 2008;1158:179–185.

8. Sokolov V.Z., Kharlampovich G.D. *Proizvodstvo i* ispol'zovanie aromaticheskikh uglevodorodov (Production and use of aromatic hydrocarbons). Moscow: Khimiya; 1980. 336 c. (in Russ.).

9. Terekhov A.V. Zanaveskin L.N., Khadzhiev S.N. Selecting an Optimum Catalyst for Producing *para-tert*-Butylphenol by Phenol Alkylation with *tert*-Butanol. *Pet. Chem.* 2017;57(8):714–717. https://doi.org/10.1134/S096554411708014X

10. Jérôme Fr., Luque R. *Bio-Based Solvents*. Wiley Series in Renewable Resource; 2017. 183 p.

11. Kharayat Y. *Phenols & phenolic compounds*. Parivesh; 2016. 72 p. URL: https://cpcb.nic.in/uploads/News_Letter_Phenols_Phenolic_Compounds_2017.pdf

12. Wang L., Ma W., Lei D., Zhang D. Preparation and characterization of *para-tertiary*-butylphenol formaldehyde resins using dual catalytic-extraction method. *Progress in Organic Coatings*. 2015;87:1–9. https://doi.org/10.1016/j. porgcoat.2015.04.024

13. Saha M., Hossain M.K., Ashaduzzama M., Afroza S.T., Galib M., Sharif N. Alkylation of Phenol with Olefins in the Presence of Sulphuric Acid. *Bangladesh J. Sci. Ind. Res.* 2009;44(1):131–136. https://doi.org/10.3329/bjsir.v44i1.2722

14. Atwood J.L., Barbour L.J., Thallapally P.K., Wirsig T.B. A crystalline organic substrate absorbs methane under STP conditions. *Chem. Commun.* 2005;1:51–53. https://doi.org/10.1039/B416752J

15. Español E.S., Villamil M.M. Calixarenes: Generalities and Their Role in Improving the Solubility, Biocompatibility, Stability, Bioavailability, Detection, and Transport of Biomolecules. *Biomolecules*. 2019;9(3):90. https://doi. org/10.3390/biom9030090

16. Voronin I.O., Nesterova T.N., Zhuravskii E.A., Strelchik B.S. Efficiency of sulfonic cation-exchange resins used in *para-tert*-butylphenol production: a comparison based on the kinetics of transalkylation in the phenol-*tert*-butylphenols system. *Kinetics and Catalysis.* 2014;55(6):705–711. https://doi.org/10.1134/S0023158414060147

[In Russ.: https://doi.org/10.7868/S045388111406015X]

17. Yarkina E.M., Kurganova E.A., Frolov A.S., Lebedeva N.V., Koshel' G.N. Aerobic Liquid-Phase Oxidation of *Para-tert*-Butylcumene to Hydroperoxide. *Pet. Chem.* 2019;59(11)1245–1248. https://doi.org/10.1134/S0965544119110161

[In Russ.: https://doi.org/10.1134/S0028242119060169]

Синтез пара-трет-бутилкумола

19. NIST Standard Reference Database 1A. NIST/EPA/ NIH EI AND NIST TANDEM LIBRARIES (NIST 17) and NIST MASS SPECTRAL SEARCH PROGRAM Version 2.3 Build May 4, 2017 for use with Microsoft(R) Windows(TM) 306,622 EI spectra for 267376 compounds.

20. Zech E.A., Okla B. Alkylation of airomatic hydrocarbons using a compacted montmorellonete clay catalyst: US Patent US3849507A, 1974.

21. Burress G.T. Alkylation of aromatic hydrocarbons: US Patent US4469908A, 1984.

22. Зефиров Н.С., Кулов Н.Н. (ред.) Химическая энциклопедия: в 5 т. Т. 5: ТРИ-ЯТР. М.: Большая российская энциклопедия; 1998. 783 с. ISBN 5-85270-310-9

23. Яркина Е.М., Курганова Е.А., Фролов А.С., Кошель Г.Н., Денисова Е.М. Кислотное разложение гидропероксида *пара-трет*-бутилкумола до *пара-трет*-бутилфенола и ацетона. *Журн. прикл. химии.* 2019;92(11)1427–1434. https://doi.org/10.1134/S0044461819110094 18. Lebedev A.T. *Mass-spektrometriya v organicheskoi khimii (Mass spectrometry in organic chemistry)*. Moscow: Tekhnosfera; 2015. 704p. ISBN 978-5-94836-409-4

19. NIST Standard Reference Database 1A. NIST/EPA/ NIH EI AND NIST TANDEM LIBRARIES (NIST 17) and NIST MASS SPECTRAL SEARCH PROGRAM Version 2.3 Build May 4, 2017 for use with Microsoft(R) Windows(TM) 306,622 EI spectra for 267376 compounds.

20. Zech E.A., Okla B. Alkylation of airomatic hydrocarbons using a compacted montmorellonete clay catalyst: US Patent US3849507A, 1974.

21. Burress G.T. Alkylation of aromatic hydrocarbons: US Patent US4469908A, 1984.

22. Zefirov N.S., Kulov N.N. (Eds.) *Khimicheskaya* entsiklopediya: v 5 t., V. 5: *TRI-YATR* (*Chemical Encyclopedia:* in 5 v., V. 5: *TRI-YATR*) Moscow: Bol'shaya Rossiiskaya Entsiklopediya; 1998. 783 p. ISBN 5-85270-310-9.

23. Yarkina E.M., Kurganova E.A., Frolov A.S., Koshel' G.N., Denisova E.M. Acid Decomposition of *p-tert*-Butylcumene Hydroperoxide to *p-tert*-Butylphenol and Acetone. *Russ. J. Appl. Chem.* 2019;92(11)1524–1530. https://doi.org/10.1134/S1070427219110090

[In Russ.: https://doi.org/10.1134/S0044461819110094]

Об авторах:

Яркина Елизавета Михайловна, аспирант кафедры «Общая и физическая химия» ФГБОУ ВО «Ярославский государственный технический университет» (115023, Россия, Ярославль, Московский проспект, 88). E-mail: yarkina.elizaveta@gmail.com. https://orcid.org/0000-0001-9719-3467

Курганова Екатерина Анатольевна, д.х.н., профессор кафедры «Общая и физическая химия» ФГБОУ ВО «Ярославский государственный технический университет» (115023, Россия, Ярославль, Московский проспект, 88). E-mail: kurganovaea@ystu.ru. ResearcherID B-4021-2018, Scopus Author ID 24338325800, http://orcid.org/0000-0002-0087-1784

Фролов Александр Сергеевич, к.х.н., старший преподаватель кафедры «Общая и физическая химия» ФГБОУ ВО «Ярославский государственный технический университет» (115023, Россия, Ярославль, Московский проспект, 88). E-mail: frolovas@ystu.ru. ResearcherID I-8533-2018, Scopus Author ID 56412435400, https://orcid.org/0000-0002-0491-7452

Кошель Георгий Николаевич, д.х.н., профессор, профессор кафедры «Общая и физическая химия» ФГБОУ ВО «Ярославский государственный технический университет» (115023, Россия, Ярославль, Московский проспект, 88). E-mail: koshelgn@ystu.ru. ResearcherID I-7782-2017, Scopus Author ID 6506863584, https://orcid.org/0000-0002-1020-4643

Шакун Владимир Андреевич, ассистент кафедры «Технология органического и нефтехимического синтеза» ФГБОУ ВО «Самарский государственный технический университет», (443100, Россия, г. Самара, ул. Молодогвардейская, 244). E-mail: shakyh@mail.ru. Scopus Author ID 56829536300, https://orcid.org/0000-0003-2682-3024

Нестерова Татьяна Николаевна, к.х.н., доцент, профессор кафедры «Технология органического и нефтехимического синтеза» ФГБОУ ВО «Самарский государственный технический университет», (443100, Россия, г. Самара, ул. Молодогвардейская, 244). E-mail: nesterovatn@yandex.ru. Scopus Author ID 15045158000, https://orcid.org/0000-0002-3496-1075

Спиридонов Станислав Андреевич, магистрант кафедры «Технология органического и нефтехимического синтеза» ФГБОУ ВО «Самарский государственный технический университет» ФГБОУ ВО «Самарский государственный технический университет», (443100, Россия, г. Самара, ул. Молодогвардейская, 244).

About the authors:

Elizaveta M. Yarkina, Postgraduate Student, Department of General and Physical Chemistry, Yaroslavl State Technical University (88, Moskovskii pr., Yaroslavl, 150023, Russia). E-mail: yarkina.elizaveta@gmail.com. https://orcid.org/0000-0001-9719-3467

Ekaterina A. Kurganova, Dr. Sci. (Chem.), Professor, Department of General and Physical Chemistry, Yaroslavl State Technical University (88, Moskovskii pr., Yaroslavl, 150023, Russia). E-mail: kurganovaea@ystu.ru. ResearherID B-4021-2018, Scopus Author ID 24338325800, http://orcid.org/0000-0002-0087-1784

Aleksandr S. Frolov, Cand. Sci. (Chem.), Senior Lecturer, Department of General and Physical Chemistry, Yaroslavl State Technical University (88, Moskovskii pr., Yaroslavl, 150023, Russia). E-mail: frolovas.11@ystu.ru. ResearcherID I-8533-2018, Scopus Author ID 56412435400, https://orcid.org/0000-0002-0491-7452

Georgiy N. Koshel, Dr. Sci. (Chem.), Professor, Department of General and Physical Chemistry, Yaroslavl State Technical University (88, Moskovskii pr., Yaroslavl, 150023, Russia). E-mail: koshelgn@ystu.ru. ResearherID I-7782-2017, Scopus Author ID 6506863584, https://orcid.org/0000-0002-1020-4643

Vladimir A. Shakun, Assistant, Department of Technology of Organic and Petrochemical Synthesis, Samara State Technical University (244, Molodogvardeiskaya ul., Samara, 443100, Russia). E-mail: shakyh@mail.ru. Scopus Author ID 56829536300, https://orcid.org/0000-0003-2682-3024

Tatyana N. Nesterova, Cand. Sci. (Chem.), Associate Professor, Professor, Department of Technology of Organic and Petrochemical Synthesis, Samara State Technical University (244, Molodogvardeiskaya ul., Samara, 443100, Russia). E-mail: nesterovatn@yandex.ru. Scopus Author ID 15045158000, https://orcid.org/0000-0002-3496-1075

Stanislav A. Spiridonov, Master Student, Department of Technology of Organic and Petrochemical Synthesis, Samara State Technical University (244, Molodogvardeiskaya ul., Samara, 443100, Russia).

Поступила: 12.10.2020; получена после доработки: 06.11.2020; принята к опубликованию: 30.01.2021. The article was submitted: October 12, 2020; approved after reviewing: November 06, 2020; accepted for publication: January 30, 2021.
ХИМИЯ И ТЕХНОЛОГИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ И БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ CHEMISTRY AND TECHNOLOGY OF MEDICINAL COMPOUNDS AND BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES

ISSN 2410-6593 (Print), ISSN 2686-7575 (Online) https://doi.org/10.32362/2410-6593-2021-16-1-36-54 УДК 57.089.67

CC BY

ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ

Остеопластические материалы нового поколения на основе биологических и синтетических матриксов

Д.Д. Лыкошин^{1,@}, В.В. Зайцев², М.А. Костромина¹, Р.С. Есипов¹

¹Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова, Российская академия наук, Москва, 117997 Россия

²Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова, Министерство здравоохранения Российской Федерации, Москва, 127299 Россия

[@]Автор для переписки, e-mail: ldd-94@yandex.ru

Аннотация

Цели. Цель литературного обзора – анализ остеопластических материалов и хирургических имплантатов нового поколения, изучение особенностей, характеристик и результатов их клинического применения.

Методы. Обзор суммирует объем научно-исследовательских материалов, представленных на порталах «PubMed» и «eLIBRARY». Проанализирован и обобщен материал 129 научных статей по следующим разделам: биологические, кальций-фосфатные, полимерные и биокомпозитные матриксы в качестве носителей целевых фармацевтических субстанций (рекомбинантных белковых остеоиндукторов, антибиотиков и биологически активных химических реагентов). Глубина поиска 10 лет.

Результаты. Среди всех видов остеопластических матриксов, применяемых в настоящее время в мировой хирургической остеологии, куда входит нейрохирургия, травматология и ортопедия, стоматология, челюстно-лицевая и детская хирургия деминерализованный костный матрикс (ДКМ) занимает 26%. Полимерные и биокомпозитные матриксы сегодня представляются наиболее перспективными материалами в сравнении с ДКМ. Особое внимание в разработке новых видов матриксов уделяется возможности фиксации остеогенных факторов и целевых фармацевтических субстанций на материале-носителе с целью их контролируемого и пролонгированного выпуска на участке хирургической имплантации. Полимерные и биокомпозитные материалы способны замедлять время высвобождения фармсубстанций в месте имплантации, способствуя снижению токсичности и пролонгации терапевтического эффекта, являясь перспективной альтернативой аутогенной кости. Использование композитных носителей различного состава in vivo демонстрирует высокие показатели остеогенеза, способствует запуску биоминерализации и позволяет варьировать скорость деградации материала.

© Лыкошин Д.Д., Зайцев В.В., Костромина М.А., Есипов Р.С., 2021

Выводы. Остеопластические материалы различного состава в сочетании с лекарственными средствами показали ускорение регенерации и минерализации костной ткани in vivo, исключая системные побочные реакции. И, хотя некоторые материалы уже зарегистрированы в качестве коммерческих препаратов, все еще сохраняется ряд нерешенных проблем. Из-за ограниченности клинических исследований материалов на людях остаются открытыми такие вопросы как недостаточное понимание токсичности материалов, времени их резорбции, скорости доставки лекарственного средства и его высвобождения, а также возможные неблагоприятные эффекты от использования имплантатов различного состава.

Ключевые слова: остеосинтез, остеопластические материалы, регенеративная медицина, тканевая инженерия, остеогенез, хондрогенез, рекомбинантные остеоиндукторы

Для цитирования: Лыкошин Д.Д., Зайцев В.В., Костромина М.А., Есипов Р.С. Остеопластические материалы нового поколения на основе биологических и синтетических матриксов. *Тонкие химические технологии*. 2021;16(1):36–54. https://doi.org/10.32362/2410-6593-2021-16-1-36-54

REVIEW ARTICLE

New-generation osteoplastic materials based on biological and synthetic matrices

Dmitry D. Lykoshin^{1,@}, Vladimir V. Zaitsev², Maria A. Kostromina¹, Roman S. Esipov¹

¹Shemyakin and Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry, Russian Academy of Sciences, Moscow, 117997 Russia

²N.N. Priorov National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, 127299 Russia

[@]Corresponding author, e-mail: ldd-94@ya.ru

Abstract

Objectives. The purpose of this analytical review is to evaluate the market for osteoplastic materials and surgical implants, as well as study the features of new-generation materials and the results of clinical applications.

Methods. This review summarizes the volumes of research articles presented in the electronic database PubMed and eLIBRARY. A total of 129 scientific articles related to biological systems, calcium phosphate, polymer, and biocomposite matrices as carriers of pharmaceutical substances, primary recombinant protein osteoinductors, antibiotics, and biologically active chemical reagents were analyzed and summarized. The search depth was 10 years.

Results. Demineralized bone matrix constitutes 26% of all types of osteoplastic matrices used globally in surgical osteology, which includes neurosurgery, traumatology and orthopedics, dentistry, and maxillofacial and pediatric surgery. Among the matrices, polymer and biocomposite matrices are outstanding. Special attention is paid to the possibility of immobilizing osteogenic factors and target pharmaceutical substances on the scaffold material to achieve controlled and prolonged release at the site of surgical implantation. Polymeric and biocomposite materials can retard the release of pharmaceutical substances at the implantation site, promoting a decrease in the toxicity and an improvement in the therapeutic effect. The use of composite scaffolds of different compositions in vivo results in high osteogenesis, promotes the initialization of biomineralization, and enables the tuning of the degradation rate of the material.

Conclusions. Osteoplastic materials of various compositions in combination with drugs showed accelerated regeneration and mineralization of bone tissue in vivo, excluding systemic side reactions. Furthermore, although some materials have already been registered as commercial drugs, a plethora of unresolved problems remain. Due to the limited clinical studies of materials for use on humans, there is still an insufficient understanding of the toxicity of materials, time of their resorption, speed of drug delivery, and the possible long-term adverse effects of using implants of different compositions.

Keywords: osteosynthesis, osteoplastic materials, regenerative medicine, tissue engineering, osteogenesis, chondrogenesis, recombinant osteoinducers

For citation: Lykoshin D.D., Zaitsev V.V., Kostromina M.A., Esipov R.S. New-generation osteoplastic materials based on biological and synthetic matrices. *Tonk. Khim. Tekhnol. = Fine Chem. Technol.* 2021;16(1):36–54 (Russ., Eng.). https://doi.org/10.32362/2410-6593-2021-16-1-36-54

Ежегодно в мире проводится примерно 2.2 млн операций, связанных с переломами и посттравматическими дефектами костной ткани, и, по прогнозам, их количество возрастет до 6 млн к 2050 г. [1, 2]. В некоторых случаях, таких как несращиваемые переломы критических размеров или приращение костной ткани в дентальной имплантологии, способность к саморегенерации кости недостаточна, и требуется направленная тканевая регенерация, в том числе и с применением остеозамещающих материалов. Оптимальный остеопластический материал должен обладать основными биомедицинскими характеристиками:

 – биосовместимость – материал должен взаимодействовать с клеточным компонентном кости, не вызывая токсического или иммунологического ответа;

 остеоиндуктивность – способность материала индуцировать миграцию и дифференцировку мезенхимальных стволовых клеток (МСК) реципиента в остеобласты и хондроциты, которые являются основными клетками костной и хрящевой ткани;

 остеокондуктивность – способность материала выступать поддерживающей конструкцией для прорастания сосудов и структур новой ткани;

 контролируемая резорбция с образованием нетоксичных продуктов распада;

открытая бимодальная пористая структура (поры 200–500 мкм для прорастания в материал костных клеток и сосудов; микропоры <100 мкм для межтканевых жидкостей);

 возможность адгезии и химической фиксации фармацевтических субстанций на структурах носителя без снижения их активности;

 – сохранность биологических характеристик при хранении в течение длительного времени;

 технологичность процесса изготовления при коммерческом производстве [3–5].

В клинической регенеративной медицине «золотым стандартом» считается применение аутотрансплантатов. Аутогенные костные трансплантаты являются остеоиндуктивными, остеокондуктивными и полностью гистосовместимыми материалами [6]. Однако аутотрансплантаты имеют ограничения в количестве донорской ткани доступной для трансплантации. Необходимость дополнительного хирургического вмешательства для забора костной ткани, как правило, из гребня подвздошной кости, несет риск формирования длительного постоперационного болевого синдрома [4].

Ограничения, связанные с получением аутогенных трансплантатов, можно преодолеть с помощью аллотрансплантатов, полученных от других доноров. На сегодняшний день аллотрансплантаты составляют 25% остеопластических матриксов, применяемых в хирургической остеологии [6]. Только в США ежегодно имплантируется около миллиона аллогенных матриксов [7]. Их основными преимуществами перед аутогенными имплантатами является неограниченность донорского материала и возможность получать трансплантаты различных форм и размеров [6]. Тем не менее, потенциальный риск передачи бактериальной и вирусной инфекции является главным недостатком этого материала [8]. К тому же, ограниченная остеоиндуктивная способность аллотрансплантатов является основной причиной рецидивов или несращений костной ткани, которые встречаются в 15-20% случаев [6]. Активизация остеоиндуктивности аллогенных костных матриксов может быть достигнута добавлением рекомбинантных остеоиндуктивных белков [9]. Однако опыт фиксации рекомбинантных костных морфогенетических белков (rhBMPs) на аллогенный матрикс, ввиду их неконтролируемого высвобождения из каркаса матрикса, демонстрирует неконтролируемое избыточное костеобразование, выходящее за область коррегируемой патологии [10].

Современные технологические решения предполагают использование природных и синтетических полимеров, кальцийфосфатов и их модификаций, в том числе в комплексе с остеоиндуктивными ростовыми факторами (рис. 1). Эти материалы считаются наиболее перспективными для применения в остеопластике, поскольку позволяют задавать требуемые характеристики на этапе создания имплантата [3].

Потребность в пластических материалах и хирургических имплантатах с каждым годом будет увеличиваться. В связи с этим разработка универсального остеопластического материала, который мог бы удовлетворить все вышеуказанные требования, остается главной задачей.

В данном обзоре мы рассмотрим характеристики остеопластических матриксов, потенциально перспективных для применения в хирургической остеологии, и случаи их клинического применения.



Рис. 1. Подход тканевой инженерии к лечению кости: недифференцированные стволовые клетки высеивают на полимерный каркас вместе с дифференцирующими агентами и ростовыми факторами, затем имплантируют *in vivo*.

Fig. 1. Tissue engineering approach to bone treatment: undifferentiated stem cells are seeded on a polymer scaffold together with differentiating agents and growth factors, followed by implanting *in vivo*.

ОСТЕОПЛАСТИЧЕСКИЕ МАТРИКСЫ НА ОСНОВЕ БИОКЕРАМИКИ

Керамические материалы на основе фосфатов кальция обладают выраженными остеокондуктивными характеристиками, приводят к повышенному локальному взаимодействию с костью реципиента в области коррегируемой патологии и изготавливаются в виде блоков, гранул, пастообразных и инъецируемых форм [11]. Синтетические кальцийфосфаты в биологической системе вследствие метаболизма клеток организма распадаются на ионы кальция и фосфора, которые в дальнейшем входят в структуру регенерируемой костной ткани [12].

Гидроксиапатит

Наиболее популярным материалом из кальцийфосфатов является гидроксиапатит (ГАП). Он является основным неорганическим компонентом костной ткани и зубной эмали, хорошо усваивается человеческим организмом и находит широкое применение в ортопедии, травматологии и стоматологии с целью коррекции дефектов костной ткани [11].

Химическая формула гидроксиапатита $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$. В кристаллической решетке молекулы ГАП выделяют два структурных каркаса. Первый – «апатитовый канал» образуемый группами OH⁻, расположенными внутри решетки, которая ограничена столбцами из ионов Ca²⁺ и PO₄³⁻. Второй – «остовый каркас», в котором могут размещаться ионы F⁻, Cl⁻, OH⁻, CO₃²⁻, способные изоморфно замещать PO₄³⁻ группы [12, 13].

Гидроксиапатит электронейтрален, обладает стабильной ионной решеткой и является устойчивым соединением, однако, в зависимости от количества ионов кальция в структуре гидроксиапатита, он может нести как положительный, так и отрицательный заряд [13]. В то же время, химическая стабильность является главным недостатком для применения ГАП в остеопластике. Медленная и неполная резорбция синтетического ГАП ограничивает образование новой костной ткани [14]. Резорбция кальцийфосфатных материалов зависит от молярного соотношения Са/Р в их составе. Чем ниже значение отношения Са/Р, тем выше скорость резорбции материала [15].

За счет нестехиометричности состава гидроксиапатита и возможности проводить анионные или катионные замещения в кристаллической решетке, значение соотношения Са/Р в составе ГАП может варьировать от 1.5 до 1.67 [12, 15]. Введение в структуру ГАП ионов-заместителей приводит к искажению и деформации кристаллической решетки, что в дальнейшем приводит к увеличению растворимости и биорезорбируемости замещенного ГАП, по сравнению с чистым ГАП [14].

Материалы на основе ГАП могут быть модифицированы ковалентным присоединением коллагена с целью переноса и доставки различных терапевтических агентов (антибиотики, ростовые факторы), обеспечивая их пролонгированное высвобождение в месте травмы [16]. Использование рекомбинантных факторов роста костной ткани, таких как костные морфогенетические белки (ВМР), иммобилизованных на остеопластических носителях, позволяет эффективнее и быстрее коррегировать сложные врожденные и приобретенные патологии опорно-двигательной системы человека [10].

Ковалентное поперечное сшивание с использованием гидрохлорид(*N*-этил-*N'*-(3-диметиламинопропил)карбодиимида (EDC) и *N*-гидроксисукцинимида (NHS) широко используется для получения композитных материалов с повышенной биосовместимостью, более высоким потенциалом клеточной дифференцировки [17] и с повышенной устойчивостью к ферментативной деградации [18]. Этот метод позволяет получать амидные сшивки «нулевой длины» между группами карбоновых кислот и аминогруппами [19]. Для модификации поверхности гидроксиапатита коллагеном и иммобилизации на ней рекомбинантных ростовых факторов гидроксиапатит инкубируют в растворе бычьего сывороточного альбумина (БСА) и коллагена в присутствии смеси реагентов EDC/NHS. Затем композитный материал гидроксиапатит-коллаген инкубируют в растворе с рекомбинантным костным морфогенетическим белком 2 (rhBMP-2) [20]. Белок адсорбируется на поверхности носителя за счет образования нековалентных взаимодействий [11, 20]. Схема реакции для модификации поверхности гидроксиапатита и иммобилизации на ней rhBMP-2 показана на рис. 2.

Трикальцийфосфат

Другим классом ортофосфатных материалов, нашедших применение в остеопластике, являются трикальцийфосфаты. Материалы на основе трикальцийфосфата характеризуются большей скоростью резорбции по сравнению с материалами на основе ГАП [21]. Также они могут использоваться в составе композитных материалов вместе с гидроксиапатитом, что позволяет контролировать скорость резорбции материала [22].

Значительное внимание в научных клинических исследованиях получил остеопластический матрикс на основе β -трикальцийфосфата (β -TCP). β -TCP с химическим составом Ca₃(PO₄)₂, в отличие от других полиморфных модификаций трикальцийфосфатов, стабилен при температурах ниже 1100 °C и имеет меньшее, по сравнению с ГАП, соотношение Ca/P, и, как следствие, повышенную биоразлагаемость и биосовместимость [23].

Для получения остеопластического материала на основе β -TCP суспензию кристаллогидрата СаHPO₄·H₂O и карбоната кальция CaCO₃ смешивают в присутствии диоксида циркония ZrO₂, высушивают, после чего путем прокаливания при 750–900 °C ГАП переходит в β -TCP. После спекания предварительно отформованного β -TCP при 1050 °C в течение часа образуется блок β -TCP с пористостью 75% [24, 25]. Химические реакции описаны уравнениями 1 и 2.

$$4CaCO_{3} + 6CaHPO_{4} \times H_{2}O \to Ca_{10}(PO_{4})_{6}(OH)_{2} + 8H_{2}O + 4CO_{2}\uparrow (t = 750-900 \text{ °C})$$
(1)

$$Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2 \rightarrow 2Ca_3(PO_4)_2 + Ca_4P_2O_9 + H_2O (t < 1050 \text{ °C})$$





Рис. 2. Схематичное изображение механизма реакции химической сшивки БСА и коллагена, для последующей иммобилизации на матриксе гидроксиапатита остеоиндуктора rhBMP-2;

EDC: гидрохлорид(*N*-этил-*N*'-(3-диметиламинопропил)карбодиимид, NHS: *N*-гидроксисукцинимид. **Fig. 2.** Illustration of the reaction mechanism of BSA and collagen chemical crosslinking for the subsequent immobilization of the rhBMP-2 osteoinducer on a hydroxyapatite matrix;

EDC: 1-ethyl-3(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride, NHS: N-hydroxysuccinimide.

Другой распространенный способ получения матрикса из β -TCP это прокаливание химически синтезированного кальций-дефицитного гидроксиапатита. При температурах 700–800 °C он теряет воду и переходит в низкотемпературный полиморф β -TCP, применяемый в остеопластике (уравнение 3). Дальнейшее нагревание до температуры около 1150 °C приводит к переходу β -TCP в высокотемпературную полиморфную α -Ca₃(PO₄)₂ модификацию, растворимость которой в воде значительно выше [26].

$$Ca_{0}(HPO_{4})(PO_{4})_{5}OH \rightarrow 3Ca_{3}(PO_{4})_{7} + H_{7}O\uparrow(t=700-800 \text{ °C})(3)$$

Структура β -TCP позволяет проводить изоморфные замещения ионов кальция на ионы одновалентных и двухвалентных металлов или силикат-ионов. Силикат-ионы в структуре β -TCP ускоряют дифференцировку МСК на матриксе в месте его имплантации [27]. Металлы Zn, Cu и Ag придают материалу на основе β -TCP антибактериальные свойства. Кроме того, замещенный ионами цинка матрикс из β -TCP замедляет процесс образования на его поверхности остеокластов (клеток, разрушающих костную ткань), и ускоряет работу остеобластов, способствуя формированию костного матрикса [28].

Клиническое применение β -TCP уже продемонстрировало полную регенерацию костных дефектов в течение нескольких лет и замену остеопластического матрикса новообразованной тканью. Частичная резорбция имплантата β -TCP в клинических условиях наблюдается через 2–3 недели после операции, а полная деградация происходит от 1.5 до 5 лет в зависимости от возраста пациента. Отмечалось, что при дефектах губчатых костей резорбция β -TCP и образование костной ткани происходит быстрее, чем при дефектах кортикальных костей [24].

Стоит отметить, что материалы на основе кальцийфосфатов имеют низкую прочность на растяжение, а модуль Юнга таких материалов в среднем в 10 раз больше, чем у костной ткани [3]. Однако механические характеристики кальцийфосфатных материалов можно варьировать на стадии изготовления. При снижении пористости материала увеличивается предел прочности на сжатие, таким образом, β -TCP с пористостью 60% имеет прочность на сжатие 22 Мпа, что почти в семь раз больше, чем для β -TCP с 75% пористостью. Однако, для резорбции β -TCP с 60% пористостью потребуется больше времени, чем для β -TCP с пористостью 75% [29].

Биоактивные стекла

Биологически активные стекла (БС) обрели большой интерес в областях инженерии твердых и мягких тканей благодаря их способности индуцировать экспрессию генов, которые регулируют процессы остео- и ангиогенеза, тем самым усиливая продукцию соответствующих ростовых факторов [30]. Первый тип этих биологически активных неорганических материалов, известный как Bioglass-1 45S5 (BG-1), был открыт Ларри Хенчем в конце 1960-х годов во Флоридском университете. BG-1 с составом 45SiO₂-24.5CaO-24.5Na₂O-6P₂O₅ (масс. %) связывается с живыми тканями, образуя стабильную и плотно структурированную поверхность, благодаря чему успешно используется в качестве наполнителя при костных переломах [31].

Термин «биологическая активность» в контексте этих специальных стекол указывает на способность поверхности биостекла направлять кристаллизацию солей фосфата кальция в сторону образования ГАП, тем самым способствуя соединению между искусственными материалом и тканями организма [32]. Процесс минерализации биосиликатов проходит в несколько этапов и представлен на рис. 3. Сначала поверхность биостекла превращается в силикагель с открытой структурой, обменивающим ионы с биологическими жидкостями организма (стадии 1-3, рис. 3). После чего ионы кальция и фосфата образуют аморфный слой фосфата кальция (стадия 4, рис. 3). Затем слой Са-Р присоединяет гидроксильные и карбонатные ионы, определяющие кристаллизацию гидроксикарбонат-апатита (стадия 5, рис. 3) [33].

Биостекла определяются тремя различными типами неорганических оксидов, включая структурообразующие (SiO₂, B₂O₂ и P₂O₅), модифицирующие (Na₂O, CaO, MgO, K₂O) и промежуточные соединения (Al₂O₃, ZnO, ZrO₂ и TiO₂) [34]. По принципу главного структурообразующего оксида биостекла разделяются на семейства стекол на основе силикатов, боросиликатов, боратов и фосфатов [35]. В дополнение к этому разработаны биоактивные стекла, легированные небольшим количеством биологически активных ионов металлов с различными терапевтическими эффектами (стимулирующие остео- и ангиогенез, противовоспалительные и антисептические) (табл. 1) [36]. Мезопористые БС, получаемые золь-гель процессами, обладают пористостью (2-50 нм) подходящей для иммобилизации в нано-порах различных терапевтических агентов с их последующим локальным высвобождением контролируемым образом [37]. Легированные и мезопористые биоактивные стекла рассматриваются как отдельные классы семейства биостекол.

Исследования *in vitro* и *in vivo* показали, что такие терапевтические функции БС, как улучшение роста и пролиферации клеток, биоминерализация, стимуляция ангиогенеза, противовоспалительная и антибактериальная активность, связаны с высвобождением ионов металлов и ростовых факторов из структуры стекла, после чего само биостекло подвергается резорбции [36].

Использование биокомпозитных остеопластических каркасов на основе БС и полимерной матрицы



Рис. 3. Иллюстрация механизма образования гидроксикарбонат-апатита на поверхности биоактивного стекла. **Fig. 3.** Formation mechanism of hydroxycarbonate apatite on the surface of bioactive glass.

 Таблица 1. Терапевтические эффекты легированных биостекол, определяемые различными биологически активными ионами

 Тable 1. Therapeutic effects of doped bioglass based on various biologically active ions

Терапевтический эффект Therapeutic effect	Ионы металлов Metal ions
Ангиогенез Angiogenesis	$Mg^{2+}, Mn^{2+}, Ca^{2+}, Cu^{2+}, B^{3+}, Si^{4+}, P^{5+}$
Антибактериальный Antibacterial	Ag ⁺ , Cu ²⁺ , Zn ²⁺ , Ga ²⁺ , Mn ²⁺ , Fe ³⁺ , Ce ³⁺
Octeorenes Osteogenesis	$F^{-}, Li^{+}, Sr^{2+}, Mg^{2+}, Mn^{2+}, Ca^{2+}, Cu^{2+}, Ga^{2+}, Si^{4+}, Nb^{5+}$
Противовоспалительный Anti-inflammatory	$Li^{+}, Mn^{2+}, Zn^{2+}, B^{3+}$

дает дополнительные преимущества: 1) запуск биоминерализации которая способствует формированию связи между новообразованной тканью и материалом; 2) улучшение исходных механических свойств полимерной фазы; 3) возможность тонкой настройки скорости резорбции материала [30].

На сегодняшний день опубликованы исследования применения биоактивных стеклянных каркасов [38] и композитных носителей состава полимер/БС [39, 40] в области инженерии костной ткани. Результаты этих исследований показывают, что каркасы PLA/БС являются подходящими кандидатами для достижения оптимальной связи между материалом и тканями, причем последние могут являться как мягкими, так и твердыми [41]. Поэтому активно проводятся исследования, которые предполагают применение этих систем в областях, где устройство должно одновременно соединяться как с мягкими, так и с твердыми тканями (например, имплантаты среднего уха или суставные импланты) [36].

МАТРИКСЫ НА ОСНОВЕ СИНТЕТИЧЕСКИХ ПОЛИМЕРОВ

Синтетические биодеградируемые полимеры представляются перспективными материалами для применения в различных ткане-инженерных конструкциях, преимущественно композитного состава [42].

Наиболее часто используемые резорбируемые синтетические полимеры для изготовления остеопластических матриксов представляют собой насыщенные поли(α-гидроксиэфиры), включая полимолочную кислоту (PLA) и полигликолиевую кислоту (PGA), а также сополимер полимолочнокислого гликолида (PLGA) [43].

Химический состав этих полимеров допускает гидролитическое разложение в результате деэтерификации. После резорбции мономерные компоненты каждого полимера выводятся из организма реципиента естественными путями. РGA превращается в метаболиты или удаляется с помощью других механизмов, а PLA может быть очищен через цикл трикарбоновых кислот [44].

РGA представляет собой гидрофильный и высококристаллический полимер с относительно высокой скоростью разложения. И, хотя PLA структурно очень похож на PGA, PLA проявляет отличные от PGA химические, физические и механические свойства за счет присутствия боковой метильной группы на альфа-углероде (рис. 4) [45].



poly-(lactic-co-glycolic acid)



Сополимерный PLGA является более предпочтительным материалом для изготовления костных имплантатов по сравнению с составляющими его гомополимерами, поскольку физико-химические свойства PLGA позволяют контролировать скорость разложения материала, и формировать PLGA в блоки, волокна, гидрогели и наночастицы [44].

На скорость резорбции синтетических полимерных матриксов влияют такие факторы как:

 молекулярная масса полимера: скорости разложения варьируются от нескольких недель до нескольких месяцев;

2) соотношение LA/GA: PLGA с высоким содержанием LA являются менее гидрофильными, как следствие, поглощают меньше воды и медленнее разлагаются;

 стереохимия: смеси D- и L- мономеров молочной кислоты чаще всего используются для приготовления PLGA, поскольку скорость проникновения молекул воды в D- и L- областях выше, что приводит к ускоренной деградации;

4) структура концевых групп: полимеры с остатками сложных эфиров на концах (в отличие от свободной карбоновой кислоты) демонстрируют более длительные периоды полураспада [46, 47].

Также в качестве синтетических полимерных носителей рассматриваются полиэтиленгликоль (PEG) [48, 49], полиангидриды [50], поли-є-капролактон (PCL) [49, 51], полипропиленфумарат (PPF) [51] и полоксамеры [52]. Преимуществами этих резорбируемых полимерных носителей являются гидролитическая и ферментативная резорбция, отсутствие риска бактериального и вирусного заражения и возможность адаптировать механическую прочность, манипулируя структурой полимера [53].

Благодаря гибкой конструкции и контролируемой скорости деградации, биоразлагаемые синтетические полимеры в форме наночастиц рассматриваются в качестве носителей для доставки рекомбинантных белковых остеоиндукторов и фармсубстанций. На основе сополимера PLA-PEG продемонстрирована система доставки ростового фактора rhBMP-2, носитель в виде вязкой жидкости или полимерных гранул имплантировали к месту хирургической коррекции костной патологии [54]. По итогам исследования комплекс PLA-PEG был признан эффективным транспортным матриксом пролонгированного выпуска рекомбинантного остеоиндуктора rhBMP-2. Показана эффективность rhBMP-2 на различных моделях животных при его иммобилизации на матриксах из PLA [55], PGA [56] и их сополимера PLGA [57].

Несмотря на то, что низкий pH среды, создаваемый продуктами кислотного расщепления, ускоряет деградацию PLGA за счет автокатализа, этот фактор одновременно является недостатком синтетических полимеров [58]. Такое подкисление среды и гидрофобный характер полимеров, оказывает негативное влияние на стабильность белка иммобилизованного на поверхности носителя [59], увеличивает риск возникновения воспалительных реакций и задержки клиренса [60].

В инженерии костной ткани используется комбинированный подход, который заключается в синтезе блок-сополимеров с целью манипулирования характеристиками полимерной системы доставки, например, такими как кинетика выхода фармацевтических соединений, иммобилизованных на остеопластическом полимерном носителе [61, 62].

Синтетические полимерные матриксы на основе PLA и PGA могут комбинироваться в различных соотношениях с кальцийфосфатными материалами (CaPs) для создания композитных материалов с химическими модификациями на поверхности или без них [63]. Когда CaPs объединяются с полимерами в композитный каркас скорость их резорбции, по сравнению с чистым полимером, замедляется [64].

Рагк и соавторы показали эффективность использования композитов PCL с добавлением β-TCP в условиях механической нагрузки сопоставимой с модулем сжатия трабекулярной кости человека. В композитах PCL/β-TCP с содержанием 30% β-TCP отмечалась наиболее ранняя дифференцировка мезенхимальных стволовых клеток и высокая экспрессия остеогенных маркеров [65].

Также высокий уровень остеоинтеграции продемонстрировал композит PLA, содержащий микросферы трикальций-фосфата размером 60–140 мкм (PLA/β-TCP). Благодаря формированию упорядоченной пористой структуры композитного материала, PLA/β-TCP через 16 недель после имплантации в бедренную кость кроликов наблюдалась васкуляризация имплантата и прорастание в его поры новообразованной ткани [66].

БИОКОМПОЗИТНЫЕ КАРКАСЫ

Композитные каркасы с мезопористым кремнием

С точки зрения клинической эффективности, биокомпозитные носители различных фармсубстанций, созданные на основе нано-технологий, являются наиболее перспективными материалами для тканевой инженерии [67].

Наночастицы мезопористого кремния (MSN) ускоряют формирование костной ткани путем повышения активности остеобластов и уменьшают резорбцию кости благодаря снижению активности остеокластов [68]. Материалы на основе MSN способны доставлять к месту травмы фармацевтические молекулы разной структуры и массы, благодаря размеру пор, морфологии и возможности модификации поверхности MSN [67]. Вариативность и гибкость в конструировании наночастиц кремния позволяет выбирать дозировку фармсубстанции и задавать кинетику ее высвобождения в соответствии с функциональными группами молекулы, которая будет адсорбирована на поверхности MSN [69, 70].

На примере доставки ибупрофена, имеющего в составе –СООН группу, отмечается повышенная адсорбция ибупрофена на поверхности MSN, модифицированных полярными молекулами, по сравнению с наночастицами кремния с неполярными модификациями [70]. Как следствие наблюдается более длительный выход фармсубстанции и пролонгированный терапевтический эффект [70].

На модели злокачественной опухоли у мышей продемонстрирована эффективность доставки доксорубицина при помощи MSN модифицированных полиэтиленгликолем (PEG) на поверхности [71]. На 12-ый день животных выводили из эксперимента и оценивали сравнимые скорости роста объемов опухоли. Эффект доксорубицина, выраженный в степени ингибирования скорости роста опухоли, составил 68.7% для загруженных MSN-PEG частиц по сравнению с 42.5% для чистых наночастиц кремния [71]. Такой результат обусловлен улучшенной стабильностью молекулы доксорубицина на поверхности MSN-PEG и более длительным циркулированием наночастиц с фармсубстанцией в крови.

В последних научных исследованиях большое внимание получили композитные каркасы на основе наночастиц MSN сшитых с метакрилатным желатином в составе гидрогелевых мембран [72]. На поверхность мезопористого биостекла через амидную связь иммобилизуют рекомбинантный остеоиндуктор rhBMP-2. In vitro было показано, что выход rhBMP-2 из состава матрикса в течение первых 4 недель эксперимента значительно стимулировал остеогенную дифференцировку клеток, а резорбция композитного носителя на ионы кальция и кремния способствовала клеточной адгезии и остеогенной дифференцировке в течение длительного периода [73]. In vivo гидрогелевые мембраны на основе мезопористого биостекла сшитого желатином продемонстрировали высокие показатели остеогенеза костной ткани при дефекте критического размера черепа крысы [72, 73].

Композитные каркасы с углеродными нанотрубками

Биоразлагаемые композитные каркасы на основе полимеров PLA, PGA в комбинации с углеродными нанотрубками (УНТ) являются перспективной разработкой для широкого спектра применений в инженерии костной ткани в тех случаях, когда неизбежны высокие нагрузки на имплантируемый материал [74]. Такая комбинация композитов особо эффективна, поскольку позволяет добиться самоорганизации волокон УНТ и создания сетевой структуры в составе полимерной матрицы, придает материалу улучшенную механическую прочность, термостойкость и электропроводность при низких концентрациях УНТ [75].

Мікаеl и соавторы представили эффективный способ получения композитных каркасов из микросфер PLGA и многостенных углеродных нанотрубок (МУНТ) с различными модификациями на поверхности [76]. Такие каркасы демонстрировали высокую клеточную адгезию *in vitro*, пролиферацию и минерализацию клеток, а также признаки наличия связи с мягкими тканями.

Аналогичный подход был опробован на композитных каркасах с одностенными углеродными нанотрубками (ОУНТ). Показано, что комбинация PLGA/OУНТ приводила к еще более высокой экспрессии генов и пролиферации клеток для формирования новой мышечной ткани, по сравнению с композитным носителем из PLGA и МУНТ [77]. Предполагается, что такая клеточная активность является следствием повышенной экспрессии трансмембранных клеточных рецепторов – интегринов, что может быть вызвано топографическими особенностями ОУНТ. Такая активность является ключевым элементом для лучшего взаимодействия полимерного каркаса с биологическими компонентами [77].

Еще одним качеством УНТ в составе композитных материалов является возможность изменения термических и электрических свойств PLA [76, 78]. Данный подход может быть использован для повышения реакционной способности стволовых клеток, высеянных на полимер, посредством электростимуляции, тем самым улучшая регенерацию ткани в долгосрочной перспективе [79].

Композитный материал на основе комплекса УНТ/гиалуронат натрия демонстрирует высокий потенциал при восстановлении дефектов костной ткани у крыс [80, 81]. Данный композит индуцирует экспрессию генов, принимающих участие в регенерации костной ткани, таких как остеокальцин и ВМР-2 [80]. Так же наблюдалась повышенная экспрессия коллагена I типа и фактора роста эндотелия сосудов (VEGF). При использовании композита УНТ-гиалуронат натрия в дефектах большеберцовых костей гисто-морфометрический анализ показал увеличение числа и организованности костных трабекул в сравнении с контрольной группой [81].

Однако, наноструктуры углерода вызывают серьезные опасения для использования в качестве компонентов биомедицинских устройств из-за отсутствия данных об их канцерогенности и накопления продуктов распада в организме человека [78].

Композитные каркасы с оксидами металлов

Интересными и перспективными для применения в хирургической остеологии характеристиками обладают композитные системы состава PLA/оксид металла, среди которых оксид цинка ZnO, оксид магния MgO и оксиды железа Fe_2O_3 и Fe_3O_4 [82, 83]. Каждый из этих металлов обладает свойствами, подходящими для различных применений в тканевой инженерии. В сравнении с используемыми в клинике материалами из PLGA, композитные конструкции с оксидами металлов могут уменьшать воспаление и в то же время стимулировать остеогенез и остеоинтеграцию [84].

Оксид цинка в составе остеопластического матрикса ингибирует прикрепление бактерий и стимулирует дифференцировку клеток в направлении фенотипа миоцитов [85]. При интеграции оксида в композитную систему PLLA/ZnO (ZnO в виде наностержней ~40 нм), композит медленно выделяет ионы цинка в окружающую среду [86]. Наностержни действуют как каталитические ядра, слегка ускоряя деградацию полимера. Это наблюдение имеет ключевое значение поскольку улучшает связь между дифференцированными миоцитами и имплантатом [85]. Оксид магния применяется в составе композитных материалов в качестве альтернативы биоактивным стеклам для улучшения биоминерализации и замедления деградации PLA [87]. Частицы MgO, внедренные в полимерную матрицу, буферизуют окружающий pH, тем самым снижая скорость гидролиза PLA, особенно снижая автокаталитический эффект полимера. Характеристики пористого композитного каркаса PLA/MgO изучались в области костной пластики зубов [88]. Авторы сообщают об высокой прочности на сжатие и растяжение, пролонгированном времени резорбции материала, пролиферации MCK костного мозга *in vitro* и регенерации костной ткани *in vivo* на модели собак [89].

Оксиды железа Fe_2O_3 и Fe_3O_4 обладают уникальным свойством, которое может использоваться для улучшения связи ткани с биоматериалом: супермагнетизмом [90]. Использование супермагнитных частиц оксида железа, особенно изученных в лечении рака и ряде других систем доставки лекарств, является новой тенденцией в области регенеративной медицины [91, 92].

В исследованиях сообщается о включении суперпарамагнитных наночастиц оксида железа (γ -Fe₂O₃ и FeO·Fe₂O₃) в PLGA матрицу с последующим приложением статического магнитного поля к композитной конструкции во время культивирования клеток. Магнитная стимуляция, как и наночастицы взятые отдельно, способствовала дифференцировке остеобластов [93].

Объяснение этого явления заключается в двух аспектах, во-первых, стимуляция приложением статического магнитного поля, благодаря диамагнитным свойствам клеточной мембраны, изменяет поток ионов через мембрану; во-вторых, наночастицы оксида железа уменьшают внутриклеточную продукцию H2O2, тем самым ускоряя прогрессирование клеточного цикла. Два этих стимула действуют синергически, что приводит к значительному усилению пролиферации, дифференцировки и секреции МСК, способствуя образованию связи между тканью и материалом [90, 91, 93].

КОМПОЗИТНЫЕ МАТРИКСЫ ИЗ ПРИРОДНЫХ ПОЛИМЕРОВ

Поскольку имплантат, используемый в инженерии костной ткани, должен в определенной степени имитировать характеристики хрящевой и костной ткани, то природные полимеры представляются интуитивно понятным выбором исходного матрикса [94]. Природные полимеры можно разделить по их происхождению (животное, растительное или микробиологическое) и химической структуре (белки, полисахариды, полинуклеотиды) (рис. 5) [95]. Пористые каркасы из природных полимеров стимулируют остеогенную дифференцировку МСК [94]. Однако, прочностные характеристики и резорбируемость данных матриксов в условиях организма реципиента недостаточны, и уступают синтетическим резорбируемым полимерным матриксам [96].

Матриксы на основе хитозана

Хитозан это биодеградируемый природный полимер, полученный в результате дезацетилирования природного полимера хитина [97]. Хитозан обладает выраженными бактерицидными характеристиками и за счет способности усиливать абсорбцию гидрофобных макромолекул используется в качестве носителя для локального пролонгированного выпуска фармацевтических субстанций [98].

Композитные системы состава хитозан/PGA, хитозан/ГАП и хитозан/желатин могут служить в качестве эффективного остеопластического носителя [99, 100]. Биологические мембраны на основе хитозановых нанофибрил с добавлением rhBMP-2 продемонстрировали в экспериментах *in vitro* высокую биологическую активность, выраженную в остеогенной дифференцировке МСК, активности щелочной фосфатазы и кальцификации на протяжении 4 недель с сохранением 50% иммобилизованного rhBMP-2 на мембране [101].

Наночастицы хитозана (NPCS), благодаря их мукоадгезивной катионной природе, используются для снижения токсического эффекта и увеличения активности лекарственного средства, поскольку позволяют доставить терапевтический агент в непосредственную близость от места травмы [102]. NPCS обычно модифицируются для повышения их эффективности. Например, 2*N*-,6*O*-сульфатированный хитозан (2,6SCS) образует полисахарид схожий по структуре с гепарином, который может успешно связываться с доменным участком rhBMP-2 (рис. 6A). Модифицированные наночастицы хитозана замедляют высвобождение ростового фактора и увеличивают его биологическую активность [103, 104].

Матриксы на основе желатина

Желатин представляет собой гидролизованную форму коллагена, полученную при тепловой обработке. Использование желатина в качестве единственного материала в составе носителя для фармсубстанций осложняется его склонностью к быстрой биодеградации в организме реципиента [105]. Пролонгирование времени биодеградации достигается с помощью химической «сшивки» коллагеновых волокон глутаровым альдегидом, однако при этом отмечается цитотоксический эффект, выраженный в замедлении остеогенной дифференцировки МСК в исследованиях *in vitro* [106]. Снижения токсичности удается достичь после четырехсуточной отмывки сшитого матрикса от глутарового альдегида [107].

Биокомпозитный материал на основе желатина и β-TCP продемонстрировал улучшенную биоразлагаемость под воздействием коллагеназы при большем количестве желатина и высокую остеоиндуктивность, выраженную в повышении уровня активности щелочной фосфатазы *in vitro* [108].

Фотохимический процесс с участием трис-(2,2'бипиридин) хлорида рутения(II) [Ru(bpy),]Cl, и пер-



Рис. 5. Классификация природных полимеров в зависимости от их происхождения и химической структуры. **Fig. 5.** Classification of natural polymers based on their origin and chemical structure.



Рис. 6. Схематичное представление механизмов высвобождения белка rhBMP-2 из: наночастиц сульфатированного хитозана (А); фотополимеризуемого желатинового гидрогеля (Б); комплекса гидрогеля с наночастицами хитозана (В).

Fig. 6. Illustration of the mechanisms of rhBMP-2 release from (A) sulfated chitosan nanoparticles (NPCS), (B) photopolymerizable gelatin hydrogel, and (C) a complex of a hydrogel with NPCS.

сульфат-иона позволяет ковалентно сшивать богатые тирозином белки (резин, желатин, фибриноген) за счет образования дитирозиновых связей и получать биополимерные материалы обладающие варьируемыми биомеханическими и тканеадгезионными свойствами, задаваемыми на этапе создания материала [109, 110]. Склонность тирозинбогатых белков к самоорганизации полимерных волокон и взаимодействию с белками внеклеточного матрикса, позволяет использовать биополимеры, сшитые таким способом, в качестве хирургических герметиков или систем доставки лекарственных форм [111, 112].

Получаемый таким образом фотополимеризуемый желатиновый гидрогель (PH), обладает пористостью, подходящей для его нагрузки наночастицами модифицированного хитозана (NPCS) [103, 113]. Непосредственное введение ростовых факторов в PH не дает значительного эффекта, поскольку гидрогель быстро набухает и разлагается, при этом полное высвобождение rhBMP-2 наблюдается уже через 7 дней (рис. 6Б) [103]. Однако композитная система PH с входящими в его состав 2,6SCS-наночастицами (PH/rhBMP-2/NPs) показала наилучшие результаты поэтапного высвобождения терапевтических агентов. Первый интенсивный выброс rhBMP-2 фиксируется в течение первых двух недель после имплантации и связан с набуханием гидрогеля. Затем наблюдается постепенное высвобождение на протяжении 42 дней в результате медленной деградации PH (рис. 6B) [103].

Коллагеновые остеопластические матриксы

Коллаген является наиболее распространенным белком человеческого тела и неминеральным биологическим компонентом скелета. Коллаген можно легко выделять и ферментативно очищать из различных видов ксеногенного матрикса для использования в качестве опорного каркаса для клеточной пролиферации в инженерии костной ткани [114, 115].

Коллагеновые остеопластические каркасы изготавливаются в форме порошка, мембранных пленок, водных форм, гелей, нановолокон и адсорбирующих губок [116].

Универсальность, гигроскопичность и простота использования коллагеновых губок привели к их широкому клиническому применению для локализации и доставки целевых фармацевтических субстанций [117, 118]. С 2002 г. Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) одобрен коммерческий препарат «INFUSE» с рекомбинантным rhBMP-2 на коллагеновой пластине ACS в концентрации 1.5 мг/мл [119].

В хирургической остеологии «INFUSE» применяется в качестве альтернативы аутологичному гребню подвздошной кости для одноуровневых сращений тел позвонков в поясничном отделе и для ускорения сращения открытых большеберцовых переломов с интрамедуллярной фиксацией [119]. Помимо этого, «INFUSE» широко применяется в качестве альтернативы аутологичным костным имплантатам для ограниченного увеличения альвеолярной пазухи и лечения дефектов, связанных с потерей костной ткани в стоматологии [120, 121].

Несмотря на высокую биосовместимость, коллаген обладает рядом недостатков. Коллаген механически неустойчив, и поэтому при имплантации в среду, где губка сжимается окружающими мышцами и тканями, наблюдается локальный избыточный выпуск остеоиндуктивных белков, иммобилизованных на носителе [114]. Резорбция коллагена непредсказуема и ее трудно контролировать, что также приводит к неопределенной кинетике высвобождения рекомбинантного фактора роста. *In vivo* было показано, что через 2 недели лишь 5% rhBMP-2 остается в коллагеновой губке [122].

Увеличения времени резорбции коллагена можно достичь сшиванием коллагеновых молекулярных цепей химическими агентами: глутаровым альдегидом, карбодиимидом и генипином, или с помощью физического воздействия: УФ-излучения или дегидротермической обработки. Однако химические сшивающие агенты вследствие цитотоксичности отрицательно влияют на биосовместимость и регенераторный потенциал материала [116, 123].

Кроме того, коллаген, экстрагированный из ксеногенного матрикса, при недостаточно эффективной химической очистке демонстрирует выраженную имунногенность. У 20% пациентов, получивших имплантат из коллагеновой губки, обнаруживались антитела к коллагену I типа [114, 124].

Другой недостаток применения коллагеновых каркасов заключается в сложности их стерилизации, поскольку тепловая стерилизация вызывает частичную или полную необратимую денатурацию коллагеновых волокон [125, 126], вследствие чего для стерилизации коллагеновых губок используют газовую стерилизацию этиленоксидом [127]. Однако, при данном способе стерилизации коллагеновой губки с иммобилизованным на ней rhBMP-2 отмечалось непредсказуемое изменение кинетики выпуска ростового фактора и снижение его биологической активности [128, 129].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на все преимущества аутологичной кости: наличие клеточных элементов костного мозга, наличие факторов роста и локального кровоснабжения – синтетические и биокомпозиционные остеопластические матриксы могут являться реальной альтернативой аутологичному костному трансплантату, особенно в вариантах транспортных систем для локального пролонгированного выхода целевых фармацевтических субстанций.

При наличии положительных научно-практических результатов по изучению остеопластических матриксов нового поколения остается ряд нерешенных вопросов, главными из которых являются:

 оптимизация времени резорбции костнопластического матрикса;

 выбор эффективной технологии формирования резорбции остеопластического матрикса, синхронизированной по времени с процессом костной регенерации;

 проведение работ по стабилизации матрикса для исключения выраженной макрофагальной реакции организма реципиента;

 – решение вопросов, связанных с сертификацией и регистрацией в надзорных медицинских организациях новых вариантов остеопластических хирургических имплантатов.

Экспериментальные и клинические исследования остеопластических матриксов в настоящее время проводятся практически во всех странах мира. Участие большого количества ведущих научно-исследовательских центров, а также подключение значительных материально-финансовых ресурсов позволяет надеяться на значительные научно-производственные успехи в данном вопросе регенеративной медицины.

Финансовая поддержка

Данная работа не имела какой-либо финансовой поддержки от сторонних организаций.

Financial support

This study did not have any financial support from outside organizations.

Вклад авторов

Д.Д. Лыкошин – идея работы, подбор публикаций, анализ и описание результатов поиска, подготовка и оформление статьи, написание текста статьи;

В.В. Зайцев – подбор публикаций, анализ и описание результатов поиска;

М.А. Костромина – подготовка и оформление статьи, работа с графическими материалами;

Р.С. Есипов – подготовка и оформление статьи, написание текста статьи.

Authors' contribution

D.D. Lykoshin – work idea, selection of publications, analysis and description of search results, preparation, design of the article, and writing the text of the article;

V.V. Zaitsev – selection of publications and analysis and description of search results;

M.A. Kostromina – preparation and design of the article and work with graphic materials;

R.S. *Esipov* – preparation and design of the article and writing the text of the article.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. The authors declare no conflicts of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Henkel J., Woodruff M.A., Epari D.R., Steck R., Glatt V., Dickinson I.C., Choong P.F., Schuetz M.A., Hutmacher D.W. Bone Regeneration Based on Tissue Engineering Conceptions A 21st Century Perspective Bone Res. 2013;1(3):216-248. https://doi.org/10.4248/BR201303002

2. Barabaschi G.D., Manoharan V., Li Q., Bertassoni L.E. Engineering Pre-vascularized Scaffolds for Bone Regeneration. Adv. Exp. Med. Biol. 2015;881:79-94. https:// doi.org/10.1007/978-3-319-22345-2 5

3. O'Brien F.J. Biomaterials & scaffolds for tissue engineering. Mat. Today. 2011;14(3):88-95. https://doi. org/10.1016/S1369-7021(11)70058-X

4. García-Gareta E., Coathup M.J., Blunn G.W. Osteoinduction of bone grafting materials for bone repair and regeneration. Bone. 2015; 81:112-121. https://doi. org/10.1016/j.bone.2015.07.007

5. Воробьев К.А., Божкова С.А., Тихилов Р.М., Черный А.Ж. Современные способы обработки и стерилизации аллогенных костных тканей (обзор литературы). Травматология и ортопедия России. 2017;23(3):134-147. https://doi.org/10.21823/2311-2905-2017-23-3-134-147

[Vorobyov K.A., Bozhkova S.A., Tikhilov R.M., Cherny A.Zh. Current methods of processing and sterilization of bone allografts (review of literature). Travmatologiya i ortopediya Rossii = Traumatology and Orthopedics of Russia. 2017;23(3):134-147 (in Russ.). https://doi.org/10.21823/2311-2905-2017-23-3-134-147]

6. Baldwin P., Li D.J., Auston D.A., Mir H.S., Yoon R.S., Koval K.J. Autograft, Allograft, and Bone Graft Substitutes: Clinical Evidence and Indications for Use in the Setting of Orthopaedic Trauma Surgery. J. Orthop. 2019;33(4):203–213. https://doi.org/10.1097/ Trauma. bot.000000000001420

7. Islam A., Chapin K., Moore E., Ford J., Rimnac C., Akkus O. Gamma Radiation Sterilization Reduces the Highcycle Fatigue Life of Allograft Bone. Clin. Orthop. Relat. Res. 2016;474(3):827-835. https://doi.org/10.1007/s11999-015-4589-y

8. Zamborsky R., Svec A., Bohac M., Kilian M., Kokavec M. Infection in Bone Allograft Transplants. Exp. Clin. Transplant. 2016;14(5):484-490.

https://doi.org/10.6002/ect.2016.0076

9. Reddi A.H., Iwasa K. Morphogenesis, Bone Morphogenetic Proteins, and Regeneration of Bone and Articular Cartilage. In: Principles of Regenerative Medicine (Third Edition). Academic Press; 2019. Chapter 25. P. 405-416. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-809880-6.00025-4

10. Boerckel J.D., Kolambkar Y.M., Dupont K.M., Uhrig B.A., Phelps E.A., Stevens H.Y., García A.J., Guldberg R.E. Effects of protein dose and delivery system on BMP-mediated bone regeneration. Biomaterials. 2011;32(22):5241-5251. https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2011.03.063

11. Damlar I., Erdoğan Ö., Tatli U., Arpağ O.F., Görmez U., Üstün Y. Comparison of osteoconductive properties of three different β-tricalcium phosphate graft materials: a pilot histomorphometric study in a pig model. J. Craniomaxillofac. Surg. 2015;43(1):175–180.

https://doi.org/10.1016/j.jcms.2014.11.006

12. Tite T., Popa A.C., Balescu L.M., Bogdan I.M., Pasuk I., Ferreira J., Stan G.E. Cationic Substitutions in Hydroxyapatite: Current Status of the Derived Biofunctional Effects and Their In Vitro Interrogation Methods. Materials (Basel). 2018;11(11):2081. https://doi.org/10.3390/ma11112081

13. Basirun W.J., Nasiri-Tabrizi B., Baradaran S. Overview of Hydroxyapatite-Graphene Nanoplatelets Composite as Bone Graft Substitute: Mechanical Behavior and In-vitro Biofunctionality. Critical reviews in solid state and material sciences. 2018;43(3):177-212.

https://doi.org/10.1080/10408436.2017.1333951

14. Sheikh Z., Abdallah M.N., Hanafi A.A., Misbahuddin S., Rashid H., Glogauer M. Mechanisms of in Vivo Degradation and Resorption of Calcium Phosphate Based Biomaterials. Materials. 2015:8(11):7913-7925.

https://doi.org/10.3390/ma8115430

15. Raynaud S., Champion E., Bernache-Assollant D., Thomas P. Calcium phosphate apatites with variable Ca/P atomic ratio I. Synthesis, characterisation and thermal stability of powders. Biomaterials. 2002;23(4):1065-1072. https://doi.org/10.1016/s0142-9612(01)00218-6

16. Bose S., Tarafder S. Calcium phosphate ceramic systems in growth factor and drug delivery for bone tissue engineering: A review. Acta Biomater. 2012;8(4):1401-1421.

https://doi.org/10.1016/j.actbio.2011.11.017

17. Parsamehr P.S., Zahed M., Tofighy M.A., Mohammadi T., Rezakazemi M. Preparation of novel cross-linked graphene oxide membrane for desalination applications using (EDC and NHS)-activated graphene oxide and PEI. Desalination. 2019;418(15):114079.

https://doi.org/10.1016/j.desal.2019.114079

18. Poddar S., Agarwal P.S., Sahi A.K., Vajanthri K.Y., Pallawi Singh K.N., Mahto S.K. Fabrication and Cytocompatibility Evaluation of Psyllium Husk (Isabgol)/ Gelatin Composite Scaffolds. Appl. Biochem. Biotechnol. 2019;188(3):750-768.

https://doi.org/10.1007/s12010-019-02958-7

19. Nam K., Kimura T., Funamoto S., Kishida A. Preparation of a collagen/polymer hybrid gel designed for tissue membranes. Part I: Controlling the polymer-collagen cross-linking process using an ethanol/water co-solvent. Acta Biomater: 2010;6(2):403-408.

https://doi.org/10.1016/j.actbio.2009.06.021

20. Teixeira S., Yang L., Dijkstra P.J., Ferraz M.P., Monteiro F.J. Heparinized hydroxyapatite/collagen threedimensional scaffolds for tissue engineering. J. Mater. Sci. Mater. Med. 2010;21(8):2385-2392.

https://doi.org/10.1007/s10856-010-4097-2

21. Hernigou P., Dubory A., Pariat J., Potage D., Roubineau F., Jammal S., Flouzat Lachaniette C.H. Betatricalcium phosphate for orthopedic reconstructions as an alternative to autogenous bone graft. Morphologie. 2017;101(334):173-179.

https://doi.org/10.1016/j.morpho.2017.03.005

22. Owen G.Rh., Dard M., Larjava H. Hydoxyapatite/ beta-tricalcium phosphate biphasic ceramics as regenerative material for the repair of complex bone defects. J. Biomed. Mater. Res. B Appl. Biomater. 2018;106(6):2493-2512. https://doi.org/10.1002/jbm.b.34049

23. Zhang L., Zhang Ch., Zhang R., Jiang D., Zhu Q., Wang S. Extraction and characterization of HA/β-TCP biphasic calcium phosphate from marine fish. Mat. Letters. 2019;236(1):680-682.

https://doi.org/10.1016/j.matlet.2018.11.014

24. Tanaka T., Komaki H., Chazono M., Kitasato S., Kakuta A., Akiyama S., Marumo K. Basic research and clinical application of beta-tricalcium phosphate (β -TCP). Morphologie. 2017;101(334):164-172. https://doi.org/10.1016/j.morpho.2017.03.002

Остеопластические материалы нового поколения на основе биологических и синтетических матриксов

25. Shishido A., Yokogawa Y. TEM Observation of Heat-Treated β -Tricalcium Phosphate Powder and its Precursor Obtained by Mechanochemical Reaction. *Key Eng. Mat.* 2017;758:184–188.

https://doi.org/10.4028/www.scientific.net/KEM.758.184

26. Wen J., Kim I.Y., Kikuta K., Ohtsuki C. Optimization of Sintering Conditions for Improvement of Mechanical Property of a-Tricalcium Phosphate Blocks. Glob. J. Biotechnol. Biomater. Sci. 2016;1(1):010–016.

https://doi.org/10.17352/gjbbs.000004

27. Zhang E., Yang L., Xu J., Chen H. Microstructure, mechanical properties and bio-corrosion properties of Mg–Si(–Ca, Zn) alloy for biomedical application. *Acta Biomater.* 2010;6(5):1756–1762.

https://doi.org/10.1016/j.actbio.2009.11.024

28. Chou J., Hao J., Kuroda S., Bishop D., Ben-Nissan B., Milthorpe B., Otsuka M. Bone Regeneration of Rat Tibial Defect by Zinc-Tricalcium Phosphate (Zn-TCP) Synthesized from Porous Foraminifera Carbonate Macrospheres. *Mar. Drugs.* 2013;11(12):5148–5158.

https://doi.org/10.3390/md11125148

29. Hirota M., Hayakawa T., Shima T., Ametani A., Tohnai I. High porous titanium scaffolds showed higher compatibility than lower porous beta-tricalcium phosphate scaffolds for regulating human osteoblast and osteoclast differentiation. *Mater. Sci. Eng. C.: Mate. Biol. Appl.* 2015;49:623–631. https://doi.org/10.1016/j.msec.2015.01.006

30. Kaur G., Pandey O.P., Singh K., Homa D., Scott B., Pickrell G. A review of bioactive glasses: Their structure, properties, fabrication and apatite formation. *J. Biomed. Mater. Res. A.* 2014;102(1):254–274.

https://doi.org/10.1002/jbm.a.34690

31. Fiume E., Barberi J., Verné E., Baino F. Bioactive Glasses: From Parent 45S5 Composition to Scaffold-Assisted Tissue-Healing Therapies. *J. Funct. Biomater.* 2018;9(1):24. https://doi.org/10.3390/jfb9010024

32. Dittler M.L., Unalan I., Grünewald A., Beltrán A.M., Grillo C.A., Destch R., Gonzalez M.C., Boccaccini A.R. Bioactive glass (45S5)-based 3D scaffolds coated with magnesium and zinc-loaded hydroxyapatite nanoparticles for tissue engineering applications. *Colloids. Surf. B: Biointerfaces.* 2019;182:110346. https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2019.110346

33. Ferraris S, Yamaguchi S, Barbani N, Cazzola M., Cristallini C., Miola M., Vernè E., Spriano S. Bioactive materials: *In vitro* investigation of different mechanisms of hydroxyapatite precipitation. *Acta Biomater*. 2020;102:468–480.

https://doi.org/10.1016/j.actbio.2019.11.024

34. O'Donnell M.D. Melt-Derived Bioactive Glass. In: *Bio-glasses: An introduction*. New Jersey, USA: John Wiley & Sons; 2012. P. 13–28.

https://doi.org/10.1002/9781118346457.ch2

35. Höland W., Beall G. H. Glass-Ceramics. In: *Handbook* of Advanced Ceramics: Materials, Applications, Processing and Properties. New York, USA: Academic Press; 2013. Chapter 5.1. P. 371–381.

https://doi.org/10.1016/B978-0-12-385469-8.00021-6

36. Nandi S.K., Mahato A., Kundu B., Mukherjee P. Doped Bioactive Glass Materials in Bone Regeneration. In: *Advanced Techniques in Bone Regeneration*. Norderstedt, Germany: BoD – Books on Demand; 2016. P. 275–328. https://doi.org/10.5772/63266

37. Zhang X., Zeng D., Li N., Wen J., Jiang X., Liu C., Li Y. Functionalized mesoporous bioactive glass scaffolds for enhanced bone tissue regeneration. *Sci Rep.* 2016;6:19361. https://doi.org/10.1038/srep19361 38. El-Rashidy A.A., Roether J.A., Harhaus L., Kneser U., Boccaccini A.R. Regenerating bone with bioactive glass scaffolds: A review of *in vivo* studies in bone defect models. *Acta Biomater*. 2017;62:1–28.

https://doi.org/10.1016/j.actbio.2017.08.030

39. Bossard C., Granel H., Wittrant Y., Jallot É., Lao J., Vial C., Tiainen H. Polycaprolactone/bioactive glass hybrid scaffolds for bone regeneration. *Biomed. Glasses.* 2018;4(1):108–122.

https://doi.org/10.1515/bglass-2018-0010

40. Ding Y., Souza M.T., Li W., Schubert D.W., Boccaccini A.R., Roether J.A. Bioactive Glass-Biopolymer Composites for Applications in Tissue Engineering. In: *Handbook of Bioceramics and Biocomposites*. Switzerland: Springer International Publishing; 2016. P. 325–356. https://doi.org/10.1007/978-3-319-12460-5 17

41. Meretoja V.V., Tirri T., Malin M., Seppälä J.V., Närhi T.O. Ectopic bone formation in and soft-tissue response to P(CL/DLLA)/bioactive glass composite scaffolds. *Clin. Oral. Implants Res.* 2014;25(2):159–164.

https://doi.org/10.1111/clr.12051

42. Iqbal N., Khan A.S., Asif A., Yar M., Haycock J.W., Rehman I.U. Recent concepts in biodegradable polymers for tissue engineering paradigms: A critical review. *International Materials Reviews*. 2018. 64(2):91–126.

https://doi.org/10.1080/09506608.2018.1460943

43. Shen Y., Tu T., Yi B., Wang X., Tang H., Liu W., Zhang Y. Electrospun acid-neutralizing fibers for the amelioration of inflammatory response. *Acta Biomater*. 2019;97:200–215.

https://doi.org/10.1016/j.actbio.2019.08.014

44. Luo H., Xiong G., Li Q., Ma C., Zhu Y., Guo R. Preparation and properties of a novel porous poly(lactic acid) composite reinforced with bacterial cellulose nanowhiskers. *Fibers and Polym.* 2014;15(12):2591–2596.

https://doi.org/10.1007/s12221-014-2591-8

45. Gentile P., Chiono V., Carmagnola I., Hatton P. V. An Overview of Poly(lactic-*co*-glycolic) Acid (PLGA)-Based Biomaterials for Bone Tissue Engineering. *Int. J. Mol. Sci.* 2014;15(3):3640–3659.

https://doi.org/10.3390/ijms15033640

46. Elmowafy E.M., Tiboni M., Soliman M.E. Biocompatibility, biodegradation and biomedical applications of poly (lactic acid)/poly (lactic-co-glycolic acid) micro and nanoparticles. *J. Pharm. Investig.* 2019;49:347–380.

https://doi.org/10.1007/s40005-019-00439-x

47. Anderson J.M, Shive M.S. Biodegradation and biocompatibility of PLA and PLGA microspheres. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2012;64:72–82.

https://doi.org/10.1016/j.addr.2012.09.004

48. Yang F., Wang J., Hou J., Guo H., Liu C. Bone regeneration using cell-mediated responsive degradable PEG-based scaffolds incorporating with rhBMP-2. *Biomaterials*. 2013;34(5):1514–1528.

https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2012.10.058

49. Ni P., Ding Q., Fan M., Liao J., Qian Z., Luo J. Injectable thermosensitive PEG-PCL-PEG hydrogel/acellular bone matrix composite for bone regeneration in cranial defects. *Biomaterials*. 2014;35(1):236–248.

https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2013.10.016

50. Dorati R., DeTrizio A., Modena T., Conti B., Benazzo F., Gastaldi G. Biodegradable Scaffolds for Bone Regeneration Combined with Drug-Delivery Systems in Osteomyelitis Therapy. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2017;10(4):96. https://doi.org/10.3390/ph10040096 51. Buyuksungur S., Endogan Tanir T., Buyuksungur A., Bektas E.I., Torun Kose G., Yucel D. 3D printed poly-(ε-caprolactone) scaffolds modified with hydroxyapatite and poly(propylene fumarate) and their effects on the healing of rabbit femur defects. *Biomater Sci.* 2017;5(10):2144–2158. https://doi.org/10.1039/c7bm00514h

52. Volkmer E., Leicht U., Moritz M., Schwarz C., Wiese H., Milz S. Poloxamer-based hydrogels hardening at body core temperature as carriers for cell based therapies: *in vitro* and *in vivo* analysis. *J. Mater. Sci. Mater. Med.* 2013;24(9):2223–2234. https://doi.org/10.1007/s10856-013-4966-6

53. Amiryaghoubi N., Fathi M., Pesyan N.N., Samiei M., Barar J., Omidi Y. Bioactive polymeric scaffolds for osteogenic repair and bone regenerative medicine. *Med. Res. Rev.* 2020;40(5):1833–1870.

https://doi.org/10.1002/med.21672

54. Eğri S., Eczacıoğlu N. Sequential VEGF and BMP-2 releasing PLA-PEG-PLA scaffolds for bone tissue engineering: I. Design and *in vitro* tests. Artif. Cells. *Nanomed. Biotechnol.* 2017;45(2):321–329.

https://doi.org/10.3109/21691401.2016.1147454

55. Schliephake H., Weich H., Dullin C., Gruber R., Frahse S. Mandibular bone repair by implantation of rhBMP-2 in a slow release carrier of polylactic acid—An experimental study in rats. *Biomaterials*. 2008;29(1):103–110.

https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2007.09.019

56. Facca S., Ferrand A., Mendoza-Palomares C., Perrin-Schmitt F., Netter P., Mainard D. Bone Formation Induced by Growth Factors Embedded into the Nanostructured Particles. *J. Biomed. Nanotechnol.* 2011;7(3):482–485. https://doi.org/10.1166/jbp.2011.1211

https://doi.org/10.1166/jbn.2011.1311

57. Wink J.D., Gerety P.A., Sherif R.D., Lim Y., Clarke N.A., Rajapakse C.S. Sustained Delivery of rhBMP-2 by Means of Poly(Lactic-*co*-Glycolic Acid) Microspheres: Cranial Bone Regeneration without Heterotopic Ossification or Craniosynostosis. *Plast. Reconstr. Surg.* 2014;134(1):51–59. https://doi.org/10.1097/prs.00000000000287

58. Machatschek R., Schulz B., Lendlein A. The influence of pH on the molecular degradation mechanism of PLGA. *MRS Advances*. 2018;3(63):3883–3889.

https://doi.org/10.1557/adv.2018.602

59. Liu Y., Ghassemi A.H., Hennink W.E., Schwendeman S.P. The microclimate pH in poly(D,L-lactide-co-hydroxymethyl glycolide) microspheres during biodegradation. *Biomaterials*. 2012;33(30):7584–7593.

https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2012.06.013

60. Hines D.J., Kaplan D.L. Poly(lactic-co-glycolic) Acid– Controlled-Release Systems: Experimental and Modeling Insights. *Crit. Rev. Ther. Drug Carrier. Syst.* 2013;30(3):257–276.

https://doi.org/10.1615/critrevtherdrugcarriersyst.2013006475

61. Kutikov A.B., Song J. Biodegradable PEG-Based Amphiphilic Block Copolymers for Tissue Engineering Applications. *ACS Biomater: Sci. Eng.* 2015;1(7):463–480. https://doi.org/10.1021/acsbiomaterials.5b00122

62. Pan H., Zheng Q., Guo X., Wu Y., Wu B. Polydopamineassisted BMP-2-derived peptides immobilization on biomimetic copolymer scaffold for enhanced bone induction *in vitro* and *in vivo*. *Colloids Surf. B Biointerfaces*. 2016;142:1–9.

https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2016.01.060

63. Majchrowicz A., Roguska A., Krawczyńska A., Lewandowska M., Martí-Muñoz J., Engel E. *In vitro* evaluation of degradable electrospun polylactic acid/bioactive calcium phosphate ormoglass scaffolds. *Archiv. Civ. Mech. Eng.* 2020;20:1–11.

https://doi.org/10.1007/s43452-020-00052-y

64. Amini A.R., Laurencin C.T., Nukavarapu S.P. Bone Tissue Engineering: Recent Advances and Challenges. *Crit. Rev. Biomed. Eng.* 2012;40(5):363–408.

https://doi.org/10.1615/critrevbiomedeng.v40.i5.10

65. Park S.H., Park S.A., Kang Y.G., Shin J.W., Park Y.S., Gu S.R. PCL/β-TCP Composite Scaffolds Exhibit Positive Osteogenic Differentiation with Mechanical Stimulation. *Tissue Eng. Regen Med.* 2017;14(4):349–358. https://doi.org/10.1007/s13770-017-0022-9

66. Shin D.Y., Kang M.H., Kang I.G., Kim H.E., Jeong S.H. *In vitro* and *in vivo* evaluation of polylactic acidbased composite with tricalcium phosphate microsphere for enhanced biodegradability and osseointegration. *J. Biomater. Appl.* 2018;32(10):1360–1370.

https://doi.org/10.1177/0885328218763660

67. Wang Y., Zhao Q., Han N., Bai L., Li J., Liu J., Che E., Hu L., Zhang Q., Jiang T., Wang S. Mesoporous silica nanoparticles in drug delivery and biomedical applications. *Nanomedicine*. 2015;11(2):313–327.

https://doi.org/10.1016/j.nano.2014.09.014

68. Cheng H., Chawla A., Yang Y., Li Y., Zhang J., Jang H.L., Khademhosseini A. Development of nanomaterials for bone-targeted drug delivery. *Drug Discov. Today.* 2017;22(9):1336–1350.

https://doi.org/10.1016/j.drudis.2017.04.021

69. Zhou Y., Quan G., Wu Q., Zhang X., Niu B., Wu B., Huang Y., Pan X., Wu C. Mesoporous silica nanoparticles for drug and gene delivery. *Acta Pharm. Sin. B.* 2017;8(2):165–177. https://doi.org/10.1016/j.apsb.2018.01.007

70. Vallet-Regí M. Ordered Mesoporous Materials in the Context of Drug Delivery Systems and Bone Tissue Engineering. *Chemistry*. 2006;12(23):5934–5943.

https://doi.org/10.1002/chem.200600226

71. Ma M., Zheng S., Chen H., Yao M., Zhang K., Jia X., Mou J., Xu H., Wu R., Shi J. A combined "RAFT" and "Graft From" polymerization strategy for surface modification of mesoporous silica nanoparticles: towards enhanced tumor accumulation and cancer therapy efficacy. *J. Mater. Chem. B.* 2014;2(35):5828–5836.

https://doi.org/10.1039/C3TB21666G

72. Motealleh A., Kehr N. S. Nanocomposite Hydrogels and Their Applications in Tissue Engineering. *Adv. Healthc. Mater.* 2017;6(1):10.1002/adhm.201600938.

https://doi.org/10.1002/adhm.201600938

73. Xin T., Mao J., Liu L., Tang J., Wu L., Yu X., Gu Y., Cui W., Chen L. Programmed Sustained Release of Recombinant Human Bone Morphogenetic Protein-2 and Inorganic Ion Composite Hydrogel as Artificial Periosteum. *ACS Appl. Mater. Interfaces.* 2020;12(6):6840–6851. https://doi.org/10.1021/acsami.9b18496

74. Zhang D., Liu X., Wu G. Forming CNT-guided

stereocomplex networks in polylactide-based nanocomposites. *Compos. Sci. Technol.* 2016;128:8–16.

https://doi.org/10.1016/j.compscitech.2016.03.003

75. Kumar S.K., Jouault N., Benicewicz B., Neely T. Nanocomposites with Polymer Grafted Nanoparticles. *Macromolecules*. 2013;46(9):3199–3214. https://doi.org/10.1021/mod001285

https://doi.org/10.1021/ma4001385

76. Mikael P.E., Amini A.R., Basu J., Josefina Arellano-Jimenez M., Laurencin C.T., Sanders M.M., Barry Carter C., Nukavarapu S.P. Functionalized carbon nanotube reinforced scaffolds for bone regenerative engineering: fabrication, *in vitro* and *in vivo* evaluation. *Biomed. Mater.* 2014;9(3):035001.

https://doi.org/10.1088/1748-6041/9/3/035001

77. Shrestha B., DeLuna F., Anastasio M.A., Yong Ye J., Brey E.M. Photoacoustic Imaging in Tissue Engineering and Regenerative Medicine. *Tissue Eng. Part B Rev.* 2020;26(1):79–102.

https://doi.org/10.1089/ten.TEB.2019.0296

78. Lorite G.S., Pitkänen O., Mohl M., Kordas K., Koivisto J.T., Kellomäki M., Monique Mendonça C.P., Jesus M.B. Carbon nanotube-based matrices for tissue engineering. In: *Materials for Biomedical Engineering. Bioactive Materials, Properties, and Applications.* Elsevier; 2019. Chapter 10. P. 323–353.

https://doi.org/10.1016/B978-0-12-818431-8.00003-9

79. Zhu S., Jing W., Hu X., Huang Z., Cai Q., Ao Y., Yang X. Time-dependent effect of electrical stimulation on osteogenic differentiation of bone mesenchymal stromal cells cultured on conductive nanofibers. *J. Biomed. Mater. Res. A.* 2017;105(12):3369–3383.

https://doi.org/10.1002/jbm.a.36181

80. Andrade V.B., Sá M.A., Mendes R.M., Martins-Júnior P.A., Silva G., Sousa B.R. Enhancement of Bone Healing by Local Administration of Carbon Nanotubes Functionalized with Sodium Hyaluronate in Rat Tibiae. *Cells Tissues Organs*. 2017;204(3–4):137–149.

https://doi.org/10.1159/000453030

81. Sá M.A., Andrade V.B., Mendes R.M., Caliari M.V., Ladeira L.O., Silva E.E., Silva G.A., Corrêa-Júnior J.D., Ferreira A.J. Carbon nanotubes functionalized with sodium hyaluronate restore bone repair in diabetic rat sockets. *Oral Dis.* 2013;19(5):484–493.

https://doi.org/10.1111/odi.12030

82. Wang X., Huang Z., Wei M., Lu T., Nong D., Zhao J., Gao X., Teng L. Catalytic effect of nanosized ZnO and TiO₂ on thermal degradation of poly(lactic acid) and isoconversional kinetic analysis. *Thermochimica Acta.* 2019;672:14–24. https://doi.org/10.1016/j.tca.2018.12.008

83. Lebedev S.M. Manufacturing poly(lactic acid)/metal composites and their characterization. *Int. J. Adv. Manuf. Technol.* 2019;102:3213–3216.

https://doi.org/10.1007/s00170-019-03420-y

84. Glenske K., Donkiewicz P., Köwitsch A., Milosevic-Oljaca N., Rider P., Rofall S., Franke J., Jung O., Smeets R., Schnettler R., Wenisch S., Barbeck M. Applications of Metals for Bone Regeneration. Int. J. Mol. Sci. 2018;19(3):826.

https://doi.org/10.3390/ijms19030826

85. Trujillo S., Lizundia E., Vilas J.L., Salmeron-Sanchez M. PLLA/ZnO nanocomposites: Dynamic surfaces to harness cell differentiation. *Colloids Surf. B Biointerfaces*. 2016;144:152–160.

https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2016.04.007

86. Pérez-Álvarez L., Lizundia E., Ruiz-Rubio L., Benito V., Moreno I., Luis J., Vilas-Vilela J.S. Hydrolysis of poly(L-lactide)/ZnO nanocomposites with antimicrobial activity. *J. Appl. Polym. Sci.*2019;136(28):47786. https://doi.org/10.1002/app.47786

87. Zhao Y., Liang H., Zhang S., Qu S., Jiang Y., Chen M. Effects of Magnesium Oxide (MgO) Shapes on *In Vitro* and *In Vivo* Degradation Behaviors of PLA/MgO Composites in Long Term. *Polymers*. 2020;12(5):E1074.

https://doi.org/10.3390/polym12051074

88. Brown A., Zaky S., Ray H. J., Sfeir C. Porous magnesium/PLGA composite scaffolds for enhanced bone regeneration following tooth extraction. *Acta Biomater*. 2015;11:543–553.

https://doi.org/10.1016/j.actbio.2014.09.008

89. Urdzíková L., Jendelová P., Glogarová K., Burian M., Hájek M., Syková E. Transplantation of Bone Marrow Stem Cells as well as Mobilization by Granulocyte-Colony Stimulating Factor Promotes Recovery after Spinal Cord Injury in Rats. *J. Neurotrauma.* 2016;24(9):1379–1391. https://doi.org/10.1089/neu.2006.23.1379

90. Li Y., Ye D., Li M., Ma M., Gu N. Adaptive Materials Based on Iron Oxide Nanoparticles for Bone Regeneration. *ChemPhysChem.* 2018;19(16):1965–1979. https://doi.org/10.1002/cphc.201701294

91. Sharifi S., Seyednejad H., Laurent S., Atyabi F.,

Saei A.A., Mahmoudi M. Superparamagnetic iron oxide nanoparticles for *in vivo* molecular and cellular imaging. *Contrast Media Mol. Imaging.* 2015;10(5):329–355. https://doi.org/10.1002/cmmi.1638

92. Kremen T. J., Bez M., Sheyn D., Ben-David S., Da X.,

Tawackoli W., Wagner S., Gazit D., Pelled G. *In Vivo* Imaging of Exogenous Progenitor Cells in Tendon Regeneration via Superparamagnetic Iron Oxide Particles. *Am. J. Sports Med.* 2019;47(11):2737–2744.

https://doi.org/10.1177%2F0363546519861080

93. Meng J., Xiao B., Zhang Y., Liu J., Xue H., Lei J., Kong H., Huang Y., Jin Z., Gu N., Xu H. Super-paramagnetic responsive nanofibrous scaffolds under static magnetic field enhance osteogenesis for bone repair *in vivo. Sci. Rep.* 2013;3:2655.

https://doi.org/10.1038/srep02655

94. Ghassemi T., Shahroodi A., Ebrahimzadeh M.H., Mousavian A., Movaffagh J., Moradi A. Current Concepts in Scaffolding for Bone Tissue Engineering. *Arch. Bone Jt. Surg.* 2018;6(2):90–99.

https://dx.doi.org/10.22038/abjs.2018.26340.1713

95. Akilbekova D., Shaimerdenova M., Adilov S., Berillo D. Biocompatible scaffolds based on natural polymers for regenerative medicine. *Int. J. Biol. Macromol.* 2018;114:324–333.

https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.03.116

96. Sofi H.S., Ashraf R., Beigh M.A., Sheikh F.A. Scaffolds Fabricated from Natural Polymers/Composites by Electrospinning for Bone Tissue Regeneration. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2018;1078:49–78.

https://doi.org/10.1007/978-981-13-0950-2_4

97. Islam S., Rahman Bhuiyan M.A., Islam M.N. Chitin and Chitosan: Structure, Properties and Applications in Biomedical Engineering. *J. Polym. Environ.* 2017;25:854–866. https://doi.org/10.1007/s10924-016-0865-5

98. Ahsan S.M., Thomas M., Reddy K.K., Sooraparaju S.G., Asthana A., Bhatnagar I. Chitosan as biomaterial in drug delivery and tissue engineering. *Int. J. Biol. Macromol.* 2018;110:97–109.

https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2017.08.140

99. Lei B., Guo B., Rambhia K.J., Ma P.X. Hybrid polymer biomaterials for bone tissue regeneration. *Front. Med.* 2019;13(2):189–201.

https://doi.org/10.1007/s11684-018-0664-6

100. Shen R., Xu W., Xue Y., Chen L., Ye H., Zhong E., Ye Z., Gao J., Yan Y. The use of chitosan/PLA nano-fibers by emulsion eletrospinning for periodontal tissue engineering. *Artif. Cells Nanomed. Biotechnol.* 2018;46(sup2):419–430. https://doi.org/10.1080/21691401.2018.1458233

101. Yun Y.P., Lee S.Y., Kim H.J., Song J.J., Kim S.E. Improvement of osteoblast functions by sustained release of bone morphogenetic protein-2 (BMP-2) from heparin-coated chitosan scaffold. *Tissue Eng. Regen. Med.* 2013;10:183–191. https://doi.org/10.1007/s13770-013-0389-1

102. Russo E., Gaglianone N., Baldassari S., Parodi B., Cafaggi S., Zibana C., Donalisio M., Cagno V., Lembo D., Caviglioli G. Preparation, characterization and in vitro antiviral activity evaluation of foscarnet-chitosan nanoparticles. Colloids Surf. B: Biointerfaces. 2014;118:117-125. https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2014.03.037

103. Cao L., Werkmeister J.A., Wang J., Glattauer V., McLean K.M., Liu C. Bone regeneration using photocrosslinked hydrogel incorporating rhBMP-2 loaded 2-N, 6-O-sulfated chitosan nanoparticles. Biomaterials. 2014:35(9):2730-2742. https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2013.12.028

104. Cao L., Wang J., Hou J., Xing W., Liu C. Vascularization and bone regeneration in a critical sized defect using 2-N,6-O-sulfated chitosan nanoparticles incorporating BMP-2. Biomaterials. 2014;35(2):684-698.

https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2013.10.005

105. Echave M.C., Saenz del Burgo L., Pedraz J.L., Orive G. Gelatin as Biomaterial for Tissue Engineering. Curr. Pharm. Des. 2017;23(24):3567-3584.

https://doi.org/10.2174/0929867324666170511123101

106. Poursamar S.A., Hatami J., Lehner A.N., da Silva C.L., Ferreira F.C., Antunes A.P. Gelatin porous scaffolds fabricated using a modified gas foaming technique: Characterisation and cytotoxicity assessment. Mater. Sci. Eng. C Mater. Biol. Appl. 2015;48:63-70.

https://doi.org/10.1016/j.msec.2014.10.074

107. Peng Y.Y., Glattauer V., Ramshaw J.A. Stabilisation of Collagen Sponges by Glutaraldehyde Vapour Crosslinking. Int. J. Biomater. 2017;2017:8947823.

https://doi.org/10.1155/2017/8947823

108. Yokota K., Matsuno T., Tabata Y., Mataga I. Evaluation of a Porous Hydroxyapatite Granule and Gelatin Hydrogel Microsphere Composite in Bone Regeneration. J. Hard Tissue Biol. 2017;26(2):203-214.

https://doi.org/10.2485/jhtb.26.203

109. Elvin C.M., Brownlee A.G., Huson M.G., Tebb T.A., Kim M., Lyons R.E., Vuocolo T., Liyou N.E., Hughes T.C., Ramshaw J.A., Werkmeister J.A. The development of photochemically crosslinked native fibrinogen as a rapidly formed and mechanically strong surgical tissue sealant. Biomaterials. 2009;30(11):2059-2065

https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2008.12.059

110. Monteiro N., Thrivikraman G., Athirasala A., Tahayeri A., França C.M., Ferracane J.L., Bertassoni L.E. Photopolymerization of cell-laden gelatin methacryloyl hydrogels using a dental curing light for regenerative dentistry. Dent. Mater. 2018;34(3):389-399.

https://doi.org/10.1016/j.dental.2017.11.020

111. Lin C.H., Su J.J., Lee S.Y., Lin Y.M. Stiffness modification of photopolymerizable gelatin-methacrylate hydrogels influences endothelial differentiation of human mesenchymal stem cells. J. Tissue Eng. Regen. Med. 2018;12(10):2099-2111.

https://doi.org/10.1002/term.2745

112. Kilic Bektas C., Hasirci V. Mimicking corneal using keratocyte-loaded photopolymerizable stroma methacrylated gelatin hydrogels. J. Tissue Eng. Regen. Med. 2018;12(4):e1899-e1910.

https://doi.org/10.1002/term.2621

113. Gan Y., Li P., Wang L., Mo X., Song L., Xu Y., Zhao C., Ouyang B., Tu B., Luo L., Zhu L., Dong S., Li F., Zhou Q. An interpenetrating network-strengthened and toughened hydrogel that supports cell-based nucleus pulposus regeneration. Biomaterials. 2017;136:12-28. https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2017.05.017

114. Dong C., Lv Y. Application of Collagen Scaffold in Tissue Engineering: Recent Advances and New Perspectives. Polymers. 2016;8(2):42.

https://doi.org/10.3390/polym8020042

115. Zhang D., Wu X., Chen J., Lin K. The development of collagen based composite scaffolds for bone regeneration. Bioact. Mater. 2017;3(1):129-138.

https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2017.08.004

116. Gu L., Shan T., Ma Y.X., Tay F.R., Niu L. Novel Biomedical Applications of Crosslinked Collagen. Trends Biotechnol. 2019;37(5):464-491.

https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2018.10.007

117. Badieyan Z.S., Berezhanskyy T., Utzinger M., Aneja M.K., Emrich D., Erben R., Schüler C., Altpeter P., Ferizi M., Hasenpusch G., Rudolph C., Plank C. Transcript-activated collagen matrix as sustained mRNA delivery system for bone regeneration. J. Control Release. 2016;239:137-148. https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2016.08.037

118. Hettiaratchi M.H., Krishnan L., Rouse T., Chou C., McDevitt T.C., Guldberg R.E. Heparin-mediated delivery of bone morphogenetic protein-2 improves spatial localization of bone regeneration. Sci. Adv. 2020;6(1):eaay1240. https://doi.org/10.1126/sciadv.aay1240

119. Peckman S., Zanella J.M., McKay W.F. Infuse® Bone Graft. In: Drug-Device Combinatins for Chronic Diseases. New Jersey, USA: John Wiley & Sons; 2015;241-260.

https://doi.org/10.1002/9781119002956.ch09

120. Scalzone A., Flores-Mir C., Carozza D., d'Apuzzo F., Grassia V., Perillo L. Secondary alveolar bone grafting using autologous versus alloplastic material in the treatment of cleft lip and palate patients: systematic review and metaanalysis. Prog. Orthod. 2019;20(1):6.

https://doi.org/10.1186/s40510-018-0252-y

121. Bowler D., Dym H. Bone Morphogenic Protein: Application in Implant Dentistry. Dent. Clin. North. Am. 2015;59(2):493-503.

https://doi.org/10.1016/j.cden.2014.10.006

122. Geiger M., Li R.H., Friess W. Collagen sponges for bone regeneration with rhBMP-2. Adv. Drug Deliv. Rev. 2003;55(12):1613-1629.

https://doi.org/10.1016/j.addr.2003.08.010

123. Oryan A., Kamali A., Moshiri A., Baharvand H., Daemi H. Chemical crosslinking of biopolymeric scaffolds: Current knowledge and future directions of crosslinked engineered bone scaffolds. Int. J. Biol. Macromol. 2018;107(Pt A):678-688.

https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2017.08.184

124. Dai M., Liu X., Wang N., Sun J. Squid type II collagen as a novel biomaterial: Isolation, characterization, immunogenicity and relieving effect on degenerative osteoarthritis via inhibiting STAT1 signaling in proinflammatory macrophages. Mater. Sci. Eng. C Mater. Biol. Appl. 2018;89:283-294.

https://doi.org/10.1016/j.msec.2018.04.021

125. Monaco G., Cholas R., Salvatore L., Madaghiele M., Sannino A. Sterilization of collagen scaffolds designed for peripheral nerve regeneration: Effect on microstructure, degradation and cellular colonization. Mater. Sci. Eng. C Mater. Biol. Appl. 2017;71:335-344.

https://doi.org/10.1016/j.msec.2016.10.030

126. Delgado L.M., Fuller K., Zeugolis D.I. Influence of Cross-Linking Method and Disinfection/Sterilization Treatment on the Structural, Biophysical, Biochemical, and Biological Properties of Collagen-Based Devices. ACS Biomater. Sci. Eng. 2018;4(8):2739-2747.

https://doi.org/10.1021/acsbiomaterials.8b00052

127.DaiZ.,RonholmJ.,TianY.,SethiB.,CaoX.Sterilization techniques for biodegradable scaffolds in tissue engineering applications. *J. Tissue Eng.* 2016;7:2041731416648810. https://doi.org/10.1177/2041731416648810

128. Nune K.C., Misra R., Bai Y., Li S., Yang R. Interplay of topographical and biochemical cues in regulating osteoblast cellular activity in BMP-2 eluting three-dimensional cellular titanium alloy mesh structures. *J. Biomed. Mater. Res. A.* 2019;107(1):49–60.

https://doi.org/10.1002/jbm.a.36520

129. Cha J.K., Song Y.W., Kim S., Thoma D.S., Jung U.W., Jung R.E. Core Ossification of Bone Morphogenetic Protein-2-Loaded Collagenated Bone Mineral in the Sinus. *Tissue Eng. Part A.* 2020;10.1089/ten.TEA.2020.0151. https://doi.org/10.1089/ten.tea.2020.0151

Об авторах:

Лыкошин Дмитрий Дмитриевич, инженер лаборатории биофармацевтических технологий Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт биоорганической химии имени академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук (Россия, 117997, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 16/10, к. 1). E-mail: ldd-94@yandex.ru. Scopus Author ID 57219992166, ResearcherID AAB-1166-2021, https://orcid.org/0000-0003-1612-1643

Зайцев Владимир Валентинович, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник, руководитель группы остеопластических материалов, Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Н.Н. Приорова, Министерство здравоохранения Российской Федерации. (Россия, 127299, Москва, ул. Приорова, д. 10). E-mail: zaitsev-cito@mail.ru. Scopus Author ID 56648236900, ResearcherID AAI-4110-2020, https://orcid.org/0000-0003-1109-5642

Костромина Мария Андреевна, младший научный сотрудник лаборатории биофармацевтических технологий Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт биоорганической химии имени академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук (Россия, 117997, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 16/10, к. 1). E-mail: kostromasha@mail.ru. Scopus Author ID 55123242300 ResearcherID R-9418-2016, https://orcid.org/0000-0001-6768-8995

Есипов Роман Станиславович, д.х.н., старший научный сотрудник, заведующий лабораторией биофармацевтических технологий Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт биоорганической химии имени академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук (Россия, 117997, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 16/10, к. 1). E-mail: refolding@mail.ru. Scopus Author ID 6701850033, Researcher ID G-4950-2017, https://orcid.org/0000-0002-3231-5838

About the authors:

Dmitry D. Lykoshin, Engineer-Researcher, Laboratory of Biopharmaceutical Technologies, Shemyakin and Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry, Russian Academy of Sciences (16/10, Miklukho-Maklaya ul., Moscow, 117997, Russia). E-mail: ldd-94@ya.ru. Scopus Author ID 57219992166, ResearcherID AAB-1166-2021, https://orcid.org/0000-0003-1612-1643

Vladimir V. Zaitsev, Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher, Team Leader of osteoplastic materials, N.N. Priorov National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics, Ministry of Health of the Russian Federation, (10, Priorova ul., Moscow, 127299, Russia). E-mail: zaitsev-cito@mail.ru. Scopus Author ID 56648236900, ResearcherID AAI-4110-2020, https://orcid.org/0000-0003-1109-5642

Maria A. Kostromina, Junior Researcher, Laboratory of Biopharmaceutical Technologies, Shemyakin and Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry, Russian Academy of Sciences (16/10, Miklukho-Maklaya ul., Moscow, 117997, Russia). E-mail: kostromasha@mail.ru. Scopus Author ID 55123242300 ResearcherID R-9418-2016, https://orcid.org/0000-0001-6768-8995

Roman S. Esipov, Dr. Sci. (Chem.), Principal Reseacher, Head of the Laboratory of Biopharmaceutical Technologies, Shemyakin and Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry, Russian Academy of Sciences, (16/10, Miklukho-Maklaya ul., Moscow, 117997, Russia). E-mail: refolding@mail.ru. Scopus Author ID 6701850033, Researcher ID G-4950-2017, https://orcid.org/0000-0002-3231-5838

Поступила: 20.11.2020; получена после доработки: 19.12.2020; принята к опубликованию: 30.01.2021. The article was submitted: November 20, 2020; approved after reviewing: December 19, 2020; accepted for publication: January 30, 2021.

ХИМИЯ И ТЕХНОЛОГИЯ НЕОРГАНИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ СНЕМІЗТRY AND TECHNOLOGY OF INORGANIC MATERIALS

ISSN 2410-6593 (Print), ISSN 2686-7575 (Online) https://doi.org/10.32362/2410-6593-2021-16-1-55-66 УДК 548.736

CC BY

НАУЧНАЯ СТАТЬЯ

Нейтронографическое исследование структурного перехода кубическая–тетрагональная фаза в монокристаллах твердых растворов оксида циркония с оксидом иттрия

В.А. Сарин, А.А. Буш[@]

МИРЭА – Российский технологический университет, Москва, 119454 Россия @Автор для переписки, e-mail: aabush@yandex.ru

Аннотация

Цели. Определение фазовых соотношений, кристаллографических характеристик, особенностей микроструктуры и атомно-кристаллической структуры кристаллов оксида циркония, частично и полностью стабилизированных добавками оксида иттрия, выявление кристаллографических и кристаллохимических корреляций с физико-химическими свойствами монокристаллов.

Методы. Нейтроноструктурные исследования кристаллов проведены методами времени пролета нейтронов и постоянной длины волны с использованием Фурье дифрактометра высокого разрешения на импульсном быстром реакторе ИБР-2 и четырехкружного нейтронного дифрактометра «Синтекс». Монокристаллы были выращены направленной кристаллизацией из расплавов смесей $(1 - x)ZrO_2 \cdot xY_2O_3$, x = 0.03 и 0.12 с разными скоростями роста (10 и 40 мм/ч).

Результаты. Установлено, что при выращивании монокристаллов с x = 0.03-0.05 происходит расслоение кристалла на кубическую и тетрагональную фазы, соотношение между которыми зависит от скорости выращивания. При скорости роста 40 мм/ч содержание кубической фазы незначительно. В кристаллах частично стабилизированного диоксида циркония ZrO_2 (с добавками 3 mol % Y_2O_3) установлено когерентное сосуществование кубической и тетрагональной фаз и определен закон двойникования для тетрагональной компоненты (вращение осей элементарной ячейки на 90° вокруг осей **a** (**b**)), возникающего при фазовом переходе из высокотемпературной кубической фазы в тетрагональную. Для полностью стабилизированного диоксида циркония кубической симметрии (с 12 mol % Y_2O_3) определены смещения атомов кислорода на 0.3 Å из их частных структурных позиций в направлениях [100] и [111]. Эти смещения коррелирует с направлениями ионного транспорта.

Выводы. Исследования показали, что соотношение между кубической фазой и тетрагональной фазой монокристаллов системы $ZrO_2-Y_2O_3$ зависит от скорости выращивания монокристаллов. На одном и том же объемном образце твердого раствора этой системы неразрушающим методом нейтронографии определено содержание Y_2O_3 и в кубической, и в тетрагональной фазе монокристалла. Определены смещения атомов кислорода из основной позиции кристалла. **Ключевые слова:** стабилизированные оксидом иттрия кристаллы ZrO₂, нейтроноструктурный анализ, микроструктура кристаллов, атомно-кристаллическая структура

Для цитирования: Сарин В.А., Буш А.А. Нейтронографическое исследование структурного перехода кубическаятетрагональная фаза в монокристаллах твердых растворов оксида циркония с оксидом иттрия. *Тонкие химические технологии*. 2021;16(1):55–66. https://doi.org/10.32362/2410-6593-2021-16-1-55-66

RESEARCH ARTICLE

Neutron-diffraction study of the cubic-tetragonal phase structural transition in the single crystals of the solid solutions of zirconium and yttrium oxides

Viktor A. Sarin, Alexander A. Bush[@]

MIREA – Russian Technological University, Moscow, 119454 Russia @Corresponding author, e-mail: aabush@yandex.ru

Abstract

Objectives. The determination of the phase relations, crystallographic characteristics, microstructure features, and atomic crystal structure of zirconium oxide crystals that are partially and completely stabilized by yttrium oxide additives, and the identification of the crystallographic and crystal-chemical correlations with the physicochemical properties of single crystals.

Methods. The neutron structure of the crystals was studied using the neutron time-of-flight and constant wavelength methods using a high-resolution Fourier diffractometer on the IBR-2 pulsed fast reactor and a four-circle neutron diffractometer "Syntex." Single crystals were grown by directed crystallization from the melts of mixtures $(1 - x)ZrO_2 \cdot xY_2O_3$, x = 0.03 and x = 0.12 with different growth rates (10 and 40 mm/h).

Results. It was observed that when growing single crystals with x = 0.03-0.05, the crystal was stratified into cubic and tetragonal phases, and the ratio between the phases depended on the growth rate. At a growth rate of 40 mm/h, the content of the cubic phase was insignificant. In the crystals of partially stabilized zirconium dioxide (ZrO_2) with the additions of 3 mol % Y_2O_3 , the coherent coexistence of cubic and tetragonal phases was established, and the twin law for a tetragonal component (rotation of unit cell axis by 90° around the **a** (**b**) axis) that was observed during the phase transition from high-temperature cubic phase to tetragonal phase was determined. For the fully stabilized zirconium oxide of the cubic symmetry (with 12 mol % Y_2O_3), the 0.3 Å displacements of oxygen atoms from their partial structural positions in the directions [100] and [111] were determined. These displacements correlated with the directions of the ion transport.

Conclusions. Previous studies have shown that the ratio between the cubic and tetragonal phases of the single crystals of the $ZrO_2-Y_2O_3$ system depends on the growth rate of the single crystals. The content of Y_2O_3 in the cubic and tetragonal phases of a single crystal was determined using the non-destructive neutronography method on the same volume sample of a solid solution of this system. Moreover, the displacements of oxygen atoms from the main position of the crystal were determined.

Keywords: yttrium oxide-stabilized ZrO_2 crystals, neutron structure analysis, crystal microstructure, atomic crystal structure

For citation: Sarin V.A., Bush A.A. Neutron-diffraction study of the cubic-tetragonal phase structural transition in the single crystals of the solid solutions of zirconium and yttrium oxides. *Tonk. Khim. Tekhnol. = Fine Chem. Technol.* 2021;16(1):55–66 (Russ., Eng.). https://doi.org/10.32362/2410-6593-2021-16-1-55-66

введение

Первое практическое применение твердого электролита на основе керамики из стабилизированного оксидом иттрия оксида циркония было изложено в патенте известного немецкого физико-химика Вальтера Нернста осенью 1897 г. [1]. Патент был посвящен описанию конструкции лампы накаливания, где в качестве элемента накаливания был впервые использован кислородсодержащий твердый электролит. Это была так называемая лампа Нернста, которая работала на открытом воздухе, без вакуумирования колбы. Материалы на основе стабилизированного оксида циркония сейчас широко используются для создания оксидных топливных элементов, твердых, химически стойких электролитов для датчиков содержания кислорода в жидких и газообразных средах в диапазоне высоких температур и т.д. Важным достоинством для разработок конструкций является наличие высоких механических и прочностных свойств, которыми обладают материалы на основе стабилизированного оксида циркония.

Однако керамические материалы на основе оксида циркония все же обладают определенными механическими недостатками, например, низкой трещиностойкостью, плохой антифрикционностью, хрупкостью. Поэтому принципиально новым шагом в материаловедении композитных материалов на основе оксида циркония явилась разработка в Институте общей физики Российской академии наук способа получения монокристаллов на основе оксида циркония методом направленной кристаллизации расплава в «холодном контейнере» с использованием прямого высокочастотного нагрева и производство этим способом как полностью стабилизированного диоксида циркония (ПСДЦ), обладающего высокой ионной проводимостью, так и сравнительно нового материала, частично стабилизированного диоксида циркония (ЧСДЦ), обладающего высокими механическими и трибологическими характеристиками [2].

КРИСТАЛЛОГРАФИЯ ФАЗ ОКСИДА ЦИРКОНИЯ

Чистый диоксид циркония имеет три полиморфные фазы [3]: кубическую (Fm-3m) при T > 2640 К, тетрагональную ($P4_2/nmc$) при T = 1440–2640 К и моноклинную фазу ($P2_1/c$) при T < 1440 К. Моноклинная и тетрагональная фазы могут рассматриваться как искаженные модификации кубической структуры типа флюорита. Фазы с кубической структурой могут быть получены при комнатной температуре путем добавления в ZrO₂ стабилизирующих оксидов типа MgO, CaO, CeO₂, Y₂O₃, и т.д. Фазовая диаграмма системы ZrO₂–Y₂O₃ приведена на рис. 1. В системе ZrO₂–Y₂O₃ интерес представляют области фазовой диаграммы, где существуют тетрагональная фаза



Рис. 1. Фазовая диаграмма системы $ZrO_2-Y_2O_3$ в области, богатой диоксидом циркония; пунктирные линии – линии охлаждения исходных составов: $(1-x)ZrO_2:xY_2O_3 c x = 0.0086 (1), 0.0100 (2), 0.0178 (3),$ 0.0200 (4), 0.0234 (5) [3] (L – жидкая фаза, FC,FT и FM – флюоритные кубическая, тетрагональнаяи моноклинная фазы соответственно). $Fig. 1. Phase diagram of the <math>ZrO_2-Y_2O_3$ system in the region rich in zirconium dioxide; dotted lines are the cooling lines of the initial compositions: $(1-x)ZrO_2:xY_2O_3$ with x = 0.0086 (1), 0.0100 (2), 0.0178 (3),0.0200 (4), and 0.0234 (5) [3] (L – liquid phase, FC, FT, and FM – fluorite cubic, tetragonal, and monoclinic phases, respectively).

(~3 mol % Y_2O_3) и кубическая (>8 mol % Y_2O_3) фаза. В области 3 mol % фазовый переход при понижении температуры осуществляется через область сосуществования кубической и тетрагональной фаз. Образуемую тетрагональную фазу принято называть метастабильной *t*-фазой. Считается, что возникающие при этом сжимающие напряжения улучшают механические свойства тетрагонального диоксида циркония по сравнению с полностью стабилизированным (кубическим) диоксидом циркония. В литературе по исследованию систем на основе оксида циркония рассматриваются две образующиеся при этом тетрагональные фазы *t*' и *t*'' [4–6].

В механических свойствах монокристаллов по сравнению с керамикой есть особенности, которые связаны не только с отсутствием границ зерен, присущих керамике. Принципиальным является факт, что в монокристалле тетрагональная фаза образует доменную микроструктуру [7].

Образование микроструктуры монокристаллов зависит от типа и концентрации стабилизирующих оксидов, также как и от остаточных температурных напряжений, возникающих в процессе роста и охлаждения монокристалла. Однако основные исследования материалов на основе диоксида циркония выполнялись на поликристаллических образцах. Микроструктура монокристаллов тетрагонального диоксида циркония пока является слабо изученной с кристаллографической точки зрения. Ряд вопросов остается непонятным. Например, как соотносятся между собой с точки зрения симметрии кубическая и тетрагональная фазы в области их сосуществования после фазового перехода, каким законом симметрии связаны домены в тетрагональной фазе. Чтобы получить дополнительную информацию о микроструктуре тетрагональной фазы на основе диоксида циркония и предпринято настоящее исследование. Применение нейтронной дифракции, с одной стороны, обусловлено сопоставимой рассеивающей способностью элементов, входящих в состав кристалла, и, следовательно, более точным определением структурных параметров атомов кислорода, а с другой – большой проникающей способностью нейтронов, что позволяет исследовать относительно большие образцы с линейными размерами до нескольких мм.

ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Установить фазовые соотношения и кристаллографические характеристики для микроструктуры монокристаллов, выращенных направленной кристаллизацией из расплавов смесей 97ZrO₂·3Y₂O₃ и 88ZrO₂·12Y₂O₃ с разными скоростями роста (10 и 40 мм/ч).

2. Определить содержание кислорода в образцах с 3 mol % Y_2O_3 и образцах, выращенных из области с 12 mol % Y_2O_3 , по зависимости от параметров элементарной ячейки от концентрации.

3. Выявить кристаллографические и кристаллохимические корреляции с физико-химическими свойствами монокристаллов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Выращивание оксидных монокристаллов направленной кристаллизацией с использованием прямого высокочастотного плавления в холодном контейнере

Кристаллы частично стабилизированного и полностью стабилизированного диоксида циркония ZrO_2 (3 и 12 mol % $\operatorname{Y}_2\operatorname{O}_3$) были выращены направленной кристаллизацией расплава в холодном контейнере с использованием прямого высокочастотного нагрева на установке «Кристалл-407» (Физический институт Российской академии наук, Москва, Россия) [2]. Скорости выращивания варьировались от 10 до 40 мм/ч. Размеры полученных кристаллов составляли 5–20 мм в поперечном сечении и 40 мм высотой. При кристаллизации расплава монокристаллы ЧСДЦ ZrO_2 (3 mol % $\operatorname{Y}_2\operatorname{O}_3$) при высокой температуре имели кубическую структуру типа флюорита, а по мере снижения температуры испытывали

полиморфные превращения, в соответствии с фазовой диаграммой (рис. 1). При этом сохранялась внешняя форма кристалла, аналогичная форме монокристалла однофазного кубического твердого раствора на основе диоксида циркония, однако в отличие от последнего, оптически прозрачного, кристаллы ЧСДЦ были непрозрачными.

Композиция кристаллов для данной работы задавалась составом исходной шихты. Варьируемым параметром для монокристаллов с 3 mol % Y₂O₃ являлась скорость роста, которая составляла 10 и 40 мм/ч. Кристаллы для структурного исследования диаметром 5 мм вырезались из крупных столбчатых кристаллов.

Нейтронографические установки

В данной работе было необходимым использование нейтронографической установки с высоким разрешением по межплоскостному расстоянию. Это было продиктовано необходимостью прецизионного измерения параметров решетки и уверенного разделения по измеренным параметрам элементарной ячейки фаз, образующихся в системе после фазового перехода в процессе роста кристаллов, определения изменения их соотношения при варьировании скорости роста. С другой стороны, знание параметров элементарной ячейки с высокой точностью позволяет, используя известную их зависимость от концентрации, определить концентрации содержания элементов в системе и, в первую очередь, кислорода.

Для экспериментов с высоким разрешением использовался Фурье дифрактометр высокого разрешения (ФДВР) на импульсном реакторе ИБР-2 в Дубне (Россия) и, соответственно, метод времени пролета нейтронов [8, 9]. Предварительно для кристаллов были выведены основные оси на нейтронографическом спектрометре СНИМ (спектрометр нейтронный импульсный магнитный, Объединенный институт ядерных исследований, Дубна, Россия) [10]. Для дифракционных исследований монокристаллов на центральный стол спектрометра ставился трехкружный гониометр, который представлял из себя х-кольцо с эйлеровым седлом и осями ф и ω . Таким образом кристалл свободно мог быть выведен в любое отражающее положение. Программное обеспечение позволяло осуществлять поиск на кристалле с неизвестной ориентировкой любого кристаллографического направления по заданному межплоскостному расстоянию d [11]. Доюстировка образцов осуществлялась на гониометре установки ФДВР.

Само же распределение атомов в элементарной ячейке и расстояния между ними являются очень важными характеристиками, с которыми связываются основные свойства кристалла. Эта задача решалась с использованием метода постоянной длины волны, и эксперимент был проведен на нейтронографической установке для исследования монокристаллов на стационарном водо-водяной ядерном реакторе ВВР-ц в Обнинске (Россия) [12].

Микроструктура, параметры элементарной ячейки и фазовый состав монокристаллов системы оксид циркония–оксид иттрия

Для того чтобы понять «кристаллографическое» состояние кристаллов и микроструктуру (соотношение фаз, модель двойникования кристалла после фазового перехода) было проведено исследование обратной решетки монокристаллов первоначально фотометодом на медном излучении на рентгеновском «Вейсенберге» (рис. 2), а затем, с целью достижения лучшего разрешения на установке «нейтронный фотометод» (нейтронный Вейсенберг, Институт им. Хана и Мейтнер, Берлин, Германия) и на установке «плоского конуса (Е2)» (Институт им. Хана и Мейтнер) на реакторе постоянной мощности в Берлинском нейтронном центре [13]. Геометрия расположения дифракционных отражений и параметры решетки, определенные по нейтронограмме вращения и по развертке «О» слоевой для кристалла с 12 mol % Y₂O₃, позволили установить, что исследуемые кристаллы обладают кубической симметрией, параметр решетки a = 5.15 Å и закон погасания отражений соответствует пространственной группе Fm-3m. На нейтронограмме вращения и на «0» слоевой (рис. 3а, 3б) также хорошо видно диффузное рассеяние, которое обусловлено дефектной структурой кристалла.

Нейтронограмма вращения и нулевая слоевая кристалла с 3 mol % Y_2O_3 вокруг оси [110] приведена на рис. Зв и 3г. Расчет показал, что период вдоль этого направления удвоен по отношению к кубической ячейке. Также удвоен по отношению к кубическому кристаллу период вдоль направления оси «*a*» на развертке нулевой слоевой при вращении по оси [110]. Для объяснения наблюдаемой геометрии расположения рефлексов в обратной решетке было высказано предположение о возможном двойниковании в ожидаемой тетрагональной фазе после фазового перехода из кубической фазы и предложен закон двойникования: вращение осей прямой решетки кристалла на 90° вокруг оси «*a*» и/или оси «*b*». Схема двойникования приведена на рис. 4.

Рефлексов, которые могли бы принадлежать к моноклинной фазе не обнаружено. Исходя из закона двойникования следует ожидать характерное расщепление рефлексов вдоль направления [h00]. Очевидно, что расщепление рефлексов можно увидеть только на нейтронограммах высокого разрешения.

Для этого на нейтронографической установке ФДВР измерялись дифракционные спектры отражений типа (h00) и (hh0) от монокристаллов с 3% содержанием Y_2O_3 , выращенных со скоростью роста 10 мм/ч и 40 мм/ч, а также от монокристалла с 12% содержанием Y_2O_3 .

На дифрактограммах для тетрагональных образцов (рис. 5а, 5б) действительно наблюдается расщепление рефлексов. Однако самый интенсивный





Рис. 2. Вейсенбергограмма слоев (0hl) кристалла $(1 - x)ZrO_2 \cdot xY_2O_3$: x = 0.12, кубическая фаза (a); x = 0.03, тетрагональная фаза (б). Fig. 2. Weissenberg film of the layers (0hl) of the $(1 - x)ZrO_2 \cdot xY_2O_3$ crystal: (a) x = 0.12, cubic phase; (b) x = 0.03, tetragonal phase.





пик (400) показал расщепление не на ожидаемые два, а на три пика. Данные о межплоскостных расстояниях, рассчитанные из дифракционного спектра вдоль направления [h00] и соответствующие им параметры элементарной ячейки приведены в табл. 1. Исходя из фазовой диаграммы и измеренных значений параметров можно предложить модель сосуществования тетрагональной и кубической фаз в исследуемом образце. Целесообразно сопоставить дифракционные спектры для двух образцов с 3 mol % Y_2O_3 (тетрагональная + кубическая фазы) и образцов с 12 mol % Y_2O_3 . Видно, что в соответствии со значениями структурных факторов в чисто кубическом образце с 12 mol % Y_2O_3 отсутствует рефлекс 600. В тетрагональных образцах с 3 mol % Y_2O_3 с примесью кубической фазы есть только рефлексы 600 и 006, принадлежащие тетрагональной фазе и отсутствует рефлекс 600 от кубической фазы. В тоже время в тетрагональном образце с примесью кубической фазы дифракционный спектр в районе отражения 400 состоит из трех рефлексов, из них два крайних рефлекса соответствуют тетрагональным рефлексам 400 и 004 и один рефлекс в центре соответствует положению рефлекса 400 кубической фазы.

На дифракционных спектрах хорошо видно, что содержание кубической фазы в кристаллах ЧСДЦ с 3 mol % Y₂O₃ с одновременным присутствием тетрагональной и кубической фаз, заметно выше в кристаллах, скорость роста которых составляла 10 мм/ч. Здесь уместно заметить, что специальное материаловедческое



Рис. 4. Обратная решетка монокристалла (1 − *x*)ZrO₂·*x*Y₂O₃ с *x* = 0.03. Сечение *h*0*l*. Когерентное сосуществование тетрагональной и кубической фаз. Закон двойникования в тетрагональной фазе: вращение вокруг оси *a* (=*b*) на 90°. Эквивалентно плоскости симметрии *m*' = (110) в кубической фазе. Первая компонента двойника тетрагональной фазы (1);

первая компонента двоиника теграгональной фазы (1), кубическая фаза (2); вторая компонента двойника тетрагональной фазы (3).

Fig. 4. Reciprocal lattice of the $(1 - x)ZrO_2 xY_2O_3$ single crystal with x = 0.03. Section *h0l*. Coherent coexistence of tetragonal and cubic phases. The twinning law in the tetragonal phase: rotation around the axis a (=b) by 90°.

Equivalent to the plane of symmetry m' = (110) in the cubic phase. (1) The first component of the twin of the tetragonal phase; (2) the cubic phase; and (3) the second component of the twin of the tetragonal phase

component of the twin of the tetragonal phase.

исследование показало, что скорость выращивания 10 мм/ч является оптимальной для получения кристаллов ЧСДЦ, обладающих необходимыми функциональными и эксплуатационными характеристиками, которые должны быть, например, у конструкционного материала для электрохирургического инструмента [14].

По полученным в настоящей работе параметрам элементарной ячейки (табл. 1) с использованием соотношения $a_{xy6} = 5.1063 + 0.200x$, Å, где x -это содержание Y_2O_3 в соответствии с формулой $(1-x)ZrO_2 xYO_{1.5}$ [15], была определена концентрация оксида иттрия для кубической фазы. Для определения содержания оксида иттрия в тетрагональной фазе $(1-x)ZrO_2 xY_2O_3$ в работе [16] предлагались соотношения: $a_{rerp} = 5.060 + 0.6980x$, Å; $c_{rerp} = 5.195 - 0.6180x$, Å. Согласно данным табл. 1 расчеты по этим соотношениям для кубической фазы дали ~3 mol % Y_2O_3 , а для тетрагональной ~4 mol % Y_2O_3 . Учитывая приближенный характер формул можно говорить о близком содержании Y_2O_3 в двух фазах исследуемых образцов.

В целом же можно говорить о том, что в области 3–5 mol % Y_2O_3 при охлаждении происходит расслоение кристалла на кубическую и тетрагональную фазы практически с одинаковым содержанием оксида иттрия ~3 mol % Y_2O_3 . Следов моноклинной фазы не наблюдается. Таким образом данные настоящего исследования согласуются с данными работы [17], согласно которым моноклинная фаза в монокристаллах, выращенных из расплава появляется только при содержании Y_2O_3 ниже 2.5 mol %. При этом, как показывает настоящее исследование, кубическая и тетрагональная фазы кристаллографически строго сориентированы, когерентно связаны плоскостями типа {100}.



Рис. 5. Дифракционные спектры высокого разрешения по направлению [h00] для монокристаллов (1-x)ZrO₂·xY₂O₃: x = 0.03, 10 мм/ч (a); x = 0.03, 40 мм/ч (б); x = 0.12 (в). Fig. 5. High-resolution diffraction spectra in the direction of [h00] for the (1-x)ZrO₂·xY₂O₃ single crystals: (a) x = 0.03, 10 mm/h; (b) x = 0.03, 40 mm/h; and (c) x = 0.12 mol.

Таблица 1. Данные по межплоскостным расстояниям *d* и максимумам интенсивности I_{\max} на дифракционных рефлексах, полученные из дифракционного спектра по времени пролета от монокристалла (1 - x)ZrO₂·xY₂O₃ с x = 0.03. ФДВР. Направление *(h*00). Индексы *hkl* приведены для тетрагональной установки

Table 1. Data on interplanar distances d and I_{max} intensity maxima on diffraction reflexes, which were obtained from the time-of-flight diffraction spectrum from the $(1 - x)ZrO_2 xY_2O_3$ single crystal with x = 0.03. HRFD. The direction of the $\langle h00 \rangle$. hkl indexes are given for the tetragonal setting

hkl	<i>d</i> , Å	I _{max}	<i>a</i> , Å	
200	2.5498	3.385	5.0996	
300	1.7134	0.500	5.1402	
	1.2934	19.439	5.1736	
400	1.2795	31.287	5.1180	
	1.2745	75.891	5.0980	
600	0.8623	2.650	5.1738	
000	0.8499	1.442	5.0994	
800	0.6375	3.565	5.1000	
020	2.5491	2.858	5.0982	
	1.2927	33.530	5.1708	
040	1.2799	32.471	5.1196	
	1.2745	74.292	5.0980	
060	0.8619	10.074	5.1714	
000	0.8496	3.759	5.0976	
080	0.6375	5.601	5.1000	
002	2.5475	1.335	5.0950	
004	1.2919	28.905	5.1676	
	1.2792	25.943	5.1168	
	1.2738	60.040	5.0952	
006	0.8619	6.993	5.1714	
000	0.8492	2.181	5.0952	
008	0.6371	6.118	5.0968	

Смещения атомов кислорода из основной позиции в кубической фазе

С целью детального изучения структурных особенностей твердого раствора системы оксид циркония-оксид иттрия в кубической фазе было нейтроноструктурное исследование проведено монокристалла с 12 mol % Y₂O₂. Эксперимент выполнялся на стационарном реакторе в филиале Научно-исследовательского физико-химического института им. Л.Я. Карпова в г. Обнинске, Россия. Набор интегральных интенсивностей Брэгговских рефлексов был получен на четырехкружном нейтронном дифрактометре «Синтекс» фирмы Синтекс, США. Монохроматическая длина волны составляла $\lambda = 1.167$ Å. После уточнения методом наименьших квадратов позиционных и тепловых параметров структуры были выполнены разностные синтезы Фурье ядерной плотности. На разностных синтезах Фурье ядерной плотности (рис. 6а и 6б) от монокристалла кубической фазы в области основной позиции атома кислорода О1 отмечаются дополнительные

пики с координатами, приведенными в табл. 2а и 26, т.е. для кислорода наблюдается не только вакансия в его основной позиции 8c, но и внедренные, смещенные из основной позиции атомы кислорода O2, расположенные статистически в позиции 48g и O3 – в позиции 32f. Общий вид структуры с основными и со смещенными атомами представлен на рис. 7а. Смещения атомов кислорода O3 на 0.3 Å из основной позиции в тетрагональной фазе вдоль направления [100] (рис. 76, табл. 3) отмечались и в исследованиях на поликристаллах [18].

В работе [19] дополнительно к смещению атомов кислорода отмечалось и смещение атомов циркония из своих основных позиций, а в целом такой ближний порядок со смещенными атомами в усредненной элементарной ячейке трактовался авторами [19] как память кристаллом твердого раствора равновесной конфигурации исходных оксидов циркония и иттрия. Наличие статистических позиций атомов кислорода вдоль направления [100] и [111] можно рассматривать как доменную структуру анионной подрешетки, которую обычно







Рис. 7. Кристаллическая структура (1 - x)ZrO₂ xY₂O₃ с x = 0.12. Усредненная элементарная ячейка (пространственная группа *Fm*–3*m*, a = 5.143 Å). Разупорядочение в кислородной подъячейке: показаны основные позиции и внедренные атомы кислорода (масштаб размеров атомов кислорода специально уменьшен, чтоб показать разупорядочение в кислородной подъячейке) (а).

Кристаллическая структура (1 − x)ZrO₂ xY₂O₃ с x = 0.03 (пространственная группа P4₂/nmc, a = 5.09, c = 5.17 Å). Усредненная элементарная ячейка. Показаны основные позиции и внедренные атомы кислорода (масштаб размеров атомов кислорода специально уменьшен, чтоб показать атомы в кислородной подъячейке) (б).
Fig. 7. (a) Crystal structure of the (1 − x)ZrO₂ xY₂O₃ with x = 0.12. Averaged unit cell (space group Fm-3m, a = 5.143 Å). Disordering in the oxygen subcell: the main positions and embedded oxygen atoms are shown (the scale of the size of oxygen atoms is especially reduced to show disordering in the oxygen subcell).

(b) Crystal structure of (1 - x)ZrO₂·xY₂O₃ c x = 0.03. (*P*4₂/*nmc*, a = 5.09, c = 5.17 Å). Averaged unit cell. The main positions and embedded oxygen atoms are shown (the scale of the size of oxygen atoms is especially reduced to show the atoms in the oxygen subcell).

связывают с более легким направлением движения ионного транспорта. В данном случае эти, установленные в настоящей работе, смещения предполагают двумерную сетку движения ионов кислорода из позиции 8*c* как в направлении положения 48*g*, так и положения 32*f*. Однако надо иметь ввиду, что подобное рассуждение относится только к единичным атомам, например, к одному из 8 основных атомов кислорода в независимой части элементарной ячейки или к одному из 48 или 32 внедренных атомов кислорода. Если посмотреть на структуру элементарной ячейки, приведенную на рис. 6, то становится понятным, что надо иметь ввиду все возможные направления общего типа <100> и <111>. Таблица 2а. Координаты атомов x/a, y/b, z/c в кристаллической структуре кристалла $(1-x)ZrO_2 xY_2O_3 c x = 0.12$ Table 2a. The coordinates x/a, y/b, and z/c of the atoms in the crystal structure of the $(1-x)ZrO_2 xY_2O_3 c$ crystal, x = 0.12

Атом Atom	<i>x</i> / <i>a</i>	<i>y/b</i>	z/c	B (is/eq), Å ²	q	N
Zr1	0	0	0	0.80(9)	0.8(14) Zr/0,2(13) (Y)	4a
01	1/4	1/4	1/4	2.72(7)	0.80(2) (O)	8c
O2	0.122(24)	1/4	1/4	2.50(4)	0.008 (O)	48g
O3	0.298(13)	-x + 1/2	-x + 1/2	2.52(4)	0.01 (O)	32f

Примечание: $B(is/eq) - \phi$ актор изотропных тепловых колебаний атома, q – заселенность позиции атома, N – обозначение и кратность позиции атома согласно интернациональным таблицам.

Note: B(is/eq) is the factor of the isotropic thermal vibrations of the atom, q is the population of the position of the atom, and N is the designation and multiplicity of the position of the atom according to international tables.

Таблица 26. Расстояния между атомами в структуре кристалла $(1 - x)ZrO_2 xY_2O_3$, x = 0.12, Å Table 2b. The distance between the atoms in the crystal structure of $(1 - x)ZrO_2 xY_2O_3$, x = 0.12, Å

Атом Atom	01	02	03	
Zr(Y)	2.14; 2.23; 2.30	1.93; 2.67	2.13; 2.66	

Таблица 3. Координаты атомов x/a, y/b, z/c в кристаллической структуре кристалла

(1 - x)ZrO₂:xY₂O₃, x = 0.03. Пространственная группа P4₂/nmc

Table 3. The coordinates x/a, y/b, and z/c of the atoms in the crystal structure

of the (1 - x)ZrO₂:xY₂O₃ crystal, x = 0.03. Space group $P4_2/nmc$

Атом Atom	<i>x/a</i>	<i>y/b</i>	z/c	B(is/eq), Å ²	N
Zr1	3/4	1/4	3/4	0.52(9)	2
O1	1/4	1/4	0.4731(13)	2.2(2)	4

Примечание: B(is/eq) – фактор изотропных тепловых колебаний атома; *N* – обозначение и кратность позиции атома согласно интернациональным таблицам.

Note: B(is/eq) is the factor of the isotropic thermal vibrations of the atom; *N* is the designation and multiplicity of the position of the atom according to international tables.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ВЫВОДЫ

1. Установлено, что при выращивании монокристаллов системы $ZrO_2-Y_2O_3$ из области фазовой диаграммы с 3–5 mol % Y_2O_3 со скоростью роста 10 и 40 мм/ч происходит расслоение кристалла на кубическую и тетрагональную фазы. Соотношение между кубической фазой и тетрагональной фазой зависит от скорости выращивания монокристаллов. При скорости роста 40 мм/ч содержание кубической фазы незначительно.

2. Установлено, что для микроструктуры образцов характерно наличие композитной структуры, состоящей из микродвойниковой структуры тетрагональных фаз и когерентно связанной с ней по плоскостям {100} кубических фаз. Закон двойникования тетрагональной фазы – вращение осей элементарной ячейки на 90° вокруг осей *a* (*b*).

3. По прецизионно измеренным параметрам элементарной ячейки установлено, что содержание Y₂O₃ и в кубической, и в тетрагональной фазе монокристалла составляет 3–4 mol %. Это определение выполнено на одном и том же объемном образце неразрушающим методом нейтронографии.

4. В элементарной ячейке кубического кристалла определено смещение атомов кислорода на 0.3 Å из основной позиции кристалла. Смещение атомов кислорода в направлениях [100] и [111] коррелирует с направлениями ионного транспорта.

Благодарности

Исследование выполнено при поддержке Министерства науки и высшего образования РФ: проект FSFZ-0706-2020-0022.

Acknowledgments

The study was supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation: project FSFZ-0706-2020-0022.

Вклад авторов

В.А. Сарин – проведение рентгенно- и нейтроноструктурных экспериментов, обработка результатов, написание текста статьи; **А.А. Буш** – проведение рентгеноструктурных экспериментов, обработка экспериментальных результатов, написание текста статьи.

Authors' contribution

V.A. Sarin – conducting X-ray and neutron structural experiments, processing results, and writing the text of the article;

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Nerst W. Electrical glow light: US Patent 623.811. Appl. 02.10.1897.

2. Кузьминов Ю.С., Ломонова Е.Е., Осико В.В. *Тугоплавкие материалы из холодного тигля*. М: Наука; 2004. 372 с. ISBN 5-02-002820-7

3. Scott H.G. Phase relationships in the yttria-rich part of the yttria-zirconia system. *J. Mater. Sci.* 1977;12(2):311–316. https://doi.org/10.1007/BF00566272

4. Yashima M., Ishizawa N., Yoshimura M. In: *Science and Technology of Zirconia. Conference Proceedings.* Vol. V. Badwal S.P.S., Bannister M.J., Hannink R.H. (Eds.). Lancaster: Technomic Publishing. 1993. P.125–135. ISBN 1566760739.

5. Swain M.V. Grain-size dependence of toughness and transformability of 2 mol% Y-TZP ceramics. *J. Mater. Sci. Lett.* 1986;5(11):1159–1162. https://doi.org/10.1007/BF01742233

6. Borik M.A., Bublik V.T., Vishnyakova M.A., Lomonova E.E., Myzina V.A., Tabachkova N.Yu., Timofeev A.A. Structure and Phase Composition Studies of Partially Stabilized Zirconia. J. Surface Investig. X-ray, Synch. Neutron Tech. 2011;5(1):166–171. https://doi.org/10.1134/ S1027451011020042

7. Chan C.-J., Lange F.F., Ruhle M., Jue J.-F., Virkar A.V. Ferroelastic Domain Switching in Tetragonal Zirconia Single Crystals—Microstructural Aspects. *J. Am. Ceram. Soc.* 1991;74(4):807–813. https://doi. org/10.1111/j.1151-2916.1991.tb06929.x

8. Aksenov V.L., Balagurov A.M., Simkin V.G., Bulkin A.P., Kudrjashev V.A., Trounov V.A., Antson O., Hiismaki P., Tiitta A. Performance of the High Resolution Fourier Diffractometer at the IBR-2 Pulsed Reactor. *J. Neutron Res.* 1997;5(4):181– 200. https://doi.org/10.1080/10238169708200223

9. Балагуров А.М., Бобриков И.А., Бокучава Г.Д., Журавлёв В.В., Симкин В.Г. Корреляционная фурье-дифрактометрия: 20-летний опыт эксплуатации на реакторе ИБР-2. Физика элементарных частиц и атомного ядра. 2015;46(3):454–501.

10. Georgiev D., Nietz V.V., Petukhova T.B., Sirotin A.P., Yakovlev A.A. Spectrometer for Neutron Studies of Condensed Matter with a Pulsed Magnetic Field. *J. Neutron Research.* 1997;5(3):109–122. https://doi.org/10.1080/10238169708200217

11. Георгиев Д., Петухова Т.Б., Сарин В.А., Дудка А. П. Система управления трехкружным гониометром и регистрации нейтронных спектров при исследовании монокристаллов методом дифракции по времени пролета. В сб.: *Тезисы докладов 2-й национальной конференции РСНЭ-99.* Москва, 23–27 мая 1999 г. М.: Изд-во ИК РАН; 1999. С. 430. **A.A. Bush** – conducting X-ray structural experiments, processing experimental results, and writing the text of the article.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

REFERENCES

1. Nerst W. Electrical glow light: US Patent 623.811. Appl. 02.10.1897.

2. Kuz'minov Yu.S., Lomonova E.E., Osiko V.V. *Tugoplavkie materialy iz kholodnogo tiglya (Refractory Materials from Cold Crucible)*. Moscow: Nauka; 2004. 372 p. (in Russ.). ISBN 5-02-002820-7

3. Scott H.G. Phase relationships in the yttria-rich part of the yttria-zirconia system. *J. Mater. Sci.* 1977;12(2):311–316. https://doi.org/10.1007/BF00566272

4. Yashima M., Ishizawa N., Yoshimura M. In: Science and Technology of Zirconia. Conference Proceedings. Vol. V. Badwal S.P.S., Bannister M.J., Hannink R.H. (Eds.). Lancaster: Technomic Publishing; 1993. P.125–135. ISBN 1566760739.

5. Swain M.V. Grain-size dependence of toughness and transformability of 2 mol % Y-TZP ceramics. *J. Mater. Sci. Lett.* 1986;5(11):1159–1162. https://doi.org/10.1007/BF01742233

6. Borik M.A., Bublik V.T., Vishnyakova M.A., Lomonova E.E., Myzina V.A., Tabachkova N.Yu., Timofeev A.A. Structure and Phase Composition Studies of Partially Stabilized Zirconia. J. Surface Investig. X-ray, Synch. Neutron Tech. 2011;5(1):166–171. https://doi.org/10.1134/ S1027451011020042

7. Chan C.-J., Lange F.F., Ruhle M., Jue J.-F., Virkar A.V. Ferroelastic Domain Switching in Tetragonal Zirconia Single Crystals—Microstructural Aspects. *J. Am. Ceram. Soc.* 1991;74(4):807–813. https://doi. org/10.1111/j.1151-2916.1991.tb06929.x

8.AksenovV.L., BalagurovA.M., SimkinV.G., BulkinA.P., Kudrjashev V.A., Trounov V.A., Antson O., Hiismaki P., Tiitta A. Performance of the High Resolution Fourier Diffractometer at the IBR-2 Pulsed Reactor. *J. Neutron Res.* 1997;5(4):181– 200. https://doi.org/10.1080/10238169708200223

9. Balagurov A.M., Bobrikov I.A., Bokuchava G.D., Zhuravlev V.V., Simkin V.G. Correlation Fourier Diffractometry: 20 Years of Experience at the IBR-2 reactor. *Fizika elementarnykh chastits i atomnogo yadra = Physics of Elementary Particles and Atomic Nuclei*. 2015;46(3):454–501 (in Russ.).

10. Georgiev D., Nietz V.V., Petukhova T.B., Sirotin A.P., Yakovlev A.A. Spectrometer for Neutron Studies of Condensed Matter with a Pulsed Magnetic Field. *J. Neutron Research*. 1997;5(3):109–122. https://doi.org/10.1080/10238169708200217

11. Georgiev D., Petukhova T.B., Sarin V.A., Dudka A.P. A system for controlling a three-circle goniometer and recording neutron spectra in the study of single crystals by time-of-flight diffraction. In: *Proceedings Second National Conference of RSNE-99*, Moscow, May 23–27, 1999. P. 430 (in Russ.).

12. Кодесс Б.Н., Сарин В.А. Нейтронный дифрактометр для определения структурных характеристик монокристаллов. Измерительная техника. 2014;(11):51–54.

13. Robertson T., Graf H.A., Michaelsen R., Vorderwisch (Eds.) *Neutron-scattering. Instrumentation at the Research Reactor BER II.* Berlin Neutron Scattering Center (BENSC); 1996. 55 p. Available from: https://inis.iaea.org/search/search. aspx?orig q=RN:28021933

14. Белов С.В., Борик М.А., Данилейко Ю.К., Шулутко А.М., Ломонова Е.Е., Осико В.В., Салюк В.А. Новый биполярный электрохирургический инструментарий на основе диоксида циркония. *Мед. техника*. 2013;2(278):20–24.

15. Yashima M., Ishizava N., Yoshimura M. Application of an Ion-Packing Model Based on Defect Clusters to Zirconia Solid Solutions: II, Applicability of Vegard's Law. J. Am. Ceram. Soc. 1992;75(6):1550–1557. https://doi. org/10.1111/j.1151-2916.1992.tb04223.x

16. Ingel R.P., Lewis D. Lattice Parameters and Density for Y_2O_3 -Stabilized ZrO₂. J. Am. Ceram. Soc. 1986;69(4):325–332. https://doi.org/10.1111/j.1151-2916.1986.tb04741.x

17. Абоимов М.А., Борик М.А., Гогоци Г.А., Калабухова В.Ф., Ломонова Е.Е., Мызина В.А. Исследование фазовых переходов в кристаллах частично стабилизированного диоксида циркония. *Неорган. материалы.* 1997;33(3):344–351.

18. Steele D. and Fender B.E.F. The Structure of Cubic ZrO₂:YO_{1.5} Solid Solutions by Neutron Scattering. *J. Phys. C.: Solid State Phys.* 1974;7(1):1–11. https://doi.org/10.1088/0022-3719/7/1/009

19. Ishizawa N., Matsushima Y., Hayashi M., Ueki M. Synchrotron radiation study of yttria-stabilized zirconia, $Zr_{0.758}Y_{0.242}O_{1.879}$. *Acta Cryst.* 1999;B55(5):726–735. https://doi.org/10.1107/s0108768199005108

12. Kodess B.N., Sarin V.A. A Neutron diffractometer for determining the structural characteristics of single crystals. *Meas. Tech.* 2015;57(11):1299–1303. https://doi.org/10.1007/ s11018-015-0624-3

[Kodess B.N., Sarin V.A. A Neutron diffractometer for determining the structural characteristics of single crystals. *Izmerit. Tekh. = Meas. Tech.* 2014;(11):51–54 (in Russ.).]

13. Robertson T., Graf H.A., Michaelsen R., Vorderwisch (Eds.) *Neutron-scattering. Instrumentation at the Research Reactor BER II.* Berlin Neutron Scattering Center (BENSC); 1996. 55 p. Available from: https://inis.iaea.org/search/search. aspx?orig_q=RN:28021933

14. Belov S.V., Borik M.A., Danileiko Ju.K., Shulutko A.M., Lomonova E.E., Osiko V.V., Salyuk V.A. New Bipolar Electrosurgical Tools Based on Zirconia. *Biomed. Eng.* 2013;47(2):78–82. https://doi.org/10.1007/s10527-013-9339-4

[Belov S.V., Borik M.A., Danileiko Ju.K., Shulutko A.M., Lomonova E.E., Osiko V.V., Salyuk V.A. New Bipolar Electrosurgical Tools Based on Zirconia. *Med. Tekh. = Biomed. Eng.* 2013;2(278):20–24 (in Russ.).]

15. Yashima M., Ishizava N., Yoshimura M. Application of an Ion-Packing Model Based on Defect Clusters to Zirconia Solid Solutions: II, Applicability of Vegard's Law. J. Am. Ceram. Soc. 1992;75(6):1550–1557. https://doi. org/10.1111/j.1151-2916.1992.tb04223.x

16. Ingel R.P., Lewis D. Lattice Parameters and Density for Y_2O_3 -Stabilized ZrO₂. J. Am. Ceram. Soc. 1986;69(4):325–332.https://doi.org/10.1111/j.1151-2916.1986.tb04741.x

17. Aboimov M.A., Borik M.A., Gogotsi G.A., Kalabukhova V.F., Lomonova E.E., Myzina V.A. Phase transformations in crystals of partially stabilized zirconia. *Inorg. Mater.* 1997;33(3):285–291.

[Aboimov M.A., Borik M.A., Gogotsi G.A., Kalabukhova V.F., Lomonova E.E., Myzina V.A. Phase transformations in crystals of partially stabilized zirconia. *Neorgan. Mater.* = *Inorg. Mater.* 1997;33(3):344–351 (in Russ.).]

18. Steele D., Fender B.E.F. The Structure of Cubic ZrO₂:YO_{1.5} Solid Solutions by Neutron Scattering. *J. Phys. C.: Solid State Phys.* 1974;7(1):1–11. https://doi. org/10.1088/0022-3719/7/1/009

19. Ishizawa N., Matsushima Y., Hayashi M., Ueki M. Synchrotron radiation study of yttria-stabilized zirconia, $Zr_{0.758}Y_{0.242}O_{1.879}$. *Acta Cryst.* 1999;B55(5):726–735. https://doi.org/10.1107/s0108768199005108

Об авторах:

Сарин Виктор Анатольевич, к.ф.-м.н., ведущий инженер НИИ материалов твердотельной электроники ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119454, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 78). E-mail: vic.fet@yandex.com. Scopus Author ID 7005455400.

Буш Александр Андреевич, д.т.н., профессор, директор НИИ материалов твердотельной электроники ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119454, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 78). E-mail: aabush@yandex.ru. Scopus Author ID 7201882802, Researcher ID R-2287-2016, https://orcid.org/0000-0003-3990-9847

About the authors:

Viktor A. Sarin, Cand. Sci. (Phys.–Math.), Leading Engineer, Research Institute of Solid-State Electronics Materials, MIREA – Russian Technological University (78, Vernadskogo pr., Moscow, 119454, Russia). E-mail: vic.fet@yandex.com. Scopus Author ID 7005455400.

Alexander A. Bush, Dr. Sci. (Eng.), Professor, Director of the Research Institute of Solid-State Electronics Materials, MIREA – Russian Technological University (78, Vernadskogo pr., Moscow, 119454, Russia). E-mail: aabush@yandex.ru. Scopus Author ID 7201882802, Researcher ID R-2287-2016, https://orcid.org/0000-0003-3990-9847

Поступила: 25.11.2020; получена после доработки: 09.12.2020; принята к опубликованию: 04.02.2021. The article was submitted: November 25, 2020; approved after reviewing: December 09, 2020; accepted for publication: February 04, 2021.

ХИМИЯ И ТЕХНОЛОГИЯ НЕОРГАНИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ CHEMISTRY AND TECHNOLOGY OF INORGANIC MATERIALS

ISSN 2410-6593 (Print), ISSN 2686-7575 (Online) https://doi.org/10.32362/2410-6593-2021-16-1-67-75 УДК 666.3/.7

(cc) BY

НАУЧНАЯ СТАТЬЯ

Химико-технологические аспекты повышения функциональных характеристик сегнетожесткой пьезокерамики

М.В. Таланов^{1,@}, М.А. Мараховский²

¹НИИ физики, Южный федеральный университет, Ростов-на-Дону, 344090 Россия ²НКТБ Пьезоприбор, Южный федеральный университет, Ростов-на-Дону, 344090 Россия [@]Автор для переписки, e-mail: mvtalanov@gmail.com

Аннотация

Цели. Сегнетожесткая пьезоэлектрическая керамика востребована при создании устройств, работающих в силовых режимах: пьезотрансформаторах, ультразвуковых излучателях и пьезодвигателях, что требует сочетания в ней высоких пьезоэлектрических характеристик и механической добротности. В этой работе на примере двух широко распространенных химических систем $Pb(Zr_x Ti_{1,x})O_3$ и $(Na_{1,x}K_x)NbO_3$ продемонстрированы принципиально различные химико-технологические пути формирования плотной микроструктуры и достижения наилучших, с точки зрения практических применений, наборов диэлектрических, пьезоэлектрических параметров. В случае свинецсодержащей керамики были использованы различные технологии спекания: обычная керамическая, горячее прессование и искровое плазменное спекание. Для повышения функциональных характеристик бессвинцовой керамики был выбран путь, связанный с добавлением медьсодержащего компонента CuNb₂O₆ (x) к исходной системе ниобата натрия-калия. Целью настоящей работы стало выявление основных закономерностей формирования микроструктуры и функциональных характеристик сегнетожесткой керамики на основе систем $Pb(Zr_xTi_{1,x})O_3$ и $(Na_{1,x}K_x)NbO_3$, при вариации технологических режимов их изготовления.

Материалы. Микроструктура пьезоэлектрической керамики исследовалась методом электронной микроскопии, а функциональные характеристики оценивались по показателям механических и пьезоэлектрических свойств. Значения плотности определялись методом гидростатического взвешивания в октане, относительная диэлектрическая проницаемость была измерена с помощью LCR-метра, а значения пьезоэлектрического коэффициента и механической добротности установлены на основании резонансно-антирезонансного метода.

Результаты. Установлено, что применение технологии искрового плазменного спекания позволяет получить высокоплотные образцы свинецсодержащей керамики с однородной микроструктурой и более чем в два раза возросшими значениями показателя качества (figure-of-merit) для ее использования в устройствах силовой пьезотехники, работающих на частотах пьезорезонанса. Обнаружено, что добавка небольшого количества CuNb₂O₆ (x = 0.025) к бессвинцовым твердым растворам приводит к образованию в процессе спекания жидкой фазы, в результате чего формируется уплотненная микроструктура с практически предельными для обычной керамической технологии значениями относительной плотности (96%). Наблюдается возрастание как пьезоэлектрических, так и механических свойств, что приводит к двукратному повышению значений показателя качества.

Выводы. Вариация технологических режимов изготовления как свинецсодержащей, так и бессвинцовой сегнетожесткой пьезокерамики позволяет существенно (в два раза) повысить ее функциональные характеристики. Использование метода искрового плазменного спекания при изготовлениии свинецсодержащей керамики способствует сокращению как оптимальной температуры процесса на 200 °C, так и продолжительности изотермической выдержки более чем в 20 раз. Такой прием существенно снижает производственные затраты.

Ключевые слова: пьезокерамика, технология спекания, искровое плазменное спекание, микроструктура, пьезоэлектрические свойства, механическая добротность, жидкие фазы, показатель качества

Для цитирования: Таланов М.В., Мараховский М.А. Химико-технологические аспекты повышения функциональных характеристик сегнетожесткой пьезокерамики. Тонкие химические технологии. 2021;16(1):67–75. https://doi.org/10.32362/2410-6593-2021-16-1-67-75

RESEARCH ARTICLE

Chemical and technological aspects of increasing the functional characteristics of hard piezoceramics

M.V. Talanov^{1,@}, M.A. Marakhovsky²

¹Research Institute of Physics, Southern Federal University, Rostov-on-Don, 344090 Russia ²NKTB Piezopribor, Southern Federal University, Rostov-on-Don, 344090 Russia [@]Corresponding author, e-mail: mvtalanov@gmail.com

Abstract

Objectives. Ferroelectrically hard piezoelectric ceramics are in demand for high-power applications in piezotransformers, ultrasonic emitters, and piezo motors, which requires a combination of high piezoelectric characteristics and mechanical quality factors in it. The aim of this research was to reveal the main regularities in the microstructure and functional characteristic formation of ferroelectrically hard piezoceramics based on two widespread chemical systems, $Pb(Zr_xTi_{1-x})O_3$ and $(Na_{1-x}K_x)NbO_3$, through various technological modes of production. In this study, two fundamentally different technological ways of forming a dense microstructure on the example of above systems have been employed to obtain the best set of dielectric, piezoelectric, and mechanical parameters for practical applications. In the case of lead-containing ceramics, various sintering technologies have been used, including conventional ceramic, hot pressing, and spark plasma sintering.

Methods. The microstructure of the piezoelectric ceramics was investigated using electron microscopy, and the functional characteristics were assessed in terms of mechanical and piezoelectric properties. The density values were determined by hydrostatic weighing in octane, the relative dielectric permittivity was measured using an LCR meter, and the values of the piezoelectric coefficient and mechanical quality factor were gathered using the resonance–antiresonance method. **Results.** This research has identified that spark plasma sintering technology makes it possible to obtain high-density samples, which contain a homogeneous microstructure and double the figure-of-merit values, for use in high-power piezoelectric devices that operate at piezoresonance frequencies. It also found that the addition of a small amount of $CuNb_2O_6$ (x = 0.025) to lead-free solid solutions leads to the formation of a liquid phase during sintering, thereby creating a compacted microstructure with relative density values (96%) that have practical limitations in conventional ceramic technology. An increase in both the piezoelectric and mechanical properties, which leads to a twofold increase in the values of the quality indicator, was also observed.

Conclusions. It is possible to increase, and even to double, the functional characteristics of both lead-containing and lead-free ferroelectrically hard piezoceramics by varying the technology used in the manufacturing process. By using spark plasma sintering technology with lead-containing ceramics, it is possible to reduce the optimum sintering temperature by 200 °C and the sintering time by more than 20 times, thus reducing production costs.

Keywords: piezoceramics, sintering technology, spark plasma sintering, microstructure, piezoelectric properties, mechanical quality factor, liquid phases, figure-of-merit

For citation: Talanov M.V., Marakhovsky M.A. Chemical and technological aspects of increasing the functional characteristics of hard piezoceramics. *Tonk. Khim. Tekhnol.* = *Fine Chem. Technol.* 2021;16(1):67–75 (Russ., Eng.). https://doi.org/10.32362/2410-6593-2021-16-1-67-75

введение

На протяжении последних десятилетий наиболее востребованными промышленностью и техникой пьезоэлектрическими материалами являлись керамики на основе системы $Pb(Zr_{r_{1}}Ti_{1})O_{3}(PZT)$ [1]. Путем химического модифицирования системы PZT удалось получить огромное количество твердых растворов, демонстрирующих разнообразные физические свойства. В зависимости от выбора модификатора керамические твердые растворы могут обладать как сегнетомягкими, так и сегнетожесткими свойствами. Первые наблюдаются у твердых растворов, в которых ионы Zr⁴⁺ и Ti⁴⁺, частично замещены на ионы с большей формальной валентностью, например, на Nb⁵⁺, Sb⁵⁺ или W⁶⁺, а вторые – при замещении ионами с меньшей валентностью, например, Fe²⁺ или Mn²⁺ [1-4]. При этом кардинальные различия в физических свойствах пьезоматериалов определяют диапазон их практических применений. Так, для создания высоковольтной техники: ультразвуковых излучателей, пьезотрансформаторов и пьезодвигателей необходима сегнетожесткая пьезокерамика, сочетающая в себе высокие пьезоэлектрические параметры (пьезоэлектрические коэффициенты d_{22} и d_{21} , планарный и толщинный коэффициенты электромеханической связи K_p и K_t) и механическую добротность (Q_m) , а также низкие значения тангенса угла диэлектрических потерь (tg\delta) [5, 6]. Однако вопрос о роли технологических факторов в формировании микроструктуры и функциональных характеристик сегнетожесткой керамики в литературе освещен в значительно меньшей степени, чем в случае сегнетомягких материалов. Во многом это связано с различным влиянием дефектной подсистемы на рост кристаллитов в процессе спекания: в сегнетожесткой керамике на основе РZT наблюдается замедленный рост зерен [1]. Тем не менее, подбор технологии и режимов спекания способен существенно повлиять на функциональные характеристики сегнетожесткой керамики на основе PZT [7].

Важным направлением в создании сегнетожестких пьезоматериалов является исследование бессвинцовых твердых растворов со свойствами, близкими к керамике РZT в связи с тем, что последняя содержит в своем составе значительное количество крайне токсичного элемента - свинца. Одной из наиболее перспективных бессвинцовых систем являются твердые растворы (Na_{1-r}, K_r)NbO₃ (KNN) [1], которые характеризуются относительно высокими значениями пьезоэлектрических откликов ($d_{33} \sim 80$ пКл/H, $K_{\rm a} \sim 0.36$) [8]. Для повышения степени сегнетожесткости керамики на основе KNN в структуру перовскита вводят ионы Cu²⁺ в виде различных соединений (CuO, K₅₄Cu₁₃Ta₁₀O₂₉, K₄CuNb₈O₂₃ и CuNb₂O₆) [9–11], образующих в процессе спекания жидкие фазы. В результате, происходит значительное снижение оптимальных температур спекания, сохранение стехиометрии заданного состава, повышение относительных плотностей керамики и, как следствие, наблюдается значительное повышение механической добротности Q_m , что благоприятствует их использованию в УЗ-излучателях медицинской и силовой пьезотехники.

Таким образом, как видно из анализа литературы, наиболее распространенные технологические подходы к повышению функциональных характеристик свинецсодержащей (на основе PZT) и бессвинцовой (на основе KNN) сегнетожесткой керамики различаются принципиально. В связи с этим целью настоящей работы стало выявление основных закономерностей формирования микроструктуры сегнетожесткой керамики на основе систем PZT и KNN, при вариации технологических режимов их изготовления.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Объектами исследования стали сегнетожесткие керамики двух систем: $PbZrO_3$ - $PbTiO_3$ - $Pb(Mn_{1/3}Nb_{2/3})O_3$ - $Pb(Zn_{1/3}Nb_{2/3})O_3$ и 0.5NaNbO_3-(0.5-2x)KNbO_3-xCuNb_2O_6. В случае бессвинцовой керамики концентрация CuNb_2O_6 (x) была различной: x = 0.025, 0.050 и 0.075. Детали твердофазного синтеза составов на основе РZT и KNN описаны в работах [12] и [13], соответственно.

Спекание свинецсодержащих образцов проводилось в соответствии со следующими технологиями:

– спекание в камерной печи Nabertherm L5/13/P330 (*Nabertherm GmbH*, Германия) при атмосферном давлении АТМ (АТМ) при температурах спекания $T_{crr} = 1150-1200$ °C;

– спекание методом горячего прессования ГП (НР)
 с одноосным давлением на установке УССК-1 (*НКТБ* «Пьезоприбор», Южный федеральный университет,
 Россия) при температурах спекания T_{en} = 1125–1175 °C;

– искровое плазменное спекание ИПС (SPS) в вакууме при одноосном давлении и импульсах тока на установке SPS515S (*Fuji Electronic Industrial Co., Ltd.,* Япония) при температурах спекания $T_{cn} = 930-970$ °C.

Спекание бессвинцовых образцов с различной концентрацией $\text{CuNb}_2\text{O}_6(x)$ проводилось по обычной керамической технологии при $T_{\text{сп}} = 1100-1170$ °C.

Контроль полноты прохождения процесса спекания исследуемой керамики осуществлялся по результатам рентгенофазового анализа (дифрактометры ARL X'TRA (Thermo Fisher Scientific, Швейцария) и ДРОН-3.0 (НПП Буревестник, Россия)), снимкам микроструктуры (растровые электронные микроскопы JEOL JSM-6390LA (JEOL, Япония) и Hitachi TM1000 (НІТАСНІ, Япония)) и по значениям плотности спеченной пьезоэлектрической керамики, определяемой методом гидростатического взвешивания в октане. На рентгенограммах всех изучаемых свинецсодержащих образцов не было следов примесных фаз, а их кристаллическая структура является тетрагональной [12]. Бессвинцовые твердые растворы имеют ромбическую симметрию с моноклинной перовскитной подъячейкой, а содержание низкоплавкой примесной фазы зависит от концентрации CuNb₂O₆ [13].

Измерительные образцы представляли собой диски диаметром 10 мм и толщиной 1 мм с нанесенными на торцевые части серебросодержащими электродами. Определение основных электрофизических характеристик (d_{31}, K_n, Q_m) предварительно поляризованных образцов осуществлялось при комнатной температуре с использованием прецизионного измерителя импеданса Wayne Kerr 6500B (Wayne Kerr Electronics, Великобритания) в соответствии с ОСТ 11 0444 87. Величины относительной диэлектрической проницаемости поляризованных образцов ($\epsilon_{33}^{T}/\epsilon_{0}$) и tgб измерялись с помощью стенда, включающего LCR-meter Agilent E4980A (Agilent Technologies, США). Измерение пьезоэлектрического коэффициента d₃₃ проводилось с помощью системы APC *d*₃₃-meter (*APC International, Ltd.*, США).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Сегнетожесткая керамика на основе системы PZT

На рис. 1 приведены снимки микроструктуры сегнетожесткой керамики на основе системы РZT, спеченной различными способами. У керамических образцов, спеченных при 1150 °C, наблюдалась полидисперсная структура зерен с включениями в виде пор. При спекании по обычной керамической технологии наблюдается сильно выраженная вторичная

рекристаллизация, усиливающаяся при повышении $T_{\rm cn}$, а в образцах, спеченных при 1200 °С наблюдается значительное количество стекольной фазы (рис. 1с). Образование стекольной фазы приводит к некоторому снижению экспериментальной плотности и пьезо-диэлектрических характеристик (табл. 1). При этом значения механической добротности возрастают более чем на 15%, относительно величин, наблюдаемых в образцах с максимальной плотностью (при $T_{\rm cn} = 1170$ °С). Отметим, что во всем температурном диапазоне спекания керамики наблюдается остаточная пористость.

Керамические образцы, полученные методом ГП, не содержат видимых остаточных пор и имеют плотную структуру (рис. 1d-1f), благодаря прикладываемому в процессе спекания механическому давлению. Но высокая температура (выше 1100 °C) и большая продолжительность процесса спекания (12 ч) приводят к образованию вторичной рекристаллизации. Отметим, что при этом наблюдается рост крупных кристаллитов, достигающих размеров порядка 20 мкм (рис. 1f), на поверхности которых видны небольшие раковины – места локального плавления жидкой фазы. Формирование неоднородной крупнокристаллитной микроструктуры приводит к снижению как экспериментальной плотности, так и всех основных функциональных характеристик (табл. 1).

Все керамические образцы, спеченные методом ИПС, обладали однородной микроструктурой без видимых включений стеклофазы и размерами зерен, не превышающими 5 мкм (рис.1g-1i). По-видимому, такая мелкозернистая микроструктура керамики обусловлена сочетанием приложенного механического давления в процессе спекания и малой его продолжительностью. Отметим, что увеличение температуры спекания до 970 °С не приводит к значительному повышению среднего размера зерна, однако возрастает степень совершенства формы кристаллитов. При этом значения экспериментальной плотности и всех основных функциональных характеристик увеличиваются (табл. 1). Наибольшее влияние рост температуры спекания оказывает на повышение диэлектрических свойств – более чем на 30% при изменении T_{сп} от 930 °C до 970 °C. Это может быть связано с изменением электропроводности границ зерен, что требует дальнейшего исследования методами диэлектрической спектроскопии.

Выбор технологии и режима спекания в наибольшей мере отразился на значениях механической добротности: в случае керамики, спеченной методом ИПС, Q_m превышает 1000, что на 70–140% больше величин, характерных для других образцов (табл. 1). При этом различия в значениях d_{31} образцов, спеченных по различным технологиям (но при



Рис. 1. Фрагменты микроструктуры керамики на основе РZТ, спеченной по различным технологиям: ATM (a–c), ГП (d–f) и ИПС (g–i).

Fig. 1. Fragments of the microstructure of PZT-based ceramics sintered using various technologies: ATM (a–c), HP (d–f), and SPS (g–i).

Таблица 1. Экспериментальная плотность и основные диэлектрические, пьезоэлектрические и механические характеристики сегнетожесткой керамики на основе PZT, спеченной по различным технологиям

 Table 1. Experimental density and main dielectric, piezoelectric, and mechanical characteristics of ferroelectrically hard ceramics based on PZT sintered using various technologies

Способ спекания Sintering technology	Температура спекания, °С Sintering temperature, °C	Плотность, г/см ³ Density, g/cm ³	$\epsilon_{33}^{\mathrm{T}}/\epsilon_{0}$	d ₃₁ , пКл/Н d ₃₁ , pC/N	\mathcal{Q}_{m}
ATM	1150	7.73	1292	115	449
	1170	7.80	1307	125	538
	1200	7.78	1297	119	624
ГП / НР	1125	7.67	1399	122	545
	1150	7.72	1415	130	644
	1175	7.70	1387	127	576
ИПС / SPS	930	7.91	1153	119	912
	950	7.94	1349	127	1012
	970	7.98	1514	129	1090
оптимальных T_{cn}), не превышают экспериментальной погрешности. Керамики, спеченные методом ИПС, характеризуются более чем в два раза возросшими значениями показателя качества (figure-of-merit) FOM = $K^2 \cdot Q_m$ (где, K – один из коэффициентов электромеханической связи, в зависимости от типа устройства) [14], в сравнении керамикой, спеченной по обычной керамической технологии.

Анализ литературных данных [15-17], посвященных установлению корреляций между технологией изготовления керамики, средним размером кристаллитов и макроскопическими откликами (диэлектрическими, пьезоэлектрическими, механическими) пьезокерамики, позволил выделить наиболее существенные факторы, влияющие на проявление физических свойств. Среди них отметим изменения конфигурации и размеров доменов, а также эффект пиннинга доменных стенок, который может усиливаться как за счет увеличения концентрации кислородных вакансий, так и при уменьшении размера кристаллитов и, соответственно, увеличении площади межкристаллитных границ, которые могут выступать также в качестве центров пиннинга [17]. Однако в нашем случае при столь резком возрастании $Q_{\rm m}$ не наблюдается какого-либо снижения значений d_{21} . При этом керамики, спеченные методами ИПС и АТМ, характеризуются очень близкими параметрами петель диэлектрического гистерезиса [18], что указывает на отсутствие каких-либо значительных перестроек доменной структуры. С другой стороны, возможна ситуация, при которой смена режимов спекания приводит к развитию нескольких процессов, различным образом влияющих на макроскопические отклики: например, возрастание плотности границ 90°-ных доменов [15] и усиление пиннинга межкристаллитными границами при уменьшении среднего размера зерна. Отметим, что на сегодняшний день нет однозначного понимания взаимосвязи между размерами кристаллитов и поведением диэлектрических и пьезоэлектрических свойств, а установленные корреляции даже в пределах одной химической системы РZT носят противоречивый характер [19].

Сегнетожесткая керамика на основе системы KNN

На рис. 2 приведены снимки микроструктуры сегнетожесткой керамики на основе системы KNN с различными концентрациями CuNb₂O₆ (x). Видно, что добавление даже небольшого количества CuNb₂O₆ (рис. 2a, 2b) приводит к формированию уплотненной микроструктуры со значительным содержанием стеклофазы и отдельными крупными кристаллитами. Как показано в [13], добавление CuNb2O6 в систему KNN приводит к появлению примесной фазы K_4 CuNb₈O₂₃. Это соединение имеет невысокую температуру плавления (1050 °C), что способствует образованию жидких фаз при спекании и, как следствие, повышению плотности керамики [20]. Относительная плотность образцов с x = 0.025 достигает 96%, что является практически предельным результатом для немодифицированной керамики KNN даже при использовании ИПС [21]. В результате удается добиться повышения основных функциональных характеристик (в сравнении с немодифицированной керамикой KNN, спеченной по обычной керамической технологии [8]): диэлектрических и пьезоэлектрических на ~10%, а механической добротности на 60% (табл. 2).

Дальнейшее увеличение концентрации CuNb_2O_6 до x = 0.050 (рис. 2с, 2d) и 0.075 (рис. 2e, 2f) приводит к резкому возрастанию содержания примесной





Таблица 2. Экспериментальная плотность и основные диэлектрические, пьезоэлектрические и механические характеристики сегнетожесткой керамики на основе KNN

с различными концентрациями $CuNb_2O_6(x)$

 Table 2. Experimental density and main dielectric, piezoelectric, and mechanical characteristics of ferroelectrically hard ceramics based on KNN

 with different concentrations of CreNh Q. (x)

with different concentrations of $CuNb_2O_6(x)$

x	Плотность, г/см ³ Density, g/cm ³	$\epsilon_{33}^{T}/\epsilon_{0}$	d ₃₃ , пКл/Н d ₃₃ , pC/N	\mathcal{Q}_{m}
0.025	4.36	343	88	211
0.050	3.65	253	43	314
0.075	3.55	332	26	290

фазы [13] и значительному снижению относительной плотности керамики до значений менее 80%. При этом наблюдаются отдельные кристаллиты кубической формы с размерами, превышающими 20 мкм (рис. 2с, 2d), что свойственно для керамики KNN с добавлением Си-содержащих добавок, образующих жидкие фазы [10, 11, 22]. Для керамики обоих составов характерны скопления пор вокруг крупных кристаллитов, что, вероятно, связано с тем, что их чрезмерный рост происходил за счет жидкой фазы, на месте которой впоследствии образовались многочисленные пустоты. Как показано в работе [23] на примере Al₂O₂ с добавками CaO и TiO₂, провоцирующими образование жидких фаз в процессе спекания, увеличение содержания последних приводит к резкому возрастанию количества кристаллитов, что препятствует их чрезмерному росту и способствует формированию более однородной микроструктуры (рис. 2e, 2f). Величины пьезоэлектрических параметров претерпевают резкое падение с ростом x, при этом величина $Q_{\rm m}$ возрастает на 50% (табл. 2).

Отметим, что в настоящей работе керамика на основе KNN изготовлена путем твердофазного синтеза со спеканием по обычной керамической технологии. Однако использование технологий ГП и ИПС позволяет существенно поднять значения основных пьезоэлектрических характеристик немодифицированной керамики KNN – в случае d_{33} в два раза. По этой причине актуальным является дальнейшее исследование влияния режимов спекания на свойства сегнетожесткой керамики на основе KNN с добавками CuNb₂O₆.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В работе изучены особенности микроструктуры сегнетожесткой пьезокерамики на основе систем PZT и KNN при вариации химико-технологических режимов их изготовления. В случае свинецсодержащей керамики нами были использованы три различные технологии спекания ATM, ГП и ИПС, в рамках каждой из них проведена оптимизация режимов изготовления с целью получения образцов с максимальной плотностью и наилучшими сочетаниями функциональных характеристик. Установлено, что для применения изучаемой сегнетожесткой керамики в устройствах силовой пьезотехники, работающих на частотах пьезорезонанса, оптимальной технологией является ИПС. Керамики, спеченные указанным методом, характеризуются высокой плотностью, однородной микроструктурой и более чем в два раза возросшими значениями FOM, в сравнении керамикой, спеченной по обычной керамической технологии. Кроме того, использование ИПС позволило снизить оптимальную температуру спекания на 200 °C, а время спекания более чем в 20 раз, что способствует сокращению производственных затрат. Также эта технология может использоваться для изготовления многослойных преобразователей с низковольтным управляющим напряжением, при которой спекание керамических слоев и вжигание токопроводящих электродов объединяются в одну технологическую операцию.

Для повышения функциональных характеристик бессвинцовой керамики нами был выбран другой путь, связанный с добавлением к базовой системе KNN медьсодержащей добавки $CuNb_2O_6(x)$, способствующей появлению в процессе спекания жидких фаз. Установлено, что при x = 0.025 формируется уплотненная микроструктура с практически предельными для обычной керамической технологии значениями относительной плотности (96%). В результате наблюдается возрастание как пьезоэлектрических, так и механических свойств, что приводит к двукратному повышению значений показателя качества FOM, в сравнении с керамикой KNN. Это свидетельствует о перспективности дальнейших исследований по выбору технологии и режимов спекания бессвинцовой керамики на основе изученной системы.

Таким образом, на основании выполненного исследования установлено, что выбор химико-технологических режимов изготовления как свинецсодержащей, так и бессвинцовой сегнетожесткой пьезокерамики позволяет существенно (в два раза) повысить ее функциональные характеристики.

Благодарности

Авторы выражают благодарность Г.М. Константинову за получение снимков микроструктуры бессвинцовой керамики. Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования РФ (Государственное задание в сфере научной деятельности, научный проект № 0852-2020-0032), (ВАZ0110/20-3-07IF).

Acknowledgments

The authors are grateful to G.M. Konstantinov for obtaining microstructure images of lead-free ceramics. The study was carried out with the financial support of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (State task in the field of scientific activity, scientific project No. 0852-2020-0032), (BAZ0110/20-3-071F).

Вклад авторов

М.В. Таланов – изготовление и экспериментальное исследование диэлектрических и пьезоэлектрических свойств керамических образцов, интерпретация экспериментальных результатов, написание текста статьи; **М.А. Мараховский** – изготовление и экспериментальное исследование диэлектрических и пьезоэлектрических свойств керамических образцов, исследование и описание микроструктуры керамики на основе системы цирконата-титаната свинца, обсуждение результатов измерений.

Authors' contribution

M.V. Talanov – production and experimental study of dielectric and piezoelectric properties of ceramic samples, interpretation of experimental results, writing the text of the article;

M.A. Marakhovsky – production and experimental study of the dielectric and piezoelectric properties of ceramic samples, study, and description of the microstructure of ceramics based on the lead zirconate-titanate system, discussion of measurement results.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. The authors declare no conflicts of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Jaffe B., Cook W.R., Jaffe H. *Piezoelectric Ceramics*. New York: Academic Press; 1971. 317 p.

2. Tan Q., Li J., Viehland D. Role of lower valent substituent-oxygen vacancy complexes in polarization pinning in potassium-modified lead zirconate titanate. *Appl. Phys. Lett.* 1999;75(3):418–420. https://doi.org/10.1063/1.124394

3. Feng Y., Wu J., Chi Q., Li W., Yu Y., Fei W. Defects and Aliovalent Doping Engineering in Electroceramics. *Chem. Rev.* 2020;120(3):1710–1787. https://doi.org/10.1021/acs. chemrev.9b00507

4. Фесенко Е.Г., Данцигер А.Я., Разумовская О.Н. *Новые пьезокерамические материалы*. Ростов-на-Дону: Изд. Ростовского университета; 1983. 160 с.

[Fesenko E.G., Dantsiger A.Ya., Razumovskaya O.N. *Novye p'ezokeramicheskie materialy* (*New piezoceramic materials*). Rostov-on-Don: Rostov University; 1983.160 p. (in Russ.).]

5. Zhang S., Xia R., Lebrun L., Anderson D., Shrout T.R. Piezoelectric materials for high power, high temperature applications. *Mater. Lett.* 2005;59(27):3471–3475. https://doi. org/10.1016/j.matlet.2005.06.016

6. Lee H.J., Zhang S., Bar-Cohen Y., Sherrit S. High Temperature, High Power Piezoelectric Composite Transducers. *Sensors*. 2014;14(8):14526–14552. https://doi.org/10.3390/s140814526

7. Kamel T.M., de With G. Poling of hard ferroelectric PZT ceramics. *J. Europ. Ceram. Soc.* 2008;28(9):1827–1838. https://doi.org/10.1016/j.jeurceramsoc.2007.11.023

8. Egerton L., Dillon D. M. Piezoelectric and Dielectric Properties of Ceramics in the System Potassium Sodium Niobate. J. Am. Ceram. Soc. 1959;42(9):438–442. https://doi.org/10.1111/j.1151-2916.1959.tb12971.x

9. Yang M.-R., Tsai C.-C., Hong C.-S., Chu S.-Y., Yang S.-L. Piezoelectric and ferroelectric properties of CN-doped ($K_{0.5}Na_{0.5}$)NbO₃ lead-free ceramics. *J. Appl. Phys.* 2010;108(9):094103. https://doi.org/10.1063/1.3493732

10. Park B.C., Hong I.K., Jang H.D., Tran V.D.N., Tai W.P., Lee J.-S. Highly enhanced mechanical quality factor in lead-free ($K_{0.5}Na_{0.5}$)NbO₃ piezoelectric ceramics by co-doping with $K_{5.4}Cu_{1.3}Ta_{10}O_{29}$ and CuO. *Mater. Lett.* 2010;64(14):1577–1579. https://doi.org/10.1016/j.matlet.2010.04.031

11. Park H.-Y., Choi J.-Y., Choi M.-K., Cho K.-H., Nahm S., Lee H.-G., Kang H.-W. Effect of CuO on the Sintering Temperature and Piezoelectric Properties of $(Na_{0.5}K_{0.5})NbO_3$ Lead-Free Piezoelectric Ceramics. J. Am. Ceram. Soc. 2008;91(7):2374–2377. https://doi. org/10.1111/j.1551-2916.2008.02408.x

12. Marakhovsky M.A., Panich A.A., Talanov M.V., Marakhovskiy V.A. Study of the influence of technological factors on improving the efficiency of ferroelectrically hard piezoceramic material PCR-8. *Ferroelectrics*. 2020;560(1):1–6. https://doi.org/10.1080/00150193.2020.1722875

13. Таланов М.В., Шилкина Л.А., Резниченко Л.А. Синтез и свойства твердых растворов на основе $Na_{1,x}K_xNbO_3$ в системе CuNb₂O₆–NaNbO₃–KNbO₃. *Неорган матер.* 2016;52(10):1134–1140. https://doi.org/10.7868/S0002337X16100183

[Talanov M.V., Shikina L.A., Reznichenko L.A. Synthesis and properties of Na_{1-X}, NbO₃-based solid solutions in the CuNb₂O₆– NaNbO₃–KNbO₃ system. *Inorg. Mater.* 2016;52(10)1063–1069. https://doi.org/10.1134/S0020168516100186]

[Original Russian Text: Talanov M.V., Shikina L.A., Reznichenko L.A. Synthesis and properties of Na_{1-x}K_xNbO₃based solid solutions in the CuNb₂O₆-NaNbO₃-KNbO₃ system. *Neorgan. Materialy.* 2016;52(10):1134–1140 (in Russ.). https://doi.org/10.7868/S0002337X16100183]

14. Rödel J., Webber K.G., Dittmer R., Jo W., Kimura M., Damjanovic D. Transferring lead-free piezoelectric ceramics into application. *J. Europ. Ceram. Soc.*, 2015;35(6):1659–1681. https://doi.org/10.1016/j. jeurceramsoc.2014.12.013

15. Zheng P., Zhang J.L., Tan Y.Q., Wang C.L. Grainsize effects on dielectric and piezoelectric properties of poled BaTiO₃ ceramics. *Acta Materialia*. 2012;60(13–14):5022– 5033. https://doi.org/10.1016/j.actamat.2012.06.015

16. Huan Y., Wang X., Fang J., Li L. Grain size effect on piezoelectric and ferroelectric properties of BaTiO₃ ceramics. *J. Europ. Ceram. Soc.* 2014;34(5):1445–1448. https://doi. org/10.1016/j.jeurceramsoc.2013.11.030

17. Sakaki C., Newalkar B.L., Komarneni S., Uchino K. Grain Size Dependence of High Power Piezoelectric Characteristics in Nb Doped Lead Zirconate Titanate Oxide Ceramics. *Jpn. J. Appl. Phys.* 2001;40(12R):6907–6910. https://doi.org/10.1143/JJAP.40.6907

18. Мараховский М.А., Панич А.А., Таланов М.В., Мараховский В.А. Влияние методов спекания на диэлектрический гистерезис сегнетожесткого пьезокерамического материала на основе цирконата-титаната свинца. *Изв. РАН. Сер. Физ.* 2020;84(11):1667–1669. https://doi.org/10.31857/S0367676520110186

[Marakhovskiy M.A., Panich A.A., Talanov M.V., Marakhovskiy V.A. Effect of the Type of Sintering on the Dielectric Hysteresis of a Hard Piezoceramic Material based on Lead Zirconate Titanate. *Bull. Russ. RAS. Sciences: Physics.* 2020;84(11):1419–1421. https://doi.org/10.3103/ S1062873820110179]

[Original Russian Text: Marakhovskiy M.A., Panich A.A., Talanov M.V., Marakhovskiy V.A. Effect of the Type of Sintering on the Dielectric Hysteresis of a Hard Piezoceramic Material based on Lead Zirconate Titanate. *Izv. RAN. Seriya Fizicheskaya.* 2020;84(11):1667–1669. https://doi. org/10.31857/S0367676520110186]

19. Randall C.A., Kim N., Kucera J.-P., Cao W., Shrout T.R. Intrinsic and Extrinsic Size Effects in Fine-Grained Morphotropic-Phase-Boundary Lead Zirconate Titanate Ceramics. J. Am. Ceram. Soc. 1998;81(3):677–688. https://doi.org/10.1111/j.1151-2916.1998.tb02389.x

20. Matsubara M., Yamaguchi T., Sakamoto W., Kikuta K., Yogo T., Hirano S. Processing and Piezoelectric Properties of Lead-Free (K,Na)(Nb,Ta) O₃ Ceramics. *J. Am. Ceram. Soc.* 2005;88(5):1190–1196. https://doi.org/10.1111/j.1551-2916.2005.00229.x

21. Zhang B.P., Li J.-F., Wang K., Zhang H. Compositional Dependence of Piezoelectric Properties in Na_xK_{1-x}NbO₃ Lead-Free Ceramics Prepared by Spark Plasma Sintering. *J. Am. Ceram. Soc.* 2006;89(5):1605–1609. https://doi.org/10.1111/j.1551-2916.2006.00960.x

22. Ahn C.-W., Lee H.-Y., Han G., Zhang S., Choi S.-Y., Choi J.-J., Kim J.-W., Yoon W.-H., Choi J.-H., Park D.-S., Hahn B.-D., Ryu J. Self-Growth of Centimeter-Scale Single Crystals by Normal Sintering Process in Modified Potassium Sodium Niobate Ceramics. *Sci. Rep.* 2015;5:17656. https://doi. org/10.1038/srep17656

23. Hong S.H., Kim D.Y. Effect of Liquid Content on the Abnormal Grain Growth of Alumina. *J. Am. Ceram. Soc.* 2001;84(7):1597–1600. https://doi.org/10.1111/j.1151-2916.2001. tb00883.x

Об авторах:

Таланов Михаил Валерьевич, к.ф.-м.н., ведущий научный сотрудник Научно-исследовательского института физики Южного федерального университета (344090, Россия, г. Ростов-на-Дону, пр-т Стачки, д. 194). E-mail: mvtalanov@gmail.com. Scopus Author ID 53164920700, Researcher ID P-8971-2019, https://orcid.org/0000-0002-5416-9579

Мараховский Михаил Алексеевич, к.т.н., начальник сектора Научного конструкторско-технологического бюро «Пьезоприбор» Южного федерального университета (344090, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. Мильчакова, д. 10). E-mail: marmisha@mail.ru. Scopus Author ID 57210826910.

About the authors:

Mikhail V. Talanov, Cand. Sci. (Phys.–Math.), Leading Researcher, Research Institute of Physics, Southern Federal University (194, Stachki pr., Rostov-on-Don, 344090, Russia). E-mail: mvtalanov@gmail.com. Scopus Author ID 53164920700, Researcher ID P-8971-2019, https://orcid.org/0000-0002-5416-9579

Mikhail A. Marakhovskiy, Cand. Sci. (Eng.), Head of Sector, Scientific Design and Technological Bureau Piezopribor, Southern Federal University (10, Milchakova ul, Rostov-on-Don, 344090, Russia). E-mail: marmisha@mail.ru. Scopus Author ID 57210826910.

Поступила: 28.10.2020; получена после доработки: 06.01.2021; принята к опубликованию: 03.02.2021. The article was submitted: October 28, 2020; approved after reviewing: January 06, 2021; accepted for publication: February 03, 2021.

АНАЛИТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ В ХИМИИ И ХИМИЧЕСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ ANALYTICAL METHODS IN CHEMISTRY AND CHEMICAL TECHNOLOGY

ISSN 2410-6593 (Print), ISSN 2686-7575 (Online) https://doi.org/10.32362/2410-6593-2021-16-1-76-87 УДК 543.51:543.544.53

CC BY

НАУЧНАЯ СТАТЬЯ

Сравнение оригинального и биоаналогичного препаратов моноклонального антитела экулизумаб методами масс-спектрометрии интактного белка и «с середины вверх»

М.Б. Дегтерев[@], Р.Р. Шукуров

Международный биотехнологический центр «Генериум», Владимирская область, Петушинский район, пос. Вольгинский, 601125 Россия @Автор для переписки, e-mail: degterev@ibcgenerium.ru

Аннотация

Цели. В целях исследования биоаналогичности, а также внедрения масс-спектрометрии в процессы биофармацевтической разработки было необходимо провести сравнительное масс-спектрометрическое исследование моноклонального антитела экулизумаб из оригинального лекарственного препарата «Солирис»[®] и кандидатного «Элизария»[®] производства АО «ГЕНЕРИУМ» методами измерения молекулярных масс интактных молекул (intact mass measurement) и их субъединиц (middle-up).

Методы. Измерение масс интактных белков и оценку долей их модификаций проводили при помощи инфузионной масс-спектрометрии высокого разрешения с электрораспылительной ионизацией. Измерение молекулярных масс субъединиц и оценку долей их модификаций проводили методом обращенно-фазовой ВЭЖХ, совмещенной с масс-спектрометрией высокого разрешения с электрораспылительной ионизацией после предварительного расщепления антител ферментом IdeS и разрыва дисульфидных связей.

Результаты. Нами был зарегистрирован ряд небольших отличий в содержании некоторых минорных гликанов: олигосахарид Man5 был обнаружен только в белке оригинального препарата, а G0 – только в кандидатном белке; в субъединицах LC и Fd оригинального белка были зарегистрированы сайты гликирования с содержанием данной модификации не выше 4.4%. Также доли неотщепленного С-концевого лизина и гликана G0F в оригинальное белке были несколько ниже, чем в кандидатном. Однако зарегистрированные отличия не являлись критическими параметрами качества экулизумаба и не влияли на активность молекул и их безопасность в доклинических испытаниях, и, в целом, сравниваемые молекулы продемонстрировали высокое сходство.

Выводы. Сравнительный хромато-масс-спектрометрический анализ экулизумаба из оригинального и кандидатного препаратов позволил установить высокую степень сопоставимости сравниваемых молекул по молекулярным массам и по профилям мажорных модификаций. **Ключевые слова:** экулизумаб, масс-спектрометрия, посттрансляционные модификации, биоаналогичность, гликозилирование, ВЭЖХ-МС, intact mass measurement, middle-up

Для цитирования: Дегтерев М.Б., Шукуров Р.Р. Сравнение оригинального и биоаналогичного препаратов моноклонального антитела экулизумаб методами масс-спектрометрии интактного белка и «с середины вверх». Тонкие химические технологии. 2021;16(1):76–87. https://doi.org/10.32362/2410-6593-2021-16-1-76-87

RESEARCH ARTICLE

Comparing the original and biosimilar biotherapeutics of the monoclonal antibody eculizumab by intact mass measurement and middle-up mass spectrometry analysis

Maksim B. Degterev[®], Rakhim R. Shukurov

International Biotechnology Center Generium, Volginskiy, Vladimir oblast, 601125 Russia @Corresponding author, e-mail: degterev@ibcgenerium.ru

Abstract

Objectives. In this biosimilar research, we compare the monoclonal antibody eculizumab obtained from different drugs [original Soliris[®] (Alexion Pharmaceuticals) and candidate Elizaria[®] (Generium)] by intact mass measurement and middle-up mass spectrometry analysis to enhance the role of mass spectrometry methods in biopharmaceutical development processes.

Methods. The intact mass measurement is performed using a high-resolution ESI-MS. The middle-up analysis is performed by reversed-phase high-performance liquid chromatography with ESI-MS detection, subsequent IdeS treatment of antibodies, and disulfide bond reduction.

Results. We have shown some small differences between the original and candidate drugs in the minor glycans level. Man5 glycan is only found in the original Soliris, and GO is only found in the Elizaria. Glycation sites are also found in the light chain and Fd subunits of the original Soliris. The glycation level does not exceed 4.4%. The non-clipped C-end lysine level and GOF glycan levels are slightly lower in the original Soliris. All registered differences are not crucial for eculizumab's quality and do not affect its effectiveness and preclinical safety. Generally, the results show a high level of similarity between the original and candidate drugs.

Conclusions. The comparative mass spectrometry analysis of eculizumab in the original Soliris and Elizaria allows us to estimate their high degree of similarity by molecular masses and major modification profiles.

Keywords: Eculizumab, mass spectrometry, posttranslational modifications, biosimilar drugs, glycosylation, high-performance liquid chromatography-mass spectrometry, intact mass measurement, middle-up analysis, monoclonal antibody

For citation: Degterev M.B., Shukurov R.R. Comparing the original and biosimilar biotherapeutics of the monoclonal antibody eculizumab by intact mass measurement and middle-up mass spectrometry analysis. *Tonk. Khim. Tekhnol.* = *Fine Chem. Technol.* 2021;16(1):76–87 (Russ., Eng.). https://doi.org/10.32362/2410-6593-2021-16-1-76-87

введение

Биофармацевтика – одно из наиболее перспективных направлений фармацевтической отрасли. В сравнении с химически синтезированными низкомолекулярными лекарственными препаратами (ЛП), терапевтические белки, которыми является большинство биофармацевтических препаратов, проявляют гораздо более высокие специфичность действия и активность. С их разработкой появилась возможность лечить ранее недоступные для терапии заболевания, повысились эффективность терапии многих критических болезней, качество и продолжительность жизни пациентов. Только за последние пять лет Food and Drug Administration¹ (FDA, CША) одобрило выпуск 213 таких препаратов, из них 44 моноклональных антитела².

Одним из основных локомотивов развития биофармацевтики является разработка биоаналогов оригинальных препаратов, и это обусловлено несколькими причинами. С одной стороны, стоимость биоаналога должна быть ниже стоимости оригинального препарата, и выпуск такого продукта является привлекательным для фармацевтических компаний. С другой стороны, жесткие требования по всесторонней характеризации молекулы перспективного биоаналога, разработанные ведущими регулирующими организациями, такими как FDA и European Medicines Evaluation Agency³ (EMEA), минимизируют риск допуска на рынок неэффективного или опасного продукта, и одновременно стимулируют научный поиск, развивая новые методы анализа и углубляя понимание структур и функций терапевтических белков, их мишеней и патогенеза различных заболеваний.

Большую долю среди разрабатываемых биоаналогов занимают моноклональные антитела. Они с успехом применяются в лечении ряда серьезных заболеваний, в том числе и наследственных. Потенциал некоторых моноклональных антител к расширению показаний для терапевтического применения также является стимулом для разработки их биоаналогов. Ярким примером такого белка является экулизумаб – рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело (IgG2/4k). Его препараты изначально использовались для терапии пароксизмальной ночной гемоглобинурии и атипичного гемолитико-уремического синдрома, однако затем были также рекомендованы для лечения миастении гравис и оптиконевромиелита⁴. Разработка биоаналога экулизумаба в первую очередь требовала всестороннего, глубокого исследования его физико-химических свойств. В настоящее время важным методом исследования белков стал метод масс-спектрометрии, позволяющий определять молекулярную массу интактного белка (intact mass measurement), а также его субъединиц (middle-up).

Масс-спектрометрическое измерение молекулярной массы интактного белка в исследованиях сопоставимости биопрепаратов позволяет установить его подлинность по соответствию измеренного значения ожидаемому, измерить содержание некоторых модифицированных форм, оценить чистоту препарата по количеству найденных протеоформ с обрывом полипептидной цепи [1-3]. Если измерение выполняется в режиме нативной масс-спектрометрии, то перечень определяемых характеристик также возможно дополнить информацией о пространственной организации молекулы, о содержании в образце белков с различными конформациями и их агрегатами [4, 5]. Методология измерения молекулярной массы интактной молекулы предполагает предварительную очистку и/или фракционирование белка перед его подачей в источник ионов масс-спектрометра при помощи офлайн (ультрафильтрация, диализ, эксклюзионная очистка) или онлайн (высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ), капиллярный электрофорез) методов с последующим сбором масс-спектров для образца или для каждой из фракций, их математической обработкой (деконволюцией) и интерпретацией полученных данных [6, 7]. Основными преимуществами этого подхода являются высокая скорость исследования и получение картины о структуре и формах целых белковых молекул [3, 4].

С другой стороны, высокие сложность и гетерогенность терапевтических белков ограничивают применимость изучения интактной молекулы для глубокого исследования сопоставимости. Этот метод пока не позволяет идентифицировать минорные модификации и установить их положения в молекуле, интерпретировать и аннотировать спектры белков, обладающих сверхвысокой гетерогенностью [8]. Подход «с середины вверх» (middle-up) позволяет решить значительную часть этих задач, лишь незначительно снижая производительность анализа и минимизировав риск потери данных об исследуемой молекуле. Его суть заключается в ограниченном химическом или ферментативном расщеплении молекулы исследуемого белка с получением крупных фрагментов, после чего эти фрагменты разделяются при помощи ВЭЖХ или капиллярного электрофореза и подаются в масс-спектрометр. Полученные масс-спектры интерпретируются с учетом теоретических данных о строении молекулы, что позволяет глубже охарактеризовать профиль модификаций, деградантные формы, интерпретировать результаты анализа белков, отличающихся высокой гетерогенностью форм [9].

¹ Guidance, Compliance & Regulatory Information (Biologics). https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/guidance-complianceregulatory-information-biologics (дата обращения / accessed 21.10.2020).

² Global Therapeutic Proteins Market Report 2020: Market was Valued at \$93.14 Billion in 2018 and is Expected to Grow to \$172.87 Billion through 2022. https://www.businesswire. com/news/home/20191223005228/en/Global-Therapeutic-Proteins-Market-Report-2020-Market-was-Valued-at-93.14-Billion-in-2018-and-is-Expected-to-Grow-to-172.87-Billion-through-2022---ResearchAndMarkets.com (дата обращения / accessed 21.10.2020).

³ Biological guidelines. https://www.ema.europa.eu/en/humanregulatory/research-development/scientific-guidelines/biologicalguidelines (дата обращения / accessed 21.10.2020).

⁴ ASSESSMENT REPORT FOR Soliris. International Nonproprietary Name: ECULIZUMAB. Procedure No. EMEA/ H/C/000791/II/0050. European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). March 21, 2013. EMA/CHMP/126714/2013

Оценку сопоставимости экулизумаба из разных источников мы производили путем инфузионной масс-спектрометрии после очистки белка от низкомолекулярных примесей и полимеров методом эксклюзионной фильтрации. Для выполнения испытаний по способу middle-up антитело перед анализом было расщеплено в шарнирной области протеазой IdeS, после чего дисульфидные мостики фрагментов были разрушены при помощи ТСЕР-НСІ. Полученные субъединицы антитела (LC, Fc/2 и Fd: легкая цепь и фрагменты моноклонального антитела, локализованные в области от шарнирного участка до С-конца тяжелой цепи и от N-конца тяжелой цепи до шарнирного участка, соответственно) перед вводом в масс-спектрометр разделялись и очищались от примесей при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ.

Результаты масс-спектрометрического сравнения экулизумаба из оригинального и кандидатного препаратов показали их сходство по основным параметрам качества: молекулярные массы основных протеоформ белка совпали друг с другом и с ожидаемыми значениями, профили гликозилирования сравниваемых образцов оказались близки друг к другу, как и содержание некоторых модифицированных вариантов: окисленных форм субъединицы Fc/2, форм с неотщепленным С-концевым лизином. Достоверные отличия были зафиксированы в содержании высокоманнозных и афукозилированных форм гликанов и гликированных вариантов субъединиц LC и Fd: гликан Man5, так же, как и гликированные варианты, были зарегистрированы только в образцах экулизумаба из оригинального препарата, а гликан G0 (афукозилированный) - только в ЛП «Элизария»[®]. Содержание достоверно отличавшихся между референтными и экспериментальными образцами протеоформ не превышало 4.4%. Все зафиксированные отличия были ожидаемыми, объяснялись использованием различных клеточных линий продуцентов и были незначимы с точки зрения эффективности и безопасности экулизумаба. Полученные данные стали основой для дальнейшего, более глубокого сопоставления молекул другими методами.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Кандидатный ЛП «Элизария» был произведен *АО «Генериум»* (Москва, Россия), оригинальный белок был приобретен в составе лекарственного препарата «Солирис»[®] (*Alexion Pharmaceuticals*, Цюрих, Швейцария). Деионизованная вода была получена на установке MilliQ IQ 7000 (*Merck*, Дармштадт, Германия). Ацетонитрил (LC-MS grade) также был приобретен у компании *Merck*. Использовали протеазу IdeS производства *Promega* (Мэдисон, Висконсин, США). Хроматографическая колонка BioResolve RP mAb Polyphenyl и дифторуксусная кислота (DFA, LC-MS grade) были приобретены у компании Waters (Финглас, Дублин, Ирландия). Колонки для эксклюзионной очистки ZebaTM Spin Desalting Columns (7К MWCO, 0.5 mL) и трис-(2-карбоксиэтил)фосфин гидрохлорид (TCEP-HCl) были приобретены у компании Thermo Scientific (Драйайх, Германия). Остальные реактивы и материалы (Na₂HPO₄, NaH₂PO₄, NaCl, гуанидин-гидрохлорид, этилендиаминтетрауксусная кислота (ЭДТА), трисаминометан гидрохлорид (Трис-HCl)) были куплены у компании Sigma-Aldrich (Сент-Луис, Миссури, США). Все работы проводились с использованием системы ВЭЖХ Nexera X2 (Shimadzu, Токио, Япония), подключенной к масс-спектрометру 6550 QTOF (Agilent Technologies, Санта-Клара, Калифорния, США).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Подготовка проб для измерения молекулярной массы интактных антител

Для работы использовали по три серии референтного и кандидатного препаратов. Концентрацию антитела в растворе доводили до значения 1.0 мг/мл с одновременной заменой буфера на 0.15% раствор дифторуксусной кислоты путем эксклюзионной фильтрации через колонки Zeba Spin согласно инструкции.

Подготовка проб для анализа middle up

Концентрацию антитела в растворе доводили до значения 2.0 мг/мл путем разбавления 50 мМ фосфатным буфером с добавкой 150 мМ NaCl (pH 6.6). Затем к 25 мкл растворов образцов добавляли по 2 мкл раствора IdeS (1 Ед/мкл) и инкубировали при 37 °C в течение 1.5 ч. После этого образцы разбавляли в два раза денатурирующим буфером, содержащим 6 М гуанидин-HCl, 1 мМ ЭДТА, 0.1 М Трис-HCl (pH 7.8), и добавляли по 2.5 мкл 1М раствора TCEP-HCl. Инкубировали в течение 18 ч при температуре 4 °C.

Механизм действия фермента IdeS заключался в разрезании молекулы антитела в шарнирной области, в результате чего образовывались две субъединицы: F(ab')2 и Fc/2 (рис. 1). Последующий химический разрыв дисульфидных мостиков делил субъединицу F(ab')2 на два фрагмента: LC (легкую цепь) и субъединицу Fd.

Измерение молекулярной массы интактных антител

Испытание проводили в режиме инфузионного ввода пробы в источник ионизации. Скорость ввода раствора образца составляла 10 мкл/мин, перед ионизацией он смешивался с потоком 0.15% раствора DFA, подаваемым со скоростью 100 мкл/мин. Прибор работал в следующих условиях: режим положительной ионизации, диапазон высоких масс с границами 700–8000 Th с детектированием сигнала во фронтальном сканирующем режиме. Частота сбора



Рис. 1. Механизм действия протеазы IdeS. **Fig. 1.** Mechanism of action of the IdeS protease.

данных 1 Гц. Давление в испарителе составляло 22 рsi. Анализ каждой пробы проводили в трех технических репликах. Обработку результатов экспериментов проводили в ПО MassHunter Qualitative Analysis B.09.00 (*Agilent Technologies*) и UniDec v.4.1.2 [10].

Анализ middle-up

Испытание проводили в режиме градиентной обращенно-фазовой ВЭЖХ-МС, используя колонку BioResolve RP mAb Polyphenyl (1.0×150 мм, *Waters*). Подвижная фаза А – 0.15% DFA в воде; подвижная фаза Б – 0.15% DFA в ацетонитриле. Схема градиента: 0 мин – 26% Б, 22 мин – 41.5% Б, 22.1 мин – 98% Б, 24 мин – 98% Б, 24.1 мин – 26% Б, 30 мин – 26% Б при температуре 80 °C и скорости потока 0.1 мл/мин.

Обработку полученных масс-спектров проводили в ПО MassHunter Qualitative Analysis B.09.00 (*Agilent Technologies*) и UniDec [10].

Статистическое сопоставление результатов

Использованные для сравнения методики анализа являлись качественными, поэтому для установления эквивалентности результатов, согласно принятым в настоящее время нормам [11, 12], было введено понятие диапазона качества. Его границы определялись трехкратно увеличенным уровнем стандартного отклонения измеренных параметров референтных образцов от их средних значений.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Измерение молекулярной массы интактных антител

Средняя молекулярная масса мажорной протеоформы экулизумаба с учетом его аминокислотной последовательности и основных модификаций: пары гликанов G0F, пары отщепленных С-концевых лизинов и пары пироглутаматов на N-концах тяжелых цепей, а также 17 дисульфидных связей составляла 147874 Да. Сравнительный анализ необработанных масс-спектров экулизумаба из образцов различного производства показал, что распределение зарядовых состояний белка во всех случаях находилось в диапазоне от 35+ до 65+, с наиболее интенсивными состояниями в диапазоне примерно от 40+ до 50+ (рис. 2).



Рис. 2. Масс-спектры экулизумаба серий ЛП «Солирис» и ЛП «Элизария» до деконволюции. Аннотированы отдельные зарядовые состояния.

Fig. 2. Mass spectra of the original Soliris and Elizaria drugs before deconvolution. Individual charge states are annotated. Деконволюция масс-спектров была выполнена с применением программного обеспечения UniDec со следующими настройками: диапазон *m/z* 2250–4300 Th, автоматическое вычитание шума, диапазон зарядовых состояний 35–65, автоматическое сглаживание масс-спектров, ширина пика на половине его высоты 0.8 Th, нормализованный предел детектирования пиков 1%. Она показала наличие во всех исследованных образцах молекулярно-массового распределения гликоформ, характерного для моноклональных антител, в ожидаемой для экулизумаба области. Молекулярная масса мажорной гликоформы G0F/G0F во всех образцах соответствовала ожидаемому значению в 148874 Да, а отклонение ее массы от ожидаемой не превышало 1 Да (7 ррт). В экулизумабе серий ЛП «Солирис» было обнаружено восемь, а в экулизумабе серий ЛП «Элизария» – семь протеоформ, из которых шесть и пять, соответственно, отличались по профилю гликанов, а оставшиеся две – по содержанию неотщепленного С-концевого лизина (рис. 3, табл. 1).



Рис. 3. Масс-спектры экулизумаба серий ЛП «Солирис» и ЛП «Элизария» после деконволюции. Аннотированы идентифицированные протеоформы.

Fig. 3. Mass spectra of the original Soliris and Elizaria drugs after deconvolution. The identified proteoforms are annotated.

Таблица 1. Результаты измерения молекулярных масс	протеоформ э	кулизумаба из	сравниваемых	образцов
Table 1. Results of measuring the molecular masses	of eculizumab	proteoforms fro	om the compare	d samples

		Измеренная масса / Measured mass						
Протеоформы экулизумаба Есиlizumab	Теор. масса, Да Theoretical mass,	ЛП «Co Origina	лирис» I Soliris	ЛП «Элизария» Elizaria				
proteoforms	Da	Среднее ± SD, Да Average ± SD, Da	Ошибка, ppm Error, ppm	Среднее ± SD, Да Average ± SD, Da	Ошибка, ppm Error, ppm			
G0F/G0	147728	—	—	147727 ± 2	-5			
G0F/G0F-GN	147671	147669 ± 1	-11	_	—			
G0F/G0F	147874	147873 ± 1	-5	147874 ± 0	0			
G0F/G0F+1Lys	148002	147999 ± 3	-23	148000 ± 1	-16			
G1F/G0F	148036	148036 ± 3	0	148036 ± 2	2			
G0F/G0F+2Lys	148130	148130 ± 3	2	148128 ± 2	-14			
G1F/G1F	148198	148197 ± 2	-7	148198 ± 2	-2			
G2F/G1F	148360	148360 ± 2	0	148363 ± 1	20			
G2F/G2F	148522	148513 ± 13	-61	_	_			

Примечание: SD – среднеквадратическое отклонение.

Note: SD, standard deviation.

Содержание мажорных гликоформ экулизумаба в сравниваемых образцах было аналогичным: на первом, втором и третьем местах находились варианты G0F/G0F, G1F/G0F и G1F/G1F. Гликоформы с менышими долями распределялись более вариативно. Так, в образцах ЛП «Солирис» на четвертом месте находился вариант G0F/G0F-GN, а у ЛП «Элизария» – G0F/G0. Пятые места во всех случаях были представлены гликоформой G2F/G1F, а шестое, зарегистрированное только у образцов ЛП «Солирис», G2F/G2F. Содержание галактозилированных гликанов, основной функциональной группы олигосахаридов, в образцах ЛП «Солирис» составляло 25.7-26.4%, а в сериях ЛП «Элизария» 11.9-14.7%. Доли форм антител с неотщепленными С-концевыми лизинами, как одним, так и двумя, были несколько выше в образцах ЛП «Элизария» (рис. 4, табл. 2). Все наблюдаемые отличия могли быть объяснены использованием разных продуцентов для производства оригинального и кандидатного экулизумаба: «Солирис» производится при помощи клеток миеломы грызунов NS0, в то время как для ЛП «Элизария» применяют линию клеток яичников китайского хомячка (СНО), продуцирующую больше агалактозилированных форм [13, 14]. Однако, доля галактозилированных гликанов важна только для антител, реализующих терапевтическую функцию через механизм комплемент-опосредованной цитотоксичности, а у экулизумаба этот механизм намеренно ингибирован [13-15]. Аналогично предыдущим, отличия в содержании неотщепленных С-концевых лизинах были обусловлены разными продуцентами и обычно не оказывают значимого влияния на терапевтическую эффективность и безопасность антитела.

Суммируя вышеизложенное, образцы оригинального и кандидатного экулизумаба можно считать сопоставимыми по молекулярным массам и спектру представленных протеоформ, несмотря на некоторые отличия в их содержании.

Анализ middle-up

Обработка образцов протеазой IdeS с последующим разрушением дисульфидных связей при помощи TCEP позволила получить из молекулы экулизумаба три хорошо хроматографически разделяемые субъединицы, Fc/2, LC и Fd. Также был зарегистрирован хроматографический пик коэлюирующихся окисленной формы и формы с неотщепленным C-концевым лизином субъединицы Fc/2 и пик субъединицы Fd с одной неразорванной внутренней дисульфидной связью (рис. 5).

Молекулярные массы всех субъединиц совпали с расчетными, максимальное расхождение от ожидаемого значения не превышало 0.6 Да (40 ppm, табл. 3).

Доли гликозилированных форм в сравниваемых образцах несколько изменились в сравнении с результатами анализа интактных молекул (рис. 6, табл. 4). Так, уменьшилась разница между содержанием мажорного гликана G0F: его средний уровень в сериях «Солирис» составил 58.2%, а в сериях «Элизария» - 60.8%. Содержание G1F и G2F составляло около 14.0 и 2.5%, соответственно, во всех образцах; достоверной разницы по этому параметру установить не удалось. Благодаря middle-up анализу нашли свое подтверждение данные об уникальности олигосахаридов G0F-GN в составе «Солирис» и G0 в составе «Элизария», а также был обнаружен еще один уникальный для ЛП «Солирис» гликан – Man5. Исследование субъединиц LC и Fd позволило понять причину разницы содержания гликанов G1F и G2F в интактных молекулах и middle-up анализе: в этих субъединицах в составе ЛП «Солирис» были обнаружены минорные протеоформы, идентифицированные по



Рис. 4. Содержание протеоформ в отдельных сериях экулизумаба ЛП «Солирис» и ЛП «Элизария». **Fig. 4.** The content of proteoforms in individual series of the original Soliris and Elizaria drugs.

	ЛП «Co Origina	лирис» l Soliris	ЛП «Эл Eliz	изария» aria	%	П юну aria çe, %
Протеоформы экулизумаба Eculizumab proteoforms	Среднее Аverage	SD, %	Среднее Аverage	SD , %	Диапазон качества (Cpeднее ± 3SD) Quality range, % (Average ± 3SD)	Соответствие Л «Элизария» диапа качества, % Compliance of Eliz with the quality ran
G0F/G0	_	_	3.2	0.3	_	Hет / None
G0F/G0F-GN	5.2	0.4	—	_	4.0-6.4	Hет / None
G0F/G0F	51.0	0.6	64.2	3.2	49.2–52.8	Het / None
G0F/G0F+1Lys	4.8	0.7	8.6	1.7	2.7-6.9	33
G1F/G0F	22.4	0.2	13.2	0.8	21.8-23.0	Het / None
G0F/G0F+2Lys	1.8	0.4	3.8	1.3	0.6–3.0	33
G1F/G1F	9.4	0.5	5.8	0.9	7.9–10.9	Het / None
G2F/G1F	3.8	0.2	1.2	0.4	3.2–4.4	Het / None
G2F/G2F	1.5	0.3	-	—	0.6–2.4	Hет / None
Галактозилированные гликаны, сумма ($0.5 \times G0F/G1F + G1F/G1F + G2F/G1F + G2F/G2F$) Galactosylated glycans, sum ($0.5 \times G0F/G1F + G1F/G1F + G2F/G1F + G2F/G2F$)	26.0	0.4	13.6	1.5	24.8–27.2	Her / None

Таблица 2. Сравнение долей протеоформ экулизумаба в анализируемых образцах интактного белка **Table 2.** Comparison of the proportions of eculizumab proteoforms in the analyzed intact molecules

Примечание: SD – среднеквадратическое отклонение. *Note:* SD is standard deviation.





Рис. 5. Аннотированые хроматограммы (а) и масс-спектры (b–d) субъединиц экулизумаба серий ЛП «Солирис» и ЛП «Элизария».







		Измеренная масса / Measured mass					
Субъединицы экулизумаба	Теор. масса, Да Theoretical mass,	ЛП «Сол Original S	ирис» Soliris	ЛП «Элизария» Elizaria			
Eculizumab proteoforms	Da	Среднее ± SD, Да Average ± SD, Da Error, ppm		Среднее ± SD, Да Average ± SD, Da	Ошибка, ppm Error, ppm		
Fc/2+Man5	24992	24992 ± 0.3	7	—	—		
Fc/2+G0F-GN	25017	25017 ± 0.6	-13	25016	-40		
Fc/2+G0	25074	—	_	25073	-40		
Fc/2+G0F	25220	25220	0	25220	0		
Fc/2+G1F	25382	25382 ± 0.3	-7	25382	0		
Fc/2+G2F	25544	25544 ± 0.6	13	25544 ± 0.6	13		
Fc/2+16 Да (окисление) Fc/2 + 16 Da (oxidation)	148198	148197 ± 2	-7	148198 ± 2	-2		
Fc/2+Lys	25348	25349	39	25349	39		
LC	23135	23135	0	23135	0		
Fd	25617	25617 ± 0.6	-13	25617 ± 0.6	-13		

Таблица 3. Результаты измерения молекулярных масс субъединиц экулизумаба из сравниваемых образцов Table 3. Results of measuring the molecular masses of eculizumab subunits from the compared samples

Примечание: SD – среднеквадратическое отклонение. Note: SD, standard deviation.

Таблица 4. Сравнение долей протеоформ экулизумаба в субъединицах анализируемых образцов Table 4. Comparison of the proportions of eculizumab proteoforms in the subunits of the analyzed samples

	ЛП «Co Origina	лирис» I Soliris	ЛП «Эл Eliz	изария» aria	1, %) (П зону aria çe, %
Протеоформы экулизумаба Eculizumab proteoforms	Среднее Аverage	SD , %	Среднее Аverage	SD , %	Диапазон качества (Среднее ± 3SD) Quality range, % (Average ± 3SD)	Соответствие Л «Элизария» диапа качества, % Compliance of Eli with the quality ran
Man5	3.0	0.3	_	_	2.1-3.9	Hет / None
G0F-GN	4.6	0.2	0.9	0	4.0–5.2	Hет / None
G0	_	-	3.5	0.2	_	Hет / None
G0F	58.2	0.8	60.9	1.1	55.8-60.6	33
G1F	14.1	0.5	14.2	1.0	12.6–15.6	100
G2F	2.5	0.3	2.4	0.3	1.6–3.4	100
G0F Ox	6.6	1.2	5.8	0.5	2.0-10.2	100
G0F+Lys	11.1	0.2	12.4	0.8	10.5-11.7	67
LC+Hex	4.4	0.2	-	_	3.8–5.0	Hет / None
Fd+Hex	2.9	0.1	_	—	2.6-3.2	Hет / None
Галактозилированные гликаны, сумма (G1F+G2F) Galactosylated glycans, sum (G1F + G2F)	16.6	0.7	16.5	1.3	14.5–18.7	100

характерному сдвигу масс на 162 Да как гликированные варианты. Их содержание колебалось от 2.8 до 4.6%. Скорее всего, вклад этих форм завышал уровни содержания G1F/G1F, G2F/G1F и G2F/G2F при анализе интактного экулизумаба из ЛП «Солирис». Содержание галактозилированных гликанов в образцах кандидатного препарата полностью соответствовало диапазону качества оригинального ЛП «Солирис». В содержании С-концевого лизина сравниваемых образцов также наблюдали достаточно близкое сходство: соответствие диапазону качества продемонстрировали две серии ЛП «Элизария» из трех. Новой модификацией, установленной с применением методологии middle-up, стало окисление Fc/2-субъединицы. Ее содержание во всех сериях кандидатного препарата также соответствовало диапазону качества оригинального экулизумаба.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработка и регистрация биоаналогичных терапевтических белков требует их всесторонней характеризации, в физико-химической части которой хромато-масс-спектрометрия занимает одну из лидирующих позиций. Варианты этого анализа достаточно разнообразны, что обусловлено целями, стоящими перед исследователями. Однако, в первую очередь как в биофармацевтических исследованиях сопоставимости, так и при разработке молекулы должна быть описана молекула белка целиком. Результаты этого анализа становятся базой для более глубокой характеризации объектов сравнения или разработки.

Изучение моноклонального антитела экулизумаб в составе оригинального препарата «Солирис» и кандидатного «Элизария» методом масс-спектрометрического измерения массы интактного белка показало идентичность молекулярных масс большинства обнаруженных в образцах протеоформ, но продемонстрировало отличия в их содержании, заключавшиеся в меньшем содержании мажорной гликоформы G0F/G0F и большем – гликоформ G1F/G0F, G1F/G1F, G2F/G1F и G2F/G2F в составе оригинального препарата «Солирис». Однако подробное изучение субъединиц антитела хромато-масс-спектрометрическим подходом middle-up позволило объяснить повышенное содержание более «тяжелых» гликоформ наличием в субъединицах LC и Fd экулизумаба из оригинального ЛП «Солирис» сайтов гликирования. Ожидаемо, сопоставление олигосахаридов, присоединенных к каноническому сайту гликозилирования на субъединице Fc/2, установило высокий уровень сходства сравниваемых образцов. Достоверные отличия наблюдались в содержании мажорной гликоформы G0F, однако разница в содержании этого гликана составила в среднем 2.7%, в то время как при анализе интактного белка аналогичный

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Dillon T.M., Bondarenko P.V., Rehder D.S., Pipes G.D., Kleemann G.R., Ricci M.S. Optimization of a reversed-phase high-performance liquid chromatography/mass spectrometry method for characterizing recombinant antibody heterogeneity and stability. *J. Chromatogr. A.* 2006;1120(1–2):112-120. https://doi.org/10.1016/j.chroma.2006.01.016

2. Ren D., Pipes G., Xiao G., Kleemann G.R., Bondarenko P.V., Treuheit M.J., Gadgil H.S. Reversed-phase liquid chromatography-mass spectrometry of site-specific chemical modifications in intact immunoglobulin molecules and their fragments. *J. Chromatogr. A.* 2008;1179(2):198–204. https://doi. org/10.1016/j.chroma.2007.11.088

параметр для варианта G0F/G0F между оригинальным и кандидатным антителом находился на уровне 13.2%. Также отличалось и содержание минорных олигосахаридов Man5, G0F-GN и G0, доля которых не превышала 4.6%.

Проведенная работа стала частью отчета о всесторонней сравнительной характеризации экулизумаба оригинального и кандидатного препаратов и позволила получить российское регистрационное удостоверение на первое в мире биоаналогичное лекарственное средство на основе экулизумаба. Масс-спектрометрическое исследование интактных молекул и субъединиц экулизумаба из различных источников показало принципиальную сопоставимость образцов, стало базой для дальнейшей, более глубокой, хромато-масс-спектрометрической характеризации, и выступило в качестве ортогонального метода анализа для «классических» хроматографических и электрофоретических исследований сопоставимости экулизумаба.

Благодарности

Авторы статьи благодарят С. Тарана, ведущего эксперта Отдела аналитических методов, и М. Смолова, начальника Лаборатории физико-химических методов «МБЦ «Генериум», за помощь в подготовке текста статьи.

Acknowledgments

The authors thank S. Taran, Lead Expert of the Department of Analytical Methods, and M. Smolov, Head of the Laboratory of Physicochemical Methods of IBC Generium, for their help with preparing the manuscript.

Вклад авторов

Все авторы в равной степени внесли свой вклад в исследовательскую работу.

Authors' contribution

All authors equally contributed to the research work.

Заявление о потенциальном конфликте интересов

Авторы статьи являются сотрудниками ООО «Международный биотехнологический центр «Генериум», организации, разрабатывавшей биоаналог экулизумаба.

Potential Conflict of Interest Statement

The authors are employees of the Generium International Biotechnological Center, an organization that develops a biosimilar drug to eculizumab.

3. Sawyer W.S., Srikumar N., Carver J., Chu P.Y., Shen A., Xu A., Williams A.J., Spiess C., Wu C., Liu Y., Tran J.C. High-throughput antibody screening from complex matrices using intact protein electrospray mass spectrometry. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2020;117(18):9851–9856. https://doi. org/10.1073/pnas.1917383117

4. Haberger M., Leiss M., Heidenreich A-K., Pester O., Hafenmair G., Hook M., Bonnington L., Wegele H., Haindl M., Reusch D., Bulau P. Rapid characterization of biotherapeutic proteins by size-exclusion chromatography coupled to native mass spectrometry. *MAbs.* 2015;8(2):331–33. https://doi.org/10.1080/19420862.201 5.1122150

5. Leney A.C., Heck A.J. Native Mass Spectrometry: What is in the Name? J. Am. Soc. Mass Spectrom. 2017;28(1):5–13. https:// doi.org/10.1007/s13361-016-1545-3

6. Wehofsky M., Hoffmann R. Automated deconvolution and deisotoping of electrospray mass spectra. *J. Mass Spectrom.* 2002;37(2):223–229. https://doi.org/10.1002/jms.278

7. Lu J., Trnka M.J., Roh S.H., *et al.* Improved Peak Detection and Deconvolution of Native Electrospray Mass Spectra from Large Protein Complexes. *J. Am. Soc. Mass Spectrom.* 2015;26(12):2141– 2151. https://doi.org/10.1007/s13361-015-1235-6

8. Wohlschlager T., Scheffler K., Forstenlehner I.C. *et al.* Native mass spectrometry combined with enzymatic dissection unravels glycoform heterogeneity of biopharmaceuticals. *Nat. Commun.* 2018;9:1713. https://doi.org/10.1038/s41467-018-04061-7

9. Lermyte F., Tsybin Y.O., O'Connor P.B., Loo J.A. Top or Middle? Up or Down? Toward a Standard Lexicon for Protein Top-Down and Allied Mass Spectrometry Approaches. *J. Am. Soc. Mass Spectrom.* 2019;30(7):1149-1157. https://doi.org/10.1007/s13361-019-02201-x

10. Marty M.T., Baldwin A.J., Marklund E.G., Hochberg G.R.A., Benesch J.L.P., Robinson C.V. Bayesian deconvolution of mass and ion mobility spectra: from binary interactions to polydisperse ensembles. *Anal. Chem.* 2015;87(8):4370–4376. https://doi.org/10.1021/acs.analchem.5b00140

11. Tsong Y., Dong X., Shen M. Development of statistical methods for analytical similarity assessment. *J. Biopharm. Stat.* 2017;27(2):197–205. https://doi.org/10.1080/10543406. 2016.1272606

12. Chow S.-C. Challenging issues in assessing analytical similarity in biosimilar studies. *Biosimilars*. 2015;5:33–39. https://doi.org/10.2147/BS.S84141

13. Raju T.S., Jordan R.E. Galactosylation variations in marketed therapeutic antibodies. *MAbs.* 2012;4(3):385–391. https://doi.org/10.4161/mabs.19868

14. Bruce A., Hunter J., Malanson H.F. Recombinant glycosylated eculizumab and eculizumab variants: US Patent US20170073399A1. Priority 11.09.2015.

15. Reusch D., Tejada M.L. Fc glycans of therapeutic antibodies as critical quality attributes. *Glycobiology*. 2015;25(12):1325–1334. https://doi.org/10.1093/glycob/cwv065

Об авторах:

Дегтерев Максим Борисович, научный сотрудник лаборатории физико-химических методов ООО «МБЦ «Генериум» (601125, Россия, Владимирская обл., Петушинский район, пос. Вольгинский, ул. Владимирская, д. 14). E-mail: degterev@ibcgenerium.ru. https://orcid.org/0000-0002-5541-5575

Шукуров Рахим Рахманкулыевич, начальник отдела аналитических методов ООО «МБЦ «Генериум» (601125, Россия, Владимирская обл., Петушинский район, пос. Вольгинский, ул. Владимирская, д. 14). Е-mail: shukurov@ibcgenerium.ru. https://orcid.org/0000-0002-6532-7835

About the authors:

Maksim B. Degterev, Research Scientist, Physico-Chemical Methods Laboratory, International Biotechnology Center Generium (14, Vladimirskaya ul., Volginskiy, Vladimir oblast, 601125, Russia). E-mail: degterev@ibcgenerium.ru. https://orcid.org/0000-0002-5541-5575

Rakhim R. Shukurov, Head of the Analytical Methods Department, International Biotechnology Center Generium (14, Vladimirskaya ul., Volginskiy, Vladimir oblast, 601125, Russia). E-mail: shukurov@ibcgenerium.ru. https://orcid.org/0000-0002-6532-7835

Поступила: 19.11.2020; получена после доработки: 08.12.2020; принята к опубликованию: 06.02.2021. The article was submitted: November 19, 2020; approved after reviewing: December 08, 2020; accepted for publication: February 06, 2021.

АНАЛИТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ В ХИМИИ И ХИМИЧЕСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ ANALYTICAL METHODS IN CHEMISTRY AND CHEMICAL TECHNOLOGY

ISSN 2410-6593 (Print), ISSN 2686-7575 (Online) https://doi.org/10.32362/2410-6593-2021-16-1-88-98 УДК 541.64:542.954:547.582

CC BY

НАУЧНАЯ СТАТЬЯ

Разработка методики количественного анализа целевого и побочных продуктов синтеза 1,3-бис(3,4-дицианофенокси)бензола методом ВЭЖХ

З.Н. Щеколдина^{1,@}, А.А. Боголюбов¹, А.Ю. Захаров², Б.А. Булгаков¹, А.В. Бабкин¹, А.В. Кепман¹

¹Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва, 119991 Россия ²Институт общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова РАН, Москва, 119991 Россия [®]Автор для переписки, e-mail: z.shchekoldina@gmail.com

Аннотация

Цели. Для аналитического контроля производства фталонитрильных мономеров, изучения масштабирования технологии их получения и проведения кинетических исследований актуальна задача по разработке способа определения концентрации целевого и побочных продуктов в присутствии реагентов. Наиболее простым и доступным методом количественного анализа рассматриваемых соединений является высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ), позволяющая также проводить верификацию сырья и контроль качества готовой продукции. Цель данной работы заключалась в разработке методики количественного анализа компонентов реакционной смеси при синтезе 1,3-бис(3,4-дицианофенокси)бензола (ДБФ) методом ВЭЖХ.

Методы. Для количественного анализа компонентов реакционной смеси использовали метод ВЭЖХ в обращенно-фазовом режиме.

Результаты. Разработана простая и быстрая методика количественного анализа фталонитрильных мономеров и их смесей с реагентами методом ВЭЖХ. По данным исследования конверсии компонентов реакционной смеси сделан вывод о продолжительности реакции и накоплении побочных продуктов.

Выводы. Успешная апробация позволяет рекомендовать разработанную методику для применения в аналитической практике. Результаты, полученные при переходе от реакции в колбе к реактору объемом 15 л, характеризуются хорошей сходимостью. Синтез ДФБ успешно масштабируется на оборудование промежуточного масштаба.

Ключевые слова: 1,3-бис(3,4-дицианофенокси)бензол, высокоэффективная жидкостная хроматография, количественный анализ, масштабирование, фталонитрильные связующие

Для цитирования: Щеколдина З.Н., Боголюбов А.А., Захаров А.Ю., Булгаков Б.А., Бабкин А.В., Кепман А.В. Разработка методики количественного анализа целевого и побочных продуктов синтеза 1,3-бис(3,4-дицианофенокси)-бензола методом ВЭЖХ. *Тонкие химические технологии*. 2021;16(1):88–98. https://doi.org/10.32362/2410-6593-2021-16-1-88-98

RESEARCH ARTICLE

Development of the technique for quality control of 1,3-bis(3,4-dicyanophenoxy)benzene by HPLC

Zinaida N. Shchekoldina^{1,@}, Alexey A. Bogolyubov¹, Alexander Yu. Zakharov², Boris A. Bulgakov¹, Alexander V. Babkin¹, Alexey V. Kepman¹

¹Moscow State University, Moscow, 119991 Russia

²Kurnakov Institute of General and Inorganic Chemistry, Russian Academy of Sciences, Moscow, 119991 Russia

[@]Corresponding author, e-mail: z.shchekoldina@gmail.com

Abstract

Objectives. Determination of target products and byproducts is necessary for the quality control of phthalonitrile monomer synthesis as well as production scaling and performing related kinetic studies. High-performance liquid chromatography (HPLC) is a simple and affordable method for quantitative chemical analysis, which also verifies the quality of raw materials. The objective of this study was to develop an HPLC technique for determining the composition of the reaction mixture in the synthesis of 1,3-bis(3,4-dicyanophenoxy)benzene (DPB).

Methods. Reversed-phase HPLC was used to quantitatively analyze the reaction mixture.

Results. A simple and rapid method for the quantitative HPLC analysis of phthalonitrile monomers and their mixtures with reagents was developed. Reaction times and the accumulation of byproducts were also studied.

Conclusions. The successful performance of the developed technique allows us to recommend it for practical applications. The results obtained for reactors of different sizes have good convergence, and DPB synthesis was successfully scaled up to intermediate scale equipment.

Keywords: 1,3-bis(3,4-dicyanophenoxy)benzene, high-performance liquid chromatography, quantitative analysis, scaling up, phthalonitrile resins

For citation: Shchekoldina Z.N., Bogolyubov A.A., Zakharov A.Yu., Bulgakov B.A., Babkin A.V., Kepman A.V. Development of the technique for quality control of 1,3-bis(3,4-dicyanophenoxy)benzene by HPLC. *Tonk. Khim. Tekhnol. = Fine Chem. Technol.* 2021;16(1):88–98 (Russ., Eng.). https://doi.org/10.32362/2410-6593-2021-16-1-88-98

введение

Фталонитрилы являются перспективными соединениями для производства высокотеплостойких связующих и полимерных композиционных материалов (ПКМ) на их основе, находящих широкое применение в различных областях авиационной и космической промышленности. Разработанные на сегодняшний день фталонитрильные матрицы обладают наибольшей термической и термоокислительной стабильностью среди всех известных полимеров [1–7], хорошими механическими характеристиками, низким влагопоглощением и высокой огнестойкостью.

Наряду с легкоплавкими фосфорсодержащими мономерами [8–10] важным компонентом композиций фталонитрильных связующих для ПКМ [11–14] является 1,3-бис(3,4-дицианофенокси)бензол (ДФБ) (3), получаемый в результате взаимодействия 4-нитрофталонитрила (4НФН) (1) и резорцина (2) [15]. Термические свойства ДФБ и отвержденного полимера

на его основе¹ представлены в табл. 1 [15]. Из данных можно заключить, что реактопласт, полученный из ДФБ, является высокотермостойким полимером.

Синтез ДФБ проводили в среде апротонного диполярного растворителя в присутствии основания (карбоната калия). Схема реакции и структуры побочных продуктов приведены на рис. 1. В качестве побочных продуктов образуются 4-(3-гидроксифенокси)фталонитрил (ГФФН) (4) и 3,3',4,4'-тетрацианодифениловый эфир (ФН2О) (5).

Для аналитического контроля производства фталонитрильных связующих и проведения кинетических исследований, необходимых для оптимизации ¹ Для отверждения ДФБ использовали 2.4 мол % 1,3-бис(3-аминофенокси)бензола. Процесс проводили в атмосфере азота при следующем температурном режиме, °C: 250 – 2 ч, 325 – 2 ч, 350 – 4 ч и 375 – 8 ч. [The authors used 2.4 mol % 1,3-bis(3-aminophenoxy)benzene for curing DPB. The process was conducted in a nitrogen atmosphere according to the following temperature regime: 2 h at 250 °C, 2 h at 325 °C, 4 h at 350 °C, and 8 h at 375 °C.]

Таблица 1. Термические характеристики ДФБ и отвержденного полимера на его основе
 Table 1. Thermal properties of 1,3-bis(3,4-dicyanophenoxy)benzene (DPB)
 and a DPB-based polymer

Мономер	Отвержденная матрица				
Monomer	Cured matrix				
<i>T</i> _{пл} *, °С	$T_{ m cr}^{ m **, \circ C}$	<i>T</i> _{5%} ***, N ₂ , °C	Коксовый остаток (при 900 °C)		
mp*, °С	$T_{ m g}^{ m **, \circ C}$		Char yield (at 900 °C), N ₂ , %		
185–190	>400	527	70		

* $T_{\text{пл}}$ (mp) – температура плавления / melting point; ** $T_{\text{(T)}}$ – температура ста

** $T_{cr}^{nn}(T_g)$ – температура стеклования / glass transition temperature; *** $T_{5\%}^{cr}$ – температура при потере 5% массы / temperature at 5% mass loss.



Рис. 1. Схема синтеза ДФБ. Fig. 1. 1,3-bis(3,4-dicyanophenoxy)benzene synthesis scheme.

технологического процесса, актуальна задача по разработке способа определения концентрации целевого и побочных продуктов в присутствии реагентов. Наиболее простым и доступным методом количественного анализа рассматриваемых соединений является высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ), позволяющая также проводить верификацию сырья и контроль качества готовой продукции.

Масштабирование технологии получения фталонитрильного мономера ДФБ является важным этапом внедрения высокотермостойких связующих в промышленное производство, для реализации которого также необходимо проведение исследования состава реакционной смеси, позволяющее контролировать технологический процесс.

Цель данной работы – разработка методики количественного анализа целевого и побочных продуктов синтеза ДФБ методом ВЭЖХ для изучения масштабирования реакции с лабораторного объема к оборудованию промежуточного размера.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Оборудование и реактивы

Оборудование: жидкостной хроматограф Agilent 1260 Infinity LC с диодно-матричным детектором (Agilent Technologies, США), ультразвуковая (УЗ) ванна.

Колонка: Zorbax C18 Eclipse Plus 4.6 × 100 мм, фаза 3.5 мкм (Agilent Technologies).

Реактивы: резорцин (99%, Sumitomo Chemical Со., Япония); 4НФН (99.5%, CDH Chemicals, Индия); ацетонитрил (А) (HPLC, «Химмед», Россия) (использовали без дополнительной очистки); вода (B) из системы ультратонкой очистки Werner UP60B предварительно дегазированная.

ДФБ для построения градуировочных графиков получали по методике, описанной в [15] и очищали экстракционной хроматографией (элюент - хлороформ, фаза – силикагель), затем перекристаллизацией из диметилацетамида.

ГФФН для построения градуировочных графиков получали по методике, описанной в [16] и очищали экстракционной хроматографией (элюент - хлороформ, фаза – силикагель).

ФН2О для построения градуировочных графиков получали, как описано в [17], затем очищали перекристаллизацией из диметилацетамида.

Методика анализа компонентов реакционной смеси методом ВЭЖХ

К навеске исследуемого образца массой 100 ± 3 мг добавляли 10 мл ацетонитрила. Полученную смесь выдерживали в УЗ-ванне в течение 10 мин. Нерастворимые примеси отфильтровывали с помощью шприц-фильтра пористостью 0.45 мкм. В хроматографических виалах к 100 мкл раствора фильтрата добавляли 900 мкл ацетонитрила.

Анализ проводили при следующих параметрах хроматографической системы (табл. 2):

Параметры хроматографической системы Chromatographic system parameters	Значение Value
Режим элюирования / Elution mode	Изократический / Isocratic
Скорость потока / Flow rate	1.0 мл/мин / 1.0 mL/min
Время анализа / Analysis time	10 мин / 10 min
Состав элюента / Eluent composition	Ацетонитрил-вода / Acetonitrile and water
Соотношение растворителей (ацетонитрил-вода) / Solvent ratio (acetonitrile : water, v:v)	55 : 45
Объем инжектируемой пробы / Injected sample volume	3 мкл / 3 µL
Температура колонки / Column temperature	30.0 °C
Рабочие длины волн / Detection wavelengths	258 нм, 276 нм / 258 nm, 276 nm

Таблица 2. Параметры хроматографической системы Table 2. Parameters of the HPLC system

Методика синтеза ДФБ в колбе объемом 2 л

В трехгорлую колбу объемом 2 л, снабженную обратным холодильником и лопастной механической мешалкой, загружали 138.7 г (1.260 моль, 1 экв) резорцина и 836 мл диметилацетамида. Дегазировали при 70 °C и остаточном давлении 20 мбар при 300 об/мин 1 ч, заполняли систему аргоном. К полученному раствору при перемешивании добавляли 382.5 г (2.768 моль, 2.2 экв) порошкообразного карбоната калия, повторяли дегазацию и снова заполняли систему аргоном. Прибавляли в слабом противотоке аргона 436.0 г (2.518 моль, 2 экв) 4НФН. Синтез проводили при температуре 70 °С и постоянном перемешивании в течение 24 ч, отбирая пробы через заданные интервалы времени. Затем реакционную массу выливали при перемешивании в 3010 мл воды и перемешивали 1 ч. Отфильтровывали осадок, промывали его на фильтре 3 × 93 мл горячей водой. Сушили осадок при 80 °С 24 ч. Получили 388.1 г (85%) продукта в виде светло-желтого порошка.

Спектры ЯМР ¹Н и ¹³С регистрировались на спектрометре Bruker Avance III (*Bruker*, CIIIA) с рабочими частотами 600, 151 МГц, соответственно.

¹Н ЯМР (600 МГц, DMSO- d_6) δ ppm, 7.05–7.24 (м, 3 H), 7.55 (дд, J = 8.70, 2.17 Гц, 2 H), 7.60 (т, J = 7.70 Гц, 1 H), 7.92 (д, J = 2.17 Гц, 2 H), 8.13 (д, J = 8.70 Гц, 2 H).

 13 С ЯМР (151 МГц, DMSO- d_6) δ ppm, 108.63 (3 C), 112.72 (4 C), 115.35 (4 C), 115.84 (5 C), 116.73 (3 C), 117.41 (7 C), 122.23–123.36 (14 C), 132.25 (4 C), 136.25 (8 C).

Спектры ЯМР целевого продукта соответствуют литературным данным [18].

Методика синтеза ДФБ в реакторе объемом 15 л

В стеклянный реактор объемом 15 л загружали 1040.2 г (9.447 моль, 1 экв) резорцина. Добавляли 6240 мл диметилацетамида. Включали перемешивание (120 об/мин) и нагрев на 70 °С. Дегазировали раствор ~1 ч при остаточном давлении 20 мбар. За-полняли аппарат аргоном.

В слабом противотоке аргона загружали 2872.3 г (20.782 моль, 2.2 экв) сухого порошкообразного карбоната калия. Повторяли дегазацию и снова заполняли систему аргоном при охлаждении до 20°С. Выключали перемешивание. В слабом противотоке аргона загружали 3271.1 г (18.894 моль, 2 экв) 4НФН за 4-5 приемов при периодическом включении перемешивания. Синтез проводили при температуре 70 °С и постоянном перемешивании в течение 24 ч.² Порцию суспензии из реактора выливали в промежуточную емкость, быстро приливали туда же быстро перемешивали воду, шпателем до затвердевания продукта, переносили затем суспензию на нутч-фильтр и фильтровали. Всего требуется 22500 мл воды на 5-6 порций реакционной массы. Нагревали реактор до 100 °С. Ополаскивали его водой порциями при включенной мешалке, перемешивали примерно 10 мин. Этими водами промывали осадок на нутч-фильтре при 95 °С в рубашке фильтра, перенося их через промежуточную емкость и перемешивая осадок на фильтре при каждой промывке; всего требуется 8300 мл воды на 3 промывки. Вещество с нутч-фильтра переносили в лотки и сушили 48 ч при 80 °С. Получили 2909.6 г (82-88%) продукта в виде порошка от светло-желтого до желтого цвета.

Подготовка пробы реакционной смеси к анализу методом ВЭЖХ

К пробе реакционной смеси объемом ~3 мл, подкисленной ледяной уксусной кислотой, добавляли дистиллированную воду в соотношении 1.0 : 3.6. Полученную суспензию фильтровали через стеклян-

 $^{^2}$ В ходе анализа состава реакционной смеси перемешивание вели в течение 54 ч, отбирая пробы через заданные интервалы времени [During composition analysis, the reaction mixture was mixed for 54 h and samples were collected after predetermined periods of time.]

ный фильтр. Осадок промывали дистиллированной водой 3 раза по ~12 мл и высушивали при 80 °С.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Разработка методики анализа компонентов реакционной смеси методом ВЭЖХ

Определение максимальной рабочей концентрации. К навескам индивидуальных веществ (резорцин, 4НФН, ГФФН и ДФБ) массой 100 ± 3 мг добавили 10 мл ацетонитрила. Полученные растворы выдерживали в УЗ ванне в течение 10 мин.

Из исходных растворов в хроматографических виалах приготовили модельные смеси с концентрациями каждого компонента 0.25, 0.50, 0.75, 1.00, 1.25, 1.50 и 1.75 мг/мл.

Хроматографическое разделение проводили в градиентном режиме в соответствии с табл. 3.

Фрагмент полученной хроматограммы, содержащий пики исследуемых веществ, представлен на рис. 2.

На хроматограмме видно, что критическую пару образуют пики соединений 4НФН и ГФФН. Наибольший отклик детектора характерен для ГФФН. В табл. 4 приведены значения высоты пика данного компонента (Н) в зависимости от его концентрации (C) в модельном растворе.

Из данных табл. 4 следует, что максимальная ра-

бочая концентрация с приемлемым откликом детектора составляет 1.25 мг/мл. Дальнейшие испытания проводили при данном содержании компонентов.

Вещество ФН2О отличается низкой растворимостью в ацетонитриле. Для приготовления модельного раствора использовали навеску массой 10 ± 3 мг и 10 мл ацетонитрила. Раствор выдерживали в УЗ ванне в течение 10 мин. При этом достигалось полное растворение компонента.

Содержание ФН2О в целевом продукте не превышает 5%, поэтому за максимальную была принята концентрация 0.10 мг/мл (10% от 1.00 мг/мл).

Определение рабочих длин волн. На рис. 3 представлены спектры анализируемых веществ.

Вещества 4НФН, ГФФН, ДФБ и ФН2О имеют три характеристических максимума поглощения. Наиболее предпочтительно проводить их анализ при длине волны 258 нм. Однако резорцин в данной области спектра обладает значительно меньшим поглощением, а его максимум наблюдается при 276 нм. Поэтому для хроматографического разделении смеси целесообразно использовать две длины волны – 258 и 276 нм.

Состав элюента. Для определения оптимального состава элюента проводили анализ в изократическом режиме при соотношениях ацетонитрил-вода 40:60,50:50и60:40.

Выбор изократического режима обусловлен



Таблица 3. Режим градиентного разделения для определения максимальной рабочей концентрации Table 3. Gradient mode for determining the maximum concentration with acceptable detector response



Рис. 2. Хроматограмма модельной смеси (224 нм): резорцин (1), 4-нитрофталонитрил (4НФН) (2), 4-(3-гидроксифенокси)фталонитрил (ГФФН) (3), 1,3-бис(3,4-дицианофенокси)бензол (ДФБ) (4). Fig. 2. Chromatogram of the reference solutions at 224 nm: (1) resorcinol, (2) 4-nitrophthalonitrile (4NPN), (3) 4-(3-hydroxyphenoxy)phthalonitrile (HPPN), and (4) 1,3-bis(3,4-dicyanophenoxy)benzene (DBP).



Таблица 4. Высота пика вещества ГФФН при различных концентрациях (224 нм) **Table 4.** HPPN peak height at different concentrations, signal recorded at 224 nm

Рис. 3. Спектры анализируемых веществ: резорцин (a), 4НФН (b), ГФФН (c), ДФБ (d), ФН2О (e). Fig. 3. Absorbance spectra of (a) resorcinol, (b) 4NPN, (c) HPPN, (d) DPB, and (e) 3,3',4,4'-tetraciano diphenyl ether (PN2O).

тем, что данный метод является более стабильным по сравнению с градиентным и позволяет использовать систему рецикла растворителя, которая способствует существенной экономии ацетонитрила.

При составе элюента 40 : 60 пик ДФБ не наблюдался в течение более 40 мин. По истечении этого времени анализ был прерван. При соотношении растворителей 50 : 50 время разделения компонентов смеси составило 15 мин, а при 60 : 40 – 7 мин, однако в последнем случае наблюдалось неудовлетворительное разрешение пиков.

Дальнейший подбор состава элюента проводили в интервале соотношений от 50 : 50 до 60 : 40 с шагом 2. Результаты, полученные для критической пары «4НФН – ГФФН» при длине волны 258 нм, представлены в табл. 5.

Исходя из общего времени хроматографирования и разрешаемости критической пары, в качестве оптимального выбрано соотношение растворителей ацетонитрил–вода 55 : 45. Следует отметить, что хроматограмма, полученная после промывки системы, не имеет пиков разделяемых веществ. На построенном при этом 3D спектре (рис. 4) видно, что изменение поглощения базовой линии обусловлено только вкладом ацетонитрила.

Определение диапазона линейности градуировочных графиков. На рис. 5 представлены зависимости интегральной площади пика (Area) от концентрации (*C*) анализируемых веществ.

На графиках видно, что на всем исследуемом интервале концентраций зависимости носят линейный характер.

Конверсия реагентов в синтезе ДФБ. Синтез ДФБ проводили в колбе объемом 2 л и реакторе объемом 15 л (рис. 6).

Содержание компонентов в пробах реакционной смеси определяли методом ВЭЖХ по разработанной



Рис. 4. 3D спектр, построенный при промывке системы. **Fig. 4.** 3D spectrum plotted during column washing.

методике, рассчитывая среднее значение по результатам двух параллельных анализов каждого образца.

Для каждой отобранной пробы находили соотношение мольных долей (а) анализируемых компонентов. Масштабирование на 15 л происходило с сохранением условий реакции. Отсчет времени начинали с момента загрузки 4НФН.

На рис. 7 представлены кривые конверсии анализируемых веществ.

Реакция протекает через образование полупродукта ГФФН, взаимодействие которого с 4НФН приводит к получению целевого продукта. Количество ГФФН в пробах постепенно уменьшается, а затем практически не изменяется.

Содержание ДФБ выходит на плато приблизительно через 20 ч от начала реакции, а степень превращения 4НФН достигает максимума примерно за 45.5 ч.

Кроме того, на начальном участке наблюдается резкое увеличение количества ФН2О. Содержание побочного продукта выходит на плато приблизительно через 20 ч после начала реакции.

Данные, полученные для реакции в колбе, согласуются с результатами синтеза в оборудовании

A , %	Время анализа, мин Total run time, min	Разрешение относительно пика ГФФН Resolution to HPPN next peak	Симметрия Symmetry	Эффективность колонки Efficiency
50	15	6.20	0.73	6580
52	12	5.18	0.72	6149
54	11	4.38	0.72	5726
55	10	3.88	0.71	5250
56	9	3.66	0.70	5280
58	8	3.01	0.70	5139
60	7	2.51	0.70	4640

Таблица 5. Хроматографические параметры пика $4H\Phi H$ в зависимости от состава элюента Table 5. Chromatographic parameters of the 4NPN peak at various solvent ratios



Рис. 5. Зависимости интегральной площади пика от концентрации анализируемых веществ: резорцин (276 нм) (а), 4НФН (258 нм) (b), ГФФН (258 нм) (c), ДФБ (258 нм) (d), ФН2О (258 нм) (e). *С*, % соответствует массовой концентрации.

Fig. 5. Calibration curves for (a) resorcinol 276 nm, (b) 4NPN 258 nm, (c) HPPN 258 nm, (d) DPB 258 nm, and (e) PN2O 258 nm. *C*, % corresponds to mass percent.



Рис. 6. Реактор объемом 15 л. **Fig. 6.** 15-L reactor.

промежуточного масштаба. Таким образом, масштабирование синтеза ДФБ можно проводить с дальнейшим увеличением объема сосуда реактора.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В рамках данного исследования предложена простой и быстрый способ количественного анализа фталонитрильных мономеров (ГФФН, ДФБ), резорцина, 4НФН, ФН2О и их смесей методом ВЭЖХ в обращенно-фазовом режиме. Методика позволяет работать в широком диапазоне концентраций и определять до 0.5% содержания примесных соединений.

На основании исследования состава реакционной смеси сделан вывод о продолжительности реакции и накоплении побочных продуктов. Результаты, полученные при переходе от реакции в колбе к синтезу в реакторе объемом 15 л, имеют хорошую



Рис. 7. Конверсия исследуемых веществ в зависимости от времени: 4НФН (a), ФН2О (b), ГФФН (c), ДФБ (d). Зеленым отмечены данные, полученные для синтеза в колбе объемом 2 л, синим – в реакторе объемом 15 л. Fig. 7. Conversion of (a) 4NPN, (b) PN2O, (c) HPPN, and (d) DPB. Green is the synthesis in a 2-L flask, and blue is the synthesis in a 15-L reactor.

сходимость. Таким образом можно заключить, что синтез фталонитрильного мономера ДФБ успешно масштабируется с лабораторного объема к оборудованию промежуточного масштаба.

Благодарности

Работа выполнена в рамках государственного задания Химического факультета МГУ им. М. В. Ломоносова (номер соглашения АААА-А21-121011590086-0).

Исследование выполнено в рамках Программы развития Междисциплинарной научно-образовательной школы Московского университета «Будущее планеты и глобальные изменения окружающей среды».

Acknowledgments

This work was conducted in the framework of the state assignment of the Chemistry Department of Moscow State University (Agreement No. AAAA-A21-121011590086-0).

This research was performed according to the Development Program of the Interdisciplinary Scientific and Educational School of Moscow State University "The future of the planet and global environmental change."

Вклад авторов

З.Н. Щеколдина – проведение синтеза в колбе объемом 2 л, сбор и анализ данных литературы, работа с графическим материалом, оформление рукописи;

А.А. Боголюбов – проведение синтеза в реакторе объемом 15 л, сбор и систематизация экспериментальных данных по масштабированию синтеза;

А.Ю. Захаров – проведение инструментальных исследований, сбор и систематизация экспериментальных данных по разработке методики анализа методом ВЭЖХ;

Б.А. Булгаков – обоснование концепции исследования, планирование основных этапов исследования, анализ экспериментальных данных, формулировка выводов, обобщение результатов исследования, редактирование и переработка рукописи;

А.В. Бабкин – обоснование концепции исследования, интерпретация результатов исследования, получение сверхчистых веществ для построения градуировочных графиков, проведение ЯМР-исследований;

А.В. Кепман – обоснование концепции исследования, интерпретация результатов исследования, общее руководство научной группой.

Authors' contribution

Z.N. Shchekoldina – synthesis in a 2-L flask, literature data collection and analysis, graphic design, and drafting a manuscript;

A.A. Bogolyubov – synthesis in a 15-L reactor and collection and systematization of experimental data on synthesis scaling;

A.Yu. Zakharov – instrumental research and collection and systematization of experimental data on the development of HPLC methods;

B.A. Bulgakov – substantiation of the research concept, planning of the main stages, experimental data analysis, formulation of conclusions, generalization of research results, and editing and revision of the manuscript;

A.V. Babkin – substantiation of the research concept, interpretation of research results, obtaining pure substances for HPLC calibration, and performing NMR;

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Laskoski M., Neal A., Schear M.B., Keller T.M., Ricks-Laskovski H.L., Saab A.P. Oligomeric aliphatic-aromatic ether containing phthalonitrile resins. *J. Polym. Sci. Part A Polym. Chem.* 2015;53(18):2186–2191. https://doi.org/10.1002/pola.27659

2. Babkin A.V., Zodbinov E.B., Bulgakov B.A., Kepman A. V., Avdeev V.V. Low-melting siloxane-bridged phthalonitriles for heat-resistant matrices. *Eur. Polym. J.* 2015;66:452–457. https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2015.03.015

3. Derradji M., Jun W., Wenbin L. *Phthalonitrile resins* and composites : properties and applications. 1st Edition. Elsevier; 2018. 404 p. ISBN: 9780128129661

4. Wang G., Guo Y., Han Y., Li Z., Ding J., Jiang H., Zhou H., Zhao T. Enhanced properties of phthalonitrile resins reinforced by novel phthalonitrile-terminated polyaryl ether nitrile containing fluorene group. *High Perform. Polym. SAGE Publications Ltd.* 2020;32(1):3–11. https://doi. org/10.1177/0954008319847259

5. Li Z., Guo Y., Wang G., Xu S., Yan Y., Liu X., Luo Z., Ye L., Zhou H., Zhao T. Preparation and characterization of a selfcatalyzed fluorinated novolac-phthalonitrile resin. *Polym. Adv. Technol.* 2018;29(12):2936–2942. https://doi.org/10.1002/pat.4413

6. Ren D., Lei Y., Pan H., Yan L., Xu M., Liu X. Design of the phthalonitrile-based composite laminates by improving the interfacial compatibility and their enhanced properties. *J. Appl. Polym. Sci.* 2018;135(7):45881. https://doi.org/10.1002/app.45881

7. Sastri S.B., Armistead J.P., Keller T.M. Phthalonitrilecarbon fiber composites. *Polym. Compos.* 1996;17(6):816– 822. https://doi.org/10.1002/pc.10674

8. Bulgakov B.A., Babkin A.V., Dzhevakov P.B., Bogolyubov A.A., Sulimov A.V., Kepman A.V. Low-melting phthalonitrile thermosetting monomers with siloxane- and phosphate bridges. *Eur. Polym. J.* 2016;84:205–217. https:// doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2016.09.013

9. Yakovlev M.V., Morozov O.S., Afanasieva E.S., Bulgakov B.A., Babkin A.V., Kepman A.V. Tri-functional phthalonitrile monomer as stiffness increasing additive for easy processable high performance resins. *React. Funct. Polym.* 2020;146:104409. https://doi.org/10.1016/j. reactfunctpolym.2019.104409

10. Terekhov V.E., Aleshkevich V.V., Afanasieva E.S., Nechausov S. Bis(4-cyanophenyl) phenyl phosphate as viscosity reducing comonomer for phthalonitrile resins. *React. Funct. Polym.* 2019;139:34–41. https://doi.org/10.1016/j. reactfunctpolym.2019.03.010

11. Bulgakov B.A., Sulimov A.V., Babkin A.V., Timoshkin I.A., Solopchenko A.V., Kepman A.V. Phthalonitrile-carbon fiber composites produced by vacuum infusion process. *J. Compos. Mater.* 2017;51(30):4157–4164. https://doi. org/10.1177/0021998317699452

A.V. Kepman – substantiation of the research concept, interpretation of research results, and group leadership.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. The authors declare no conflicts of interest.

12. Тимошкин И.А., Алешкевич В.В., Афанасьева Е.С., Булгаков Б.А., Бабкин А.В., Кепман А.В. Термостойкие углепластики с матрицами на основе сополимера бис-фталонитрилов и бис-бензонитрила. *Высокомол соед. Серия С.* 2020;62(2):174–185. https://doi.org/10.31857/ S2308114720020156

[Timoshkin I.A., Aleshkevich V.V., Afanas' eva E.S., Bulgakov B.A., Babkin A.V., Kepman A.V. Heat-Resistant Carbon Fiber Reinforced Plastics Based on a Copolymer of Bisphthalonitriles and Bisbenzonitrile. *Polym. Sci. Ser. C.* 2020;62(2):172–182. http://doi.org/10.1134/S1811238220020150]

[Original Russian Text: Timoshkin I.A., Aleshkevich V.V., Afanas'eva E.S., Bulgakov B.A., Babkin A.V., Kepman A.V. Heat-Resistant Carbon Fiber Reinforced Plastics Based on a Copolymer of Bisphthalonitriles and Bisbenzonitrile. *Vysokomol. Soed. Ser. C.* 2020;62(2):174–185. (in Russ.). https://doi.org/10.31857/S2308114720020156]

13. Bulgakov B.A., Sulimov A.V., Babkin A.V., Afanasiev D.V., Solopchenko A.V., Kepman A.V. et al. Flameretardant carbon fiber reinforced phthalonitrile composite for high-temperature applications obtained by resin transfer molding. *Mendeleev Commun.* 2017;27(3):257–259. https:// doi.org/10.1016/j.mencom.2017.05.013

14. Bulgakov B.A., Belsky K.S., Nechausov S.S., Afanasieva E.S., Babkin A.V., Kepman A.V. Carbon fabric reinforced propargyl ether/phthalonitrile composites produced by vacuum infusion. *Mendeleev Commun.* 2018;28(1):44–46. https://doi.org/10.1016/j.mencom.2018.01.014

15. Keller T.M., Dominguez D.D. High temperature resorcinol-based phthalonitrile polymer. *Polymer*. 2005;46(13):4614–4618. https://doi.org/10.1016/j. polymer.2005.03.068

16. Lyubimtsev A., Vagin S., Syrbu S., Hanack M. Synthesis of Novel Covalently Linked Dimeric Phthalocyanines. *European J. Org. Chem.* 2007;2007(12):2000–2005. https://doi.org/10.1002/ ejoc.200600733

17. Ryoichi F., Fumio O. Method for manufacturing 4,4'-oxydiphthalic acid and method for manufacturing 4,4'-oxydiphthalic dianhydride: pat. PCT/JP2012/057040. Japan. 26.09.2013.

18. Chen X., Shan S., Liu J., Quab X., Zhang Q. Synthesis and properties of high temperature phthalonitrile polymers based on *o*, *m*, *p*-dihydroxybenzene isomers. *RSC Adv.* 2015;5(98):80749–80755. https://doi.org/10.1039/C5RA15321B

Об авторах:

Щеколдина Зинаида Николаевна, аспирант кафедры химической технологии и новых материалов Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова (119991, Россия, Москва, ул. Ленинские Горы, д. 1, стр. 11). E-mail: z.shchekoldina@gmail.com. https://orcid.org/0000-0002-6096-8123

Боголюбов Алексей Алексеевич, к.х.н., инженер 1 кат. кафедры химической технологии и новых материалов Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова (119991, Россия, Москва, ул. Ленинские Горы, д. 1, стр. 11). E-mail: astralpyre@gmail.com. https://orcid.org/0000-0002-0193-1750

Захаров Александр Юрьевич, аспирант лаборатории кристаллохимии и рентгеноструктурного анализа Института общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова РАН (119991, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 31). E-mail: alexan.zakharov@ya.ru. https://orcid.org/0000-0003-4893-3857

Булгаков Борис Анатольевич, к.х.н., старший научный сотрудник кафедры химической технологии и новых материалов Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова (119991, Россия, Москва, ул. Ленинские Горы, д. 1, стр. 11). E-mail: bbulgakov@gmail.com. https://orcid.org/0000-0001-6208-3962

Бабкин Александр Владимирович, к.х.н., старший научный сотрудник кафедры химической технологии и новых материалов Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова (119991, Россия, Москва, ул. Ленинские Горы, д. 1, стр. 11). E-mail: alexandr.babkin@gmail.com. Scopus Author ID 56258683200, https://orcid.org/0000-0003-2309-4524

Кепман Алексей Валерьевич, к.х.н., ведущий научный сотрудник кафедры химической технологии и новых материалов Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова (119991, Россия, Москва, ул. Ленинские Горы, д. 1, стр. 11). Е-mail: alexkep@inumit.com.

About the authors:

Zinaida N. Shchekoldina, Postgraduate Student, Department of Chemical Technology and New Materials, Lomonosov Moscow State University (1–11, Leninskie Gory, Moscow, 119991, Russia). E-mail: z.shchekoldina@gmail.com. https://orcid.org/0000-0002-6096-8123

Alexey A. Bogolyubov, Cand. Sci. (Chem.), Engineer, Department of Chemical Technology and New Materials, Lomonosov Moscow State University (1–11, Leninskie Gory, Moscow, 119991, Russia). E-mail: astralpyre@gmail.com. https://orcid.org/0000-0002-0193-1750

Alexander Yu. Zakharov, Postgraduate Student, Laboratories of Crystal Chemistry and X-Ray Structural Analysis, Kurnakov Institute of General and Inorganic Chemistry, Russian Academy of Sciences (31, Leninsky prospect, Moscow, 119991, Russia). E-mail: alexan.zakharov@ya.ru. https://orcid.org/0000-0003-4893-3857

Boris A. Bulgakov, Cand. Sci. (Chem.), Senior Science Master, Department of Chemical Technology and New Materials, Lomonosov Moscow State University (1–11, Leninskie Gory, Moscow, 119991, Russia). E-mail: bbulgakov@gmail.com. https://orcid.org/0000-0001-6208-3962

Alexander V. Babkin, Cand. Sci. (Chem.), Senior Science Master, Department of Chemical Technology and New Materials, Lomonosov Moscow State University (1–11, Leninskie Gory, Moscow, 119991, Russia). E-mail: alexandr.babkin@gmail.com. Scopus Author ID 56258683200, https://orcid.org/0000-0003-2309-4524

Alexey V. Kepman, Cand. Sci. (Chem.), Head Scientist Researcher, Department of Chemical Technology and New Materials, Lomonosov Moscow State University (1–11, Leninskie Gory, Moscow, 119991, Russia). E-mail: alexkep@inumit.com.

Поступила: 17.10.2020; получена после доработки: 03.11.2020; принята к опубликованию: 18.01.2021. The article was submitted: October 17, 2020; approved after reviewing: November 03, 2020; accepted for publication: January 18, 2021.

Отпечатано в МИРЭА – Российском технологическом университете. 119454, РФ, Москва, пр-кт Вернадского, д. 78. Подписано в печать 26.02.2021. Формат 60×90/8. Печать цифровая. Уч.-изд. листов 12.25. Тираж 100 экз. Заказ № 206. Цена 1074.50 руб. Printed in MIREA – Russian Technological University. 78, Vernadskogo pr., Moscow, 119454, Russian Federation. Signed to print on *February 26, 2021*. Format 60×90/8. Digital print. C.p.l. 12.25. 100 copies. Order No. 206. Price: RUR 1074.50.

