

Научная статья

УДК 678.764.4:546.41-185

doi: 10.17223/24135542/30/5

Композиционные материалы на основе поли-ε-капролактона и гидроксипатита. Сравнительная характеристика двух способов получения

Светлана Александровна Ушакова¹,
Владимир Викторович Ботвин², Александр Данисович Латыпов³,
Елена Михайловна Березина⁴

^{1, 2, 3, 4} Национальный исследовательский Томский государственный университет,
Томск, Россия

¹ svetlana_karasyova_1997@mail.ru

² v.v.botvin@gmail.com

³ latypovad32@mail.ru

⁴ emberz@yandex.ru

Аннотация. Рассмотрено два способа получения композиционных материалов на основе поли-ε-капролактона (ПКЛ) и гидроксипатита (ГА) – механическое смешение компонентов и *in situ* полимеризация. Комплексом физико-химических методов анализа (ИК-, ЯМР-спектроскопия, ТГА, ДСК, СЭМ, ГПХ) исследованы свойства композитов, полученных обоими способами. Показано, что среди двух способов *in situ* полимеризация позволяет получить композиты ПКЛ/ГА с однородным распределением неорганической составляющей без значительных агломератов. *In situ* полимеризация сопровождается химическим связыванием компонентов (ГА и ПКЛ), которое влияет на состав функциональных групп, морфологию и термическую стабильность композита. Это позволяет рассматривать *in situ* полимеризацию как перспективный способ получения композиционных материалов с заданными характеристиками.

Ключевые слова: поли-ε-капролактон, гидроксипатит, композиционные материалы, *in situ* полимеризация

Благодарности: Исследование выполнено при поддержке программы развития передовой инженерной школы «Агробiotек», проект № 5.2.2.23 ПИШ.

Для цитирования: Ушакова С.А., Ботвин В.В., Латыпов А.Д., Березина Е.М. Композиционные материалы на основе поли-ε-капролактона и гидроксипатита. Сравнительная характеристика двух способов получения // Вестник Томского государственного университета. Химия. 2023. № 30. С. 52–66. doi: 10.17223/24135542/30/5

Original article

doi: 10.17223/24135542/30/5

Composite materials based on poly-ε-caprolactone and hydroxyapatite. Comparative characteristics of two methods of obtaining

Svetlana A. Ushakova¹, Vladimir V. Botvin²,
Alexander D. Latypov³, Elena M. Berezina⁴

^{1, 2, 3, 4} National Research Tomsk State University, Tomsk, Russia

¹ svetlana_karasyova_1997@mail.ru

² v.v.botvin@gmail.com

³ latypovad32@mail.ru

⁴ emberz@yandex.ru

Abstract. Two methods of obtaining of composite materials based on poly-ε-caprolactone (PCL) and hydroxyapatite (HA) are considered, namely mechanical mixing of components and *in situ* polymerization. Properties of composites obtained by both methods were investigated by a complex of physicochemical methods of analysis (IR, NMR spectroscopy, TGA, DSC, SEM, GPC). It is shown that among the two methods, composites PCL/HA with a homogeneous distribution of the inorganic component without significant aggregates can be obtained *in situ* polymerization. *In situ* polymerization is accompanied by chemical binding of components (HA and PCL), which affects the composition of functional groups, morphology and thermal properties of the composite. This makes it possible to consider *in situ* polymerization as a promising route to obtain composite materials with given characteristics.

Keywords: poly-ε-caprolactone, hydroxyapatite, composite materials, *in situ* polymerization

Acknowledgments: The study was supported by the Agrobiotek advanced engineering school development program, project No. 5.2.2.23 AES.

For citation: Ushakova, S.A., Botvin, V.V., Latypov, A.D., Berezina, E.M. Composite materials based on poly-ε-caprolactone and hydroxyapatite. Comparative characteristics of two methods of obtaining. *Vestnik Tomskogo gosudarstvennogo universiteta. Chimia – Tomsk State University Journal of Chemistry*, 2023, 30, 52–66. doi: 10.17223/24135542/30/5

Введение

Мировой рынок композиционных материалов в последнее десятилетие отмечается динамичным ростом. В первую очередь это относится к полимерным композиционным материалам, которые нашли широкое применение в различных отраслях производства. Стремительные темпы развития данного класса материалов обусловлены их функциональностью и широким спектром свойств, которые определяются составляющими компонентами. Композиционные материалы на основе биоразлагаемых полимеров занимают особое место среди материалов медицинского применения, поскольку

их физико-химические, механические и биохимические свойства наиболее отвечают требованиям, предъявляемым при изготовлении шовных нитей, кровеносных сосудов, оболочек для систем адресной доставки лекарств, костных имплантатов и др. [1]. Среди костных имплантатов, востребованных в ортопедии, большой спрос имеют материалы на основе биоразлагаемых полиэфиров и неорганического наполнителя, например композиционные материалы состава поли-ε-капролактон (ПКЛ) и гидроксиапатит (ГА) [2]. Такие материалы являются биосовместимыми и обладают остеокондуктивными свойствами, что приближает их свойства к свойствам нативной костной ткани.

На сегодняшний день существует огромное число способов получения композиционных материалов на основе полимеров и различных наполнителей. Среди них стоит отметить два наиболее выделяющихся способа: механическое смешение компонентов, когда композиционный материал получают в результате смешения раствора полимера и наполнителя [3–15] и метод *in situ* полимеризации, когда композиционный материал получают непосредственно в реакционной смеси из мономера и наполнителя [16–19]. Второй способ наименее изучен, но более перспективен, так как позволяет получать композиционные материалы, компоненты которых химически связаны друг с другом, что способствует улучшению физико-химических и физико-механических свойств таких материалов.

Цель данной работы – получение композиционных материалов на основе ПКЛ и ГА методами механического смешения компонентов и *in situ* полимеризации и сравнительная оценка физико-химических свойств полученных материалов.

Материалы

1. Получение ГА

Синтез исходного ГА проводили жидкофазным способом по методике [20]. Для этого 250 мл водного раствора $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$ ($C = 1,0 \text{ M}$) доводили до $\text{pH} = 10$ раствором $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (28%) и нагревали до 60°C . Водный раствор 28% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ объемом 3,4 мл и 3 г мочевины добавляли при перемешивании к 150 мл раствора $(\text{NH}_4)_3\text{PO}_4$ ($C = 0,6 \text{ M}$). Затем полученный прозрачный раствор по каплям добавляли к раствору $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$ и перемешивали в течение 24 ч при температуре 60°C . По окончании перемешивания полученный осадок фильтровали, промывали дистиллированной водой и сушили в течение 12 ч в сушильном шкафу при температуре 100°C . Далее ГА прокаливали при температуре 800°C в течение 4 ч.

2. Получение ПКЛ

ПКЛ получали полимеризацией с раскрытием цикла (рис. 1). В качестве мономера использовали товарный ε-капролактон (99%, Sigma-Aldrich, Германия), предварительно выдержанный над молекулярными ситами 4 \AA (из расчета 1 г молекулярных сит на 20 г мономера).

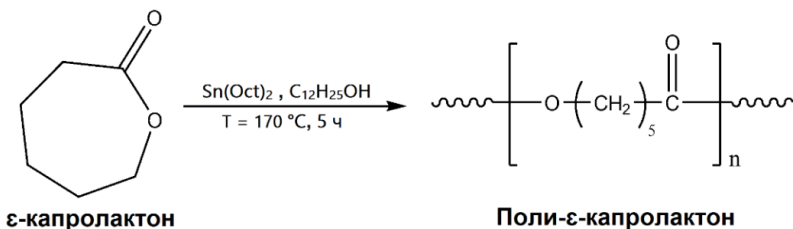


Рис. 1. Полимеризация с раскрытием цикла ε-капролактона

Для получения ПКЛ в колбу добавляли рассчитанные количества ε-капролактона, инициатора и соинициатора из соотношения [мономер]:[инициатор]:[соинициатор] = 500:1:2 (по молям). В качестве инициатора и соинициатора *in situ* полимеризации использовали октоат олова Sn(Oct)₂ и лауриловый спирт C₁₂H₂₅OH (Sigma-Aldrich, Германия) соответственно. Реакционную смесь продували азотом для создания инертной атмосферы, после чего колбу помещали в баню ротационного испарителя (Heidolph Hei-VAР Advantage). Полимеризацию проводили при T = 170°C в течение 5 ч при постоянном перемешивании. По окончании реакции полученный полимер извлекали на чашку Петри.

3. Получение композиционных материалов ПКЛ/ГА

Композиционные материалы состава ПКЛ/ГА получали двумя способами: механическим смешением компонентов и *in situ* полимеризацией. В случае механического смешения композиционные материалы ПКЛ/ГА получали в соотношениях 90/10 и 80/20. Для получения композита к раствору ПКЛ в хлороформе (C = 0,1 г/см³) добавляли при перемешивании заданное количество ГА. Полученную суспензию выдерживали в ультразвуковой ванне (JEIOTECH) в течение 20 мин с частотой обработки 40 кГц и затем отливали на чашки Петри для получения пленок.

Для получения композиционных материалов методом *in situ* полимеризации смесь предварительно гомогенизировали перетиранием в инертной атмосфере азота в течение 5 мин. Для этого в ступку помещали ε-капролактон и октоат олова Sn(Oct)₂, количество которого рассчитывали из соотношения [мономер]:[инициатор] = 500:1. В качестве соинициатора выступал ГА, который добавляли в количестве 10 мас. % (K1) и 20 мас. % (K2).

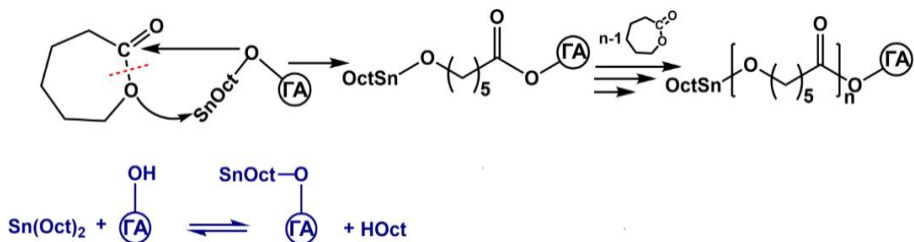


Рис. 2. Схема взаимодействий компонентов при *in situ* полимеризации ε-капролактона на поверхности ГА

Предварительно подготовленную смесь переносили в реакционную колбу и помещали в баню ротационного испарителя Heidolph Nei-VAP Advantage. Полимеризацию проводили при 170°C в течение 5 ч при 130 об./мин в атмосфере азота. По окончании реакции полученные композиционные материалы отливали на чашки Петри в виде пленок. Схематично процесс *in situ* полимеризации изображен на рис. 2.

Методы

Состав функциональных групп ГА и композитов, полученных механическим смешением и методом *in situ* полимеризации, определяли методом ИК-спектроскопии на ИК Фурье-спектрометре Agilent Cary 630 в режиме нарушенного полного внутреннего отражения (НПВО, кристалл – алмаз) в интервале волновых чисел 4 000–500 см⁻¹.

Исследование фазового состава и параметров кристаллической структуры ГА проводилось методом рентгенофазового анализа (РФА) на дифрактометре Rigaku MiniFlex 600 (CuK α -излучение). Анализ фазового состава проведен с использованием баз данных PDF 4+ и программы полнопрофильного анализа POWDER CELL 2.4. Фазовое соотношение определяли с использованием программы Match! Размер областей когерентного рассеяния (ОКР) определяли для наиболее интенсивного рефлекса по формуле Шеррера.

Микрофотографии ГА и композитов были получены методом сканирующей электронной микроскопии (СЭМ) на сканирующих электронных микроскопах Apreo 2 (Thermo Scientific) и TM-3000 (Hitachi) соответственно.

Термические характеристики ГА, ПКЛ и композитов, полученных механическим смешением и *in situ* полимеризацией, исследовали методами термogrавиметрического анализа (ТГА) и дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) на совмещенном термическом анализаторе NETZSCH STA 449F1 в диапазоне температур 30–800°C со скоростью нагрева 10°C/мин в атмосфере аргона.

Массовое содержание воды в мономере (ϵ -капролактоне) определяли с помощью кулонометрического титрования по Фишеру на приборе Metrohm Coulometer.

Молекулярно-массовые характеристики полученных образцов – среднечисловую (\overline{M}_w) и среднечисловую (\overline{M}_n) молекулярные массы (ММ) и степень полидисперсности (D) – анализировали с помощью метода гель-проникающей хроматографии (ГПХ) на жидкостном хроматографе Agilent 1200 с рефрактометрическим детектором (элюент – хлороформ). Калибровку проводили по стандартам полистирола. Для анализа ММ композиционных материалов, полученных методом *in situ* полимеризации, предварительно отделяли неорганическую часть от полимерной матрицы путем ее растворения в CHCl₃ и последующей фильтрации суспензии через фильтр Шотта (размер пор – 1,6 мкм).

Конверсию мономера для чистого ПКЛ и композитов, полученных методом *in situ* полимеризации, определяли методом спектроскопии ядерно-

магнитного резонанса (ЯМР)¹H на приборе Bruker AVANCE 400 III HD (растворитель – CDCl₃). По спектру определяли интенсивность сигнала мономера и полимера, после чего рассчитывали конверсию мономера по формуле

$$X_A = 1 - \frac{I_m}{I_m + I_p}$$

где X_A – конверсия ε-капролактона, I_m – интенсивность сигнала ε-капролактона, I_p – интенсивность сигнала ПКЛ.

Результаты

1. Получение и исследование ГА

Результаты исследования ГА методами ИК-спектроскопии и РФА представлены на рис. 3, а и 3, б соответственно.

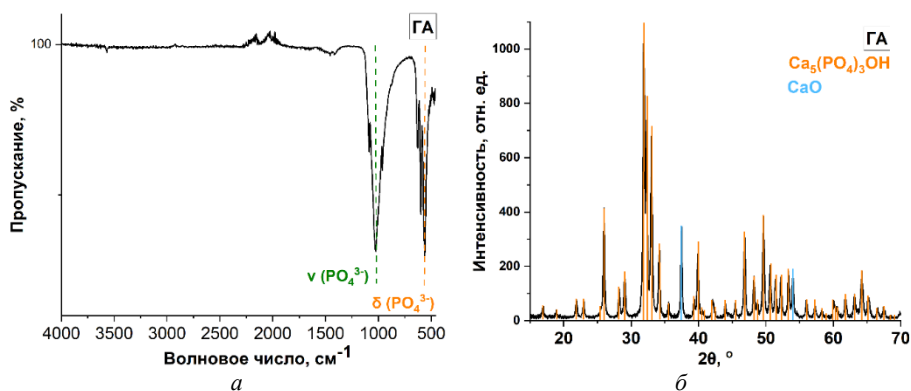


Рис. 3. ИК спектр (а) и дифрактограмма (б) ГА

ИК-спектр (см. рис. 3, а) содержит характеристические полосы ГА в областях 512–612 и 916–1105 см⁻¹, относящиеся к деформационным и валентным колебаниям PO₄³⁻-групп.

В дифрактограмме (см. рис. 3, б) содержатся как характеристические рефлексы ГА, наиболее интенсивный из которых находится при 31,9°, так и малоинтенсивные рефлексы фазы оксида кальция. Образование оксида кальция происходит при прокаливании ГА и связано с частичным разложением карбоната кальция, содержащегося в ГА в качестве примеси. Содержание фазы оксида кальция составляет менее 10% и не влияет на *in situ* полимеризацию. Структурные параметры ГА представлены в табл. 1.

Таблица 1

Результаты РФА ГА

Фаза	Содержание фазы, мас. %	Параметры ячейки, Å	ОКР, нм
Ca ₅ (PO ₄) ₃ OH	91	$a = 4,8103$	14,8
CaO	9	$a = 9,4194$ $c = 6,8786$	22,2

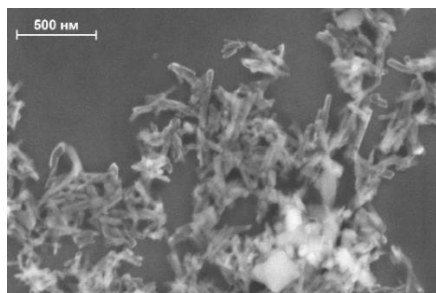


Рис. 4. Микрофотография ГА

Микрофотография ГА представлена на рис. 4. Видно, что ГА представляет собой частицы игольчатого типа размером около 500 нм, склонные к образованию агломератов.

2. Получение ПКЛ и исследование его свойств

Так как вода способствует неконтролируемому обрыву цепи, мономер считали пригодным для полимеризации, когда содержание воды в нем после осушения не превышало 0,005 мас. % [21]. Результаты определения массового содержания воды методом титрования по Фишеру в исходном ϵ -капролактоне до выдерживания над молекулярными ситами и после полного осушения составляют 0,20 мас. % и 0,0008 мас. % соответственно.

Структуру и химический состав полученного полимера исследовали методом ИК-спектроскопии. На рис. 5 представлен ИК-спектр полученного ПКЛ, а в табл. 2 – соотнесение полос поглощения с его характеристическими функциональными группами.

На ИК-спектре присутствуют все характеристические полосы ПКЛ, что свидетельствует о протекании реакции полимеризации без изменения химического состава полимера.

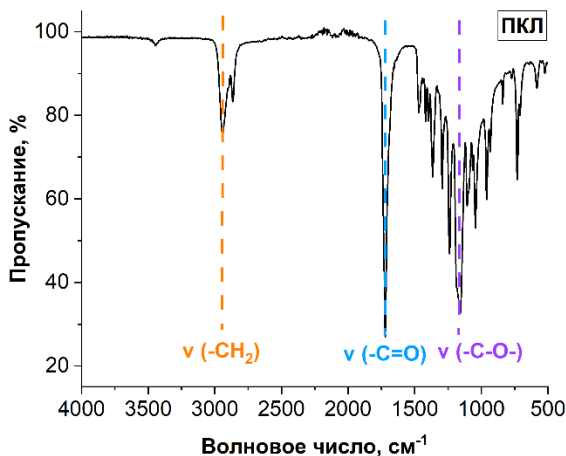


Рис. 5. ИК-спектр ПКЛ

Полосы поглощения ПКЛ

Волновое число, см ⁻¹	Полосы поглощения
2 940–2 915	Валентные колебания связей С–Н в СН ₂ группах
1 750–1 735	Валентные колебания С=О группы
1 250–1 160	Валентные колебания –С–О– группы

Помимо метода ИК-спектроскопии, о структуре ПКЛ судили по ЯМР¹H-спектру, который представлен на рис. 6. ПКЛ содержит сигналы протонов метиленовых групп разного окружения (α, β, γ, δ) в области 1,38–2,34 м.д. Наряду с этим в спектре присутствуют триплетные сигналы протонов СН₂–О-группы (ε) разной интенсивности, относящиеся к мономеру и полимеру. При этом сигнал протонов этой группы в полимере смещен относительно аналогичной группы в мономере в область сильного поля. Так, для мономера химический сдвиг протонов СН₂–О-группы составляет 4,26 м.д., а для полимера δ = 4,07 м.д. На основании разницы в интенсивностях этих сигналов была определена степень конверсии мономера, которая составила около 91%.

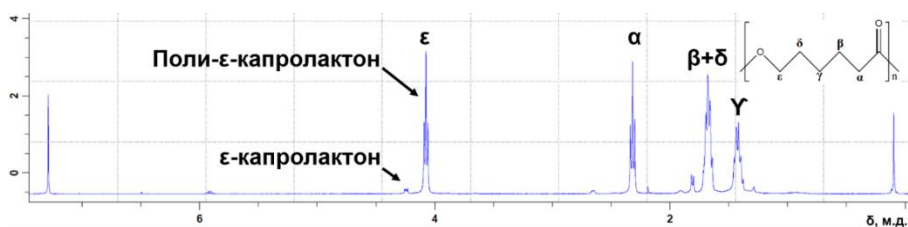


Рис. 6. ЯМР-спектр ПКЛ

Молекулярно-массовые характеристики чистого ПКЛ, определенные методом ГПХ, представлены ниже.

3. Получение композиционных материалов ПКЛ/ГА

Химический состав композиционных материалов обоих типов определяли в сравнении с исходными веществами по ИК-спектрам. На рис. 7 представлены ИК-спектры ГА, ПКЛ и композитов на их основе, полученных двумя способами, а в табл. 3 – расшифровка характеристических полос поглощения.

ИК-спектры ПКЛ, ГА, композиционных материалов – ПКЛ/ГА 90/10, ПКЛ/ГА 80/20, К1 и К2 – содержат все характеристические полосы ГА и ПКЛ (см. рис. 7, а). Кроме того, в ИК-спектрах композитов, синтезированных методом *in situ* полимеризации, полоса низкой интенсивности при 1 687 см⁻¹, относящаяся к карбоксилат-аниону (см. рис. 7, б), незначительно смещена относительно аналогичной полосы чистого ПКЛ, что может указывать на химическое взаимодействие между ГА и ПКЛ.

Термическая устойчивость композиционных материалов влияет на область их использования, поэтому наряду с другими физико-химическими свойствами исследовали и термические характеристики композиционных

материалов обоих типов. На рис. 8 представлены ТГ-кривые (а) и ДСК-кривые (б) композитов на основе ПКЛ и ГА, полученных двумя методами.

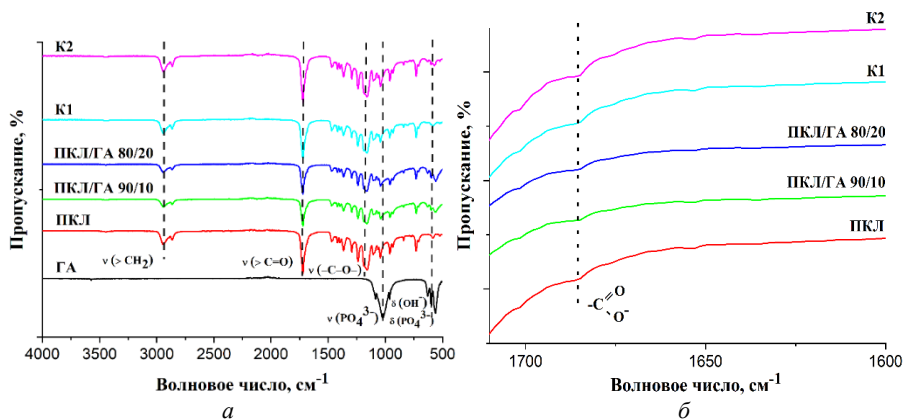


Рис. 7. ИК-спектры ГА, ПКЛ, ПКЛ/ГА 90/10, ПКЛ/ГА 80/20, К1 и К2 (а) и ПКЛ, ПКЛ/ГА 90/10, ПКЛ/ГА 80/20, К1 и К2 с увеличенной областью 1 710–1 600 см⁻¹ (б)

Таблица 3

Полосы поглощения ГА, ПКЛ, ПКЛ/ГА 90/10, ПКЛ/ГА 80/20, К1 и К2

Волновое число, см ⁻¹	Полосы поглощения
2 940–2 915	Валентные колебания связей С–Н в СН ₂ -группах
1 750–1 735	Валентные колебания С=О-группы
1 685–1 680	Валентные колебания карбоксилат-аниона –С(О)О ⁻
1 250–1 160	Валентные колебания группы –С–О–
916–1105	Валентные колебания РО ₄ ³⁻ -группы
512–612	Деформационные колебания РО ₄ ³⁻ -группы

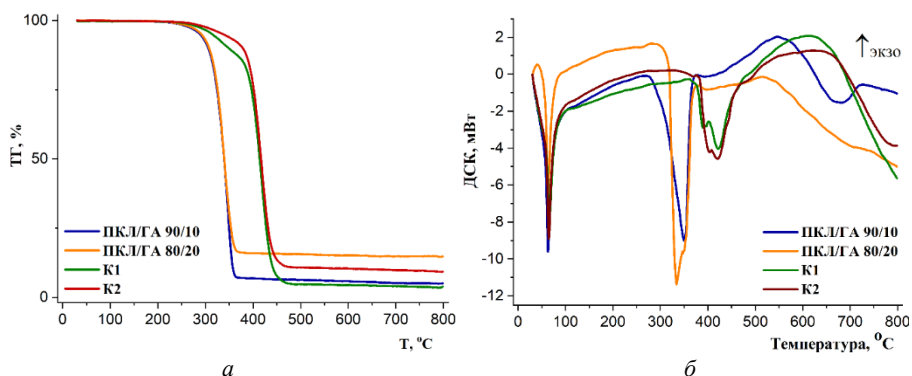


Рис. 8. ТГ-кривые (а) и ДСК-кривые (б) ПКЛ/ГА 90/10, ПКЛ/ГА 80/20, К1 и К2

Из ТГ-кривых, представленных на рис. 8, а, видно, что образцы композитов, полученных механическим смешением и методом *in situ* полимеризации, имеют разный характер разложения. Если для композитов ПКЛ/ГА 90/10

и 80/20 разложение начинается при температуре 280°C (как и для чистого ПКЛ), то для образцов К1 и К2 температура разложения равна 375°C. Данное различие согласуется и с профилем ДСК-кривых. Несмотря на сходство температур плавления композитов обоих типов (~ 60°C), тепловой эффект при разложении в случае композитов, полученных *in situ* полимеризацией, смещен почти на 100°C в область более высоких температур. Такие закономерности по аналогии с результатами ИК-спектроскопии и ТГА подтверждают наличие химического взаимодействия между полимерной матрицей и неорганическим наполнителем в случае композитов, полученных методом *in situ* полимеризации.

Молекулярно-массовые характеристики композитов, полученных двумя методами, и чистого ПКЛ, выступающего образцом сравнения, представлены в табл. 4.

Таблица 4

Значения среднемассовой (\overline{M}_w), среднечисленной (\overline{M}_n) ММ и степени полидисперсности (D) ПКЛ, К1 и К2

Образец	\overline{M}_w , г/моль	\overline{M}_n , г/моль	D
ПКЛ	50 300	20 600	2,4
К1	108 900	62 200	1,8
К2	50 400	24 500	2,1

По результатам, представленным в табл. 4, можно сделать вывод, что в случае композитов увеличение содержания ГА приводит к снижению ММ. Это можно объяснить структурой самого ГА, который содержит гидроксильные группы и в реакциях полимеризации может выступать в роли соинициатора (см. рис. 2). Увеличение количества ГА и, как следствие, концентрации соинициатора в системе приводит к увеличению вероятности протекания реакций обрыва и закономерному уменьшению величины ММ и уширению ММР [22]. Вследствие этого мы наблюдаем уменьшение ММ в случае композита ПКЛ/ГА с содержанием ГА 20 мас. %.

Соотношение инициатора и соинициатора является определяющим фактором для величины ММ. Увеличение количества соинициатора приводит к учащению протекания реакций переноса цепи, а с увеличением количества инициатора возрастает число реакций меж- и внутримолекулярной переэтерификации вследствие каталитического действия Sn(Oct)₂, который является эффективным катализатором переэтерификации полиэфиров [23]. Все эти побочные процессы приводят к уменьшению ММ. Для получения ПКЛ при полимеризации с раскрытием цикла для формирования активной системы инициатор:соинициатор на одну молекулу октоата олова необходимо две молекулы лаурилового спирта (монофункциональный спирт) [24]. В случае с ГА, который содержит в своей структуре две ОН-группы, в первом приближении можно считать, что он ведет себя как бифункциональный соинициатор, взаимодействуя с Sn(Oct)₂ обеими гидроксильными группами. Большее количество соинициатора в реакционной системе в случае синтеза чистого ПКЛ в присутствии системы Sn(Oct)₂-лауриловый спирт при прочих

равных условиях может приводить к увеличению реакций переноса цепи, что в конечном итоге влияет на уменьшение ММ. Поэтому мы наблюдаем разницу в значениях ММ чистого ПКЛ и К1 более чем в 2 раза.

Наряду с физико-химическими свойствами способ синтеза может влиять и на морфологию композиционного материала, которая впоследствии отражается и в эксплуатационных характеристиках конечных медицинских изделий. Микрофотографии композитов ПКЛ/ГА 90/10, ПКЛ/ГА 80/20, К1 и К2 представлены на рис. 9.

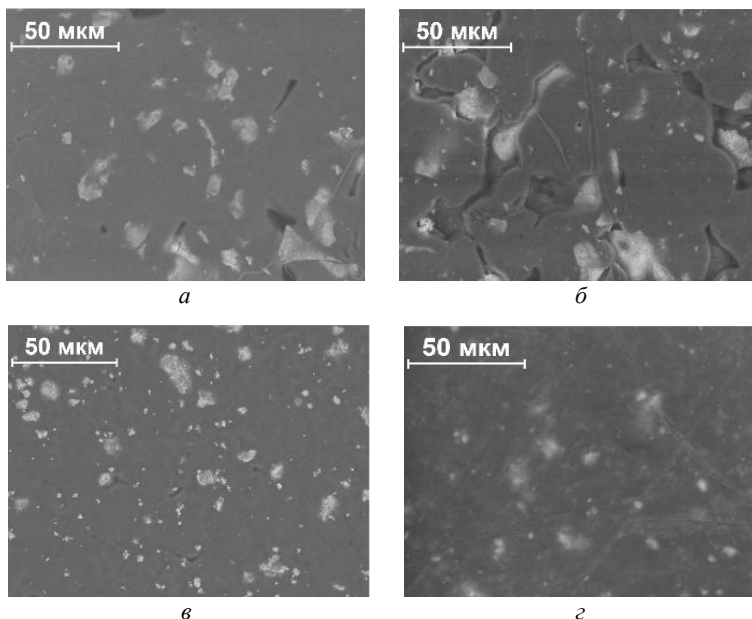


Рис. 9. Микрофотографии ПКЛ/ГА 90/10 (а), ПКЛ/ГА 80/20 (б), К1 (в) и К2 (з)

Из микрофотографий, представленных на рис. 9, а, б, видно, что у композитов, полученных механическим смешением раствора ПКЛ с ГА, наблюдаются заметная агломерация частиц ГА и неравномерное распределение их по поверхности полимера. Напротив, на микрофотографиях композитов, полученных *in situ* полимеризацией (см. рис. 9, в, з), распределение частиц ГА равномерное, однородное, оно не сопровождается образованием значительных агломератов. Это свидетельствует о том, что по сравнению с методом механического смешения в случае *in situ* полимеризации частицы ГА хорошо диспергируются в расплаве полимера. Прежде всего это связано с особенностью *in situ* полимеризации, а именно с ее протеканием на поверхности ГА за счет его гидроксильных групп. В процессе *in situ* полимеризации рост макромолекул ПКЛ происходит на поверхности частиц ГА, что приводит к стабилизации частиц в расплаве и формированию в конечном итоге химически связанного композиционного материала ПКЛ/ГА с улучшенными свойствами.

Выводы

В результате исследования способов получения композиционных материалов на основе ПКЛ и ГА показано, что метод *in situ* полимеризации является наиболее перспективным, так как позволяет получать материалы с улучшенными физико-химическими свойствами. Исследование полученных материалов методом ИК-спектроскопии показало, что *in situ* полимеризация как метод синтеза композитов ПКЛ/ГА позволяет получать композиционные материалы без изменений в химическом составе. Помимо этого, в таких материалах образуется химическая связь между полимерной матрицей и неорганическим наполнителем, на что указывает смещение полосы карбоксилат-аниона в длинноволновую область. О химической связанности ПКЛ и ГА также можно судить по результатам ТГА и ДСК, на основании которых установлено, что такие материалы обладают большей термической устойчивостью. Методом СЭМ показано, что способ *in situ* полимеризации позволяет получать композиционные материалы с равномерным распределением ГА. С увеличением количества ГА ММ полимерной матрицы уменьшается и уширяется ММР. Поэтому данным способом предпочтительно получать композиционные материалы состава ПКЛ/ГА с содержанием ГА не более 20 мас. %. Несомненным достоинством таких материалов является возможность количеством ГА задавать молекулярно-массовые характеристики композиционных материалов в зависимости от области применения. При этом химическая связанность полимерной и неорганической составляющих не только улучшает термическую устойчивость таких композитов, но и может увеличивать сроки деградации, что очень важно для инженерии костной ткани. Модификация составляющих компонентов, модификация поверхности новыми функциональными группами позволят влиять на силу связанности ПКЛ и ГА, что в конечном итоге положительно скажется на эксплуатационных свойствах таких материалов.

Список источников

1. Хенч Л., Джос Д. Биоматериалы, искусственные органы и инжиринг тканей. М. : Техносфера, 2007. 304 с.
2. Li X., Zhang S., Zhang X., Xie S., Zhao G., Zhang L. Biocompatibility and physicochemical characteristics of poly(ε-caprolactone)/poly(lactide-co-glycolide)/nano-hydroxyapatite composite scaffolds for bone tissue engineering // *Materials & Design*. 2017. Vol. 114. P. 149–160.
3. Hao J., Yuan M., Deng X. Biodegradable and Biocompatible Nanocomposites of Poly(ε-caprolactone) with Hydroxyapatite Nanocrystals: Thermal and Mechanical Properties // *Journal of Applied Polymer Science*. 2002. Vol. 86 (3). P. 676–683.
4. Chen B., Sun K. Poly (ε-caprolactone)/hydroxyapatite composites: effects of particle size, molecular weight distribution and irradiation on interfacial interaction and properties // *Polymer Testing*. 2005. Vol. 24 (1). P. 64–70.
5. Causa F., Netti P.A., Ambrosio L., Ciapetti G., Baldini N., Pagani S., Martini D., Giunti A. Poly-ε-caprolactone/hydroxyapatite composites for bone regeneration: in vitro characterization and human osteoblast response // *J Biomed Mater Res A*. 2006. Vol. 76 (1). P. 151–162.

6. Young-Hag Koh, In Kook Jun, Hyoun E. Kim. Fabrication of poly(ϵ -caprolactone)/hydroxyapatite scaffold using rapid direct deposition // *Materials Letters*. 2006. Vol. 60 (9-10). P. 1184–1187.
7. Verma D., Katti K., Katti D. Bioactivity in situ hydroxyapatite–polycaprolactone composites // *J Biomed Mater Res A*. 2006. Vol. 78 (4). P. 772–780.
8. Shor L., Güçeri S., Wen X., Gandhi M., Sun W. Fabrication of three-dimensional polycaprolactone/hydroxyapatite tissue scaffolds and osteoblast-scaffold interactions in vitro // *Biomaterials*. 2007. Vol. 28 (35). P. 5291–5297.
9. Kim H.W. Biomedical nanocomposites of hydroxyapatite/polycaprolactone obtained by surfactant mediation // *J Biomed Mater Res A*. 2007. Vol. 83 (1). P. 169–177.
10. Yu H., Matthew H.W., Wooley P.H., Yang S.Y. Effect of Porosity and Pore Size on Microstructures and Mechanical Properties of Poly- ϵ -Caprolactone Hydroxyapatite Composites // *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2008. Vol. 86 (2). P. 541–547.
11. Yan W., Jing D., Qingchun Z., Yan X., Meidong L. Improved mechanical properties of hydroxyapatite/poly(ϵ -caprolactone) scaffolds by surface modification of hydroxyapatite // *Applied Surface Science*. 2010. Vol. 256 (20). P. 6107–6112.
12. Chuenjittuntaworn B., Inrung W., Damrongsri D., Mekaapiruk K., Supaphol P., Pavasant P. Polycaprolactone/hydroxyapatite composite scaffolds: Preparation, characterization, and in vitro and in vivo biological responses of human primary bone cells // *J Biomed Mater Res A*. 2010. Vol. 94 (1). P. 241–251.
13. Kim M.J., Koh Y.H. Synthesis of aligned porous poly(ϵ -caprolactone) (PCL)/hydroxyapatite (HA) // *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2013. Vol. 33 (4). P. 2266–2272.
14. Hajiali F., Tajbakhsh S., Shojaei A. Fabrication and Properties of Polycaprolactone Composites Containing Calcium Phosphate-Based Ceramics and Bioactive Glasses in Bone Tissue Engineering: A Review // *Polymer Reviews*. 2017. Vol. 58 (1). P. 164–207.
15. Kim J.W., Shin K.H., Koh Y.H., Hah M.J., Moon J., Kim H.E. Production of Poly(ϵ -Caprolactone)/Hydroxyapatite Composite Scaffolds with a Tailored Macro/Micro-Porous Structure, High Mechanical Properties, and Excellent Bioactivity // *Materials (Basel)*. 2017. Vol. 10 (10). Art. 1123.
16. Helwig E., Sandner B., Gopp U., Vogt F., Wartewig S., Henning S. Ring-opening polymerization of lactones in the presence of hydroxyapatite // *Biomaterials*. 2001. Vol. 22 (19). P. 2695–2702.
17. Choi D., Marra K.G., Kumta P.N. Chemical synthesis of hydroxyapatite/poly(ϵ -caprolactone) composites // *Materials Research Bulletin*. 2004. Vol. 39 (3). P. 417–432.
18. Guerra G.D., Cerrai P., Tricoli M., Krajewski A., Ravaglioli A., Mazzocchi M., Barbani N. Composites between hydroxyapatite and poly(ϵ -caprolactone) synthesized in open system at room temperature // *J Mater Sci Mater Med*. 2006. Vol. 17 (1). P. 69–79.
19. Fabbri P., Bondioli F., Messori M., Bartoli C., Dinucci D., Chiellini F. Porous scaffolds of polycaprolactone reinforced with in situ generated hydroxyapatite for bone tissue engineering // *J Mater Sci Mater Med*. 2010. Vol. 21(1). P. 343–351.
20. Yi W.-J., Li L.-J., He H., Hao Z., Liu B., Shen Y., Chao Z.-S. Poly(L-lactide)/cyclodextrin/citrate networks modified hydroxyapatite and its role as filler in the promotion to the properties of poly(L-lactide) biomaterials // *Polymer*. 2018. Vol. 145. P. 1–10.
21. Atta S., Cohen J., Kohn J., Gormley A.J. Ring opening polymerization of ϵ -caprolactone through water // *Polym. Chem*. 2020. Vol. 12. P. 159–164.
22. Карасева С.А., Ботвин В.В. Получение поли- ϵ -капролактона как полимерной основы материалов биомедицинского применения // *Перспективы развития фундаментальных наук : сб. науч. тр. XV Междунар. конф. студентов, аспирантов и молодых ученых, 24–27 апреля 2018 г. Томск, 2018. Т. 2: Химия. С. 141–143.*
23. Botvin V., Karaseva S., Salikova D., Dusselier M. Syntheses and chemical transformations of glycolide and lactide as monomers for biodegradable polymers // *Polymer Degradation and Stability*. 2021. Vol. 183. Art. 109427.
24. Dechy-Cabaret O., Martin-Vaca V., Bourissou D. Controlled Ring-Opening Polymerization of Lactide and Glycolide // *Chem. Rev*. 2004. Vol. 104 (12). P. 6147–6176.

References

1. Hench La.L., Jones J.R. *Biomaterials, artificial organs and tissue engineering*. Sawston: Woodhead Publ., 2005. 304 p.
2. Li X.; Zhang S.; Zhang X.; Xie S.; Zhao G.; Zhang L. Biocompatibility and physicochemical characteristics of poly(ε-caprolactone)/poly(lactide-co-glycolide)/nano-hydroxyapatite composite scaffolds for bone tissue engineering. *Materials & Design*. 2017, 114; pp. 149–160.
3. Hao J.; Yuan M.; Deng X. Biodegradable and Biocompatible Nanocomposites of Poly(ε-caprolactone) with Hydroxyapatite Nanocrystals: Thermal and Mechanical Properties. *Journal of Applied Polymer Science*. 2002, 86, 3; pp. 676–683.
4. Chen B.; Sun K. Poly (ε-caprolactone)/hydroxyapatite composites: effects of particle size, molecular weight distribution and irradiation on interfacial interaction and properties. *Polymer Testing*. 2005, 24, 1; pp. 64–70.
5. Causa F.; Netti P.A.; Ambrosio L.; Ciapetti G.; Baldini N.; Pagani S.; Martini D.; Giunti A. Poly-ε-caprolactone/hydroxyapatite composites for bone regeneration: in vitro characterization and human osteoblast response. *J Biomed Mater Res A*. 2006, 76, 1; pp. 151–162.
6. Young-Hag Koh.; In Kook Jun; Hyoun E. Kim. Fabrication of poly(ε-caprolactone)/hydroxyapatite scaffold using rapid direct deposition. *Materials Letters*. 2006, 60, 9-10; pp. 1184–1187.
7. Verma D.; Katti K.; Katti D. Bioactivity in situ hydroxyapatite–polycaprolactone composites. *J Biomed Mater Res A*. 2006, 78, 4; pp. 772–780.
8. Shor L.; Güçeri S.; Wen X.; Gandhi M.; Sun W. Fabrication of three-dimensional polycaprolactone/hydroxyapatite tissue scaffolds and osteoblast-scaffold interactions in vitro. *Biomaterials*. 2007, 28, 35; pp. 5291–5297.
9. Kim H.W. Biomedical nanocomposites of hydroxyapatite/polycaprolactone obtained by surfactant mediation. *J Biomed Mater Res A*. 2007, 83, 1; pp. 169–177.
10. Yu H.; Matthew H.W.; Wooley P.H.; Yang S.Y. Effect of Porosity and Pore Size on Microstructures and Mechanical Properties of Poly-ε-Caprolactone Hydroxyapatite Composites. *J Bio-med Mater Res B Appl Biomater*. 2008, 86, 2; pp. 541–547.
11. Yan W.; Jing D.; Qingchun Z.; Yan X.; Meidong L. Improved mechanical properties of hydroxyapatite/poly(ε-caprolactone) scaffolds by surface modification of hydroxyapatite. *Applied Surface Science*. 2010, 256, 20; pp. 6107–6112.
12. Chuenjittkuntaworn B.; Inrung W.; Damrongsri D.; Mekaapiruk K.; Supaphol P.; Pavasant P. Polycaprolactone/hydroxyapatite composite scaffolds: Preparation, characterization, and in vitro and in vivo biological responses of human primary bone cells. *J Biomed Mater Res A*. 2010, 94, 1; pp. 241–251.
13. Kim M.J.; Koh Y.H. Synthesis of aligned porous poly(ε-caprolactone) (PCL)/hydroxyapatite (HA). *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2013, 33, 4; pp. 2266–2272.
14. Hajiali F.; Tajbakhsh S.; Shojaei A. Fabrication and Properties of Polycaprolactone Composites Containing Calcium Phosphate-Based Ceramics and Bioactive Glasses in Bone Tissue Engineering: A Review. *Polymer Reviews*. 2017, 58, 1; pp. 164–207.
15. Kim J.W.; Shin K.H.; Koh Y.H.; Hah M.J.; Moon J.; Kim H.E. Production of Poly(ε-Caprolactone)/Hydroxyapatite Composite Scaffolds with a Tailored Macro/Micro-Porous Structure, High Mechanical Properties, and Excellent Bioactivity. *Materials (Basel)*. 2017, 10, 10; art. 1123.
16. Helwig E.; Sandner B.; Gopp U.; Vogt F.; Wartewig S.; Henning S. Ring-opening polymerization of lactones in the presence of hydroxyapatite. *Biomaterials*. 2001, 22, 19; pp. 2695–2702.
17. Choi D.; Marra K.G.; Kumta P.N. Chemical synthesis of hydroxyapatite/poly(ε-caprolactone) composites. *Materials Research Bulletin*. 2004, 39, 3; pp. 417–432.
18. Guerra G.D.; Cerrai P.; Tricoli M.; Krajewski A.; Ravaglioli A.; Mazzocchi M.; Barbani N. Composites between hydroxyapatite and poly(ε-caprolactone) synthesized in open system at room temperature. *J Mater Sci Mater Med*. 2006, 17, 1; pp. 69–79.

19. Fabbri P.; Bondioli F.; Messori M.; Bartoli C.; Dinucci D.; Chiellini F. Porous scaffolds of polycaprolactone reinforced with in situ generated hydroxyapatite for bone tissue engineering. *J Mater Sci Mater Med.* 2010, 21, 1; pp. 343–351.
20. Yi W.-J.; Li L.-J.; He H.; Hao Z.; Liu B.; Shen Y.; Chao Z.-S. Poly(L-lactide)/cyclodextrin/citrate networks modified hydroxyapatite and its role as filler in the promotion to the properties of poly(L-lactide) biomaterials. *Polymer.* 2018, 145; pp. 1–10.
21. Atta S.; Cohen J.; Kohn J.; Gormley A.J. Ring opening polymerization of ϵ -caprolactone through water. *Polym. Chem.* 2020, 12; pp. 159–164.
22. Karaseva S.A.; Botvin V.V. Synthesis of poly- ϵ -caprolactone as polymer basis of materials for biomedical application // *Prospects of Fundamental Sciences Development : proceedings of XV International Conference of Students and Young Scientists*, April, 24–27, 2018. Tomsk, 2018. V. 2: Chemistry. Pp. 141–143.
23. Botvin V.; Karaseva S.; Salikova D.; Dusselier M. Syntheses and chemical transformations of glycolide and lactide as monomers for biodegradable polymers. *Polymer Degradation and Stability.* 2021, 183, art. 109427.
24. Dechy-Cabaret O.; Martin-Vaca V.; Bourissou D. Controlled Ring-Opening Polymerization of Lactide and Glycolide. *Chem. Rev.* 2004, 104, 12; pp. 6147–6176.

Сведения об авторах:

Ушакова Светлана Александровна – аспирант Национального исследовательского Томского государственного университета (Томск, Россия). E-mail: svetlana_karasoyova_1997@mail.ru

Ботвин Владимир Викторович – кандидат химических наук, старший преподаватель Национального исследовательского Томского государственного университета (Томск, Россия). E-mail: v.v.botvin@gmail.com

Латыпов Александр Данисович – инженер Национального исследовательского Томского государственного университета (Томск, Россия). E-mail: latypovad32@mail.ru

Березина Елена Михайловна – доцент, кандидат химических наук, доцент Национального исследовательского Томского государственного университета (Томск, Россия). E-mail: emberz@yandex.ru

Вклад авторов: все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Information about the authors:

Ushakova Svetlana A. – Graduate Student, National Research Tomsk State University (Tomsk, Russian Federation). E-mail: svetlana_karasyova_1997@mail.ru

Botvin Vladimir V. – PhD in Chemistry, Senior Lecturer, National Research Tomsk State University (Tomsk, Russian Federation). E-mail: v.v.botvin@gmail.com

Latypov Alexander D. – Engineer, National Research Tomsk State University (Tomsk, Russian Federation). E-mail: latypovad32@mail.ru

Berezina Elena M. – Associate Professor, PhD in Chemistry, Associate Professor, National Research Tomsk State University (Tomsk, Russian Federation). E-mail: emberz@yandex.ru

Contribution of the authors: the authors contributed equally to this article.
The authors declare no conflicts of interests.

Статья поступила в редакцию 29.03.2023; принята к публикации 03.07.2023
The article was submitted 29.03.2023; accepted for publication 03.07.2023