

КИЇВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ ТАРАСА ШЕВЧЕНКА



Хімічний факультет
Кафедра неорганічної хімії

Кваліфікаційна робота
Малюка Максима Віталійовича

**ПРИНЦИПИ ЗАМЩЕННЯ В КАТІОННІЙ ПІДГРАТЦІ КАЛЬЦІЙ
ФОСФАТУ ВІТЛОКІТОВОГО ТИПУ**

на здобуття освітнього ступеня «магістр»
спеціальність 102 «Хімія»
спеціалізація «Екологічна хімія»
галузь знань 10 «Природничі науки»

Науковий керівник:
д.х.н. Струтинська Н.Ю.

Допустити до захисту:
завідувач кафедри, д.х.н., проф.

Слободяник М.С.

“ ___ ” _____ 2021 р.

Київ – 2021

ЗМІСТ

РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1 Фосфати вітлокітового типу.....	3
1.2 Підходи щодо синтезу складнозаміщених ортофосфатів кальцію вітлокітового структурного типу.....	7
1.3 Особливості гетеровалентного заміщення в матриці β -Ca ₃ (PO ₄) ₂	9
1.3.1 Заміщення в катіонній підґратці.....	9
1.3.2 Заміщення в аніонній підґратці.....	12
1.4. Застосування складнозаміщених кальцій фосфатів вітлокітового типу..	13
1.4.1. Застосування фосфатів кальцію вітлокітового типу в якості біоматеріалів.....	13
1.4.2. Матриці для люмінофорів.....	14

РОЗДІЛ 2. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

2.1 Вихідні реагенти	18
2.2 Методика експерименту	18

РОЗДІЛ 3. ОБГОВОРЕННЯ ОДЕРЖАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

3.1 Принципи катіонного гетеровалентного заміщення для фаз загального складу: Ca _{10.5-x} M ^I _x (PO ₄) ₇ (x = 0,2, 0,4, 0,6 та 0,8) у системі Ca ²⁺ -M ⁺ -PO ₄ ³⁻ (M – Na, K).....	21
3.2 Взаємодія у водних розчинах систем Ca:M ^{II} :P (M ^{II} – Mg, Zn).....	26
3.3 Особливості утворення фаз загального складу Ca _{10.5-x} Sm _x (PO ₄) ₇ (x = 0,01, 0,05, 0,1 та 0,5).....	32
3.4. Розробка композитних матеріалів на основі кальцій фосфатів вітлокітового типу з альгінатом натрію їх характеристика та механічні властивості.....	35
ВИСНОВКИ	40
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	41

Розділ 1 . Огляд літератури

1.1 Фосфати вітлокітового типу

В ортопедії для регенерації кісткової тканини широко використовуються біоактивні матеріали на основі фосфату кальцію, які завдяки близькості їх складу не викликають реакцій відторгнення і інтегруються в кісткову тканину людини [1-5]. Тому розвиток і вдосконалення технології виготовлення високоміцної кальцій фосфатної кераміки є важливим напрямком сучасних досліджень, що дозволить значно розширити можливості оперативного лікування захворювань опорно-рухового апарату.

Серед таких матеріалів особливу увагу привертають кальцій фосфати апатитового типу та трикальцій фосфати. Для трикальційфосфату (ТКФ; $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$) із співвідношенням $\text{Ca/P} = 1,5$) відомі дві модифікації α - та β -фази. α -ТКФ належить до моноклінної просторової групи та β -ТКФ – ромбоєдричної просторової групи [6, 7].

α -ТКФ може утворюватися при температурі 1125 °С або вище, а β -ТКФ утворюється при 900–1100 °С [8-9]. β -ТКФ має більш стабільну структуру і вищу швидкість біодеградації, ніж α -ТКФ, і зазвичай застосовується при регенерації кісток [9]. β -ТКФ менш стабільний, ніж гідроксиapatит і має вищу розчинність, що широко використовується для підвищення біосумісності матеріалів на основі кальцій фосфатів [9-10]. β -ТКФ сприяє проліферації таких остеоутворюючих клітин як остеобласти та клітини кісткового мозку [11-12]. Ці властивості зумовлені високою біомінералізацією та адгезією клітин завдяки нанопористій структурі β -ТКФ [13]. Відомо, що β -ТКФ вже широко застосовується в кісткових цементах та в замісниках кісток [14-15].

Кальцій фосфати, що належать до ромбоєдричної сингонії (пр.гр.*R3c*) зустрічаються у формі мериліту ($\text{Ca}_9\text{MgNa}(\text{PO}_4)_7$) [16], β -трикальцій магнію фосфату (β -ТКМФ, $\text{Ca}_{2.86}\text{Mg}_{0.14}(\text{PO}_4)_2$), станфілдіту ($\text{Ca},\text{Mg})_3(\text{PO}_4)_2$ [17], β -

трикальцій фосфату (β -ТКФ, $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$) та, так званого біологічного вітлокіту ($\text{Ca}_{18}\text{Mg}_2\text{H}_2(\text{PO}_4)_{14}/\text{Ca}_9\text{Mg}(\text{HPO}_4)(\text{PO}_4)_6$) [18].

Наявність гідрогену і магнію в складі кальцій фосфату вітлокітового типу забезпечують його біологічні властивості. Магній підтримує метаболізм кісток, стимулює ріст на більш ранніх стадіях розвитку кісток і контролює інші біологічні функції тіла [19-20]. Він існує у формі октаедричних ланцюжків MgO_6 та PO_4H у потрійній осі ромбоедричної геометрії [21-22] та його дефіцит в організмі може призвести до остеопорозу та збоїв в роботі інших частин тіла, наприклад до серцево-судинної недостатності. З іншого боку, водень допомагає магнію у рості кісток, а також забезпечує стабільність ромбоедричної будови вітлокіту [23-26].

Синтез біологічного вітлокіту складний через його погану термодинамічну стабільність та необхідність синтезу в умовах вузького діапазону рН та температур. Довгий час вітлокіт розглядався як проміжний продукт утворення гідроксиапатиту, магнію брушіту та монациту, які перетворюються на стабільні фосфати кальцію (CaPs) в умовах навколишнього середовища та на гідроксиапатит за рН вище 4,5 [27-28]. Таким чином, отримання вітлокіту з ідеальним хімічним складом залишається проблемою. Раніше деякі дослідники намагалися синтезувати вітлокіт шляхом включення магнію в гідроксиапатит і в кристалічну решітку β -трикальцій фосфату, але отримали змішані фази вітлокіту та CaPs [29-32]. З іншого боку, в ряді робіт повідомлялося про встановлення співвідношення Ca: Mg: P для синтезу чистої фази вітлокіту, однак в результаті одержано суміші фаз [33-36].

Існують відомості, що фаза вітлокітового типу стабільна у вузькому дапазоні рН від 5 до 6, тоді як в інших роботах показано, що рН 5,6 і рН 6–7 сприяють осадженню β -трикальцій магнію фосфату та іншого магній - вмісного вілокіту (Табл. 1.1) [37-39]. Чисту фазу вітлокітового типу також було одержано в умовах гідротермального синтезу [40]. Шах та ін., у 2017

році на основі результатів кристалографічного аналізу кісток повідомив, що утворення вітлокитів в природній системі відбувається в кислих умовах [41].

Таблиця 1.1.

Вплив умов синтезу на формування кальцій фосфатів вітлокитового типу [42] (Mg фосфат -вітлокит – Mg-WH).

рН	Умови реакції	Час старіння	Продукти
4	80 °C/5 год/Помішуючи	14 год.	Са пірофосфат, Mg фосфат вітлокит (Mg-WH)
4	В автоклаві/120 °C/5 год	14 год.	Монетит, фарингтоніт, (WH фаза), Са-фосфат
4	100 °C/5 год	14 год.	Mg-фосфат, Монетит, суміш фосфатів Са-Mg
5	80°C/10 год/Помішуючи	14 год.	HA, β -TCP (WH-фаза), β -TCMP (WH-фаза)
5	В автоклаві/120°C /10 год	14 год.	Кістковий WH, Станфелдіт (WH-фаза), β -TCMP (WH-фаза)
5	Із зворотним холодильником. /100 °C/ 10 год	14 год.	Кістковий WH
5	Із зворотним холодильником. /100 °C/ 12 год	14 год.	Станфелдіт, β -TCMP (WH-фаза)
5	Із зворотним холодильником. /100 °C/ 10 год	18 год.	Кістковий WH, Станфелдіт (WH-фаза), Монетит
5	Із зворотним холодильником. /100 °C/ 10 год	Без старіння	Ньюберіт, Са фосфат
5	Змінена швидкість подачі ортофосфатної к-ти /Із зворотним холодильником. / 100°C	14 год.	Кістковий WH, станфелдіт, β -TCP та Са-Mg фосфат
5	750°C/ 6 год		Кістковий WH

Однак жодна з цих робіт не повідомляє точного значення рН разом з усіма відповідними параметрами, такими як час нагрівання та старіння для синтезу чистої біологічної фази вітлокиту, а відтак відтворюваність чистої фази вітлокиту залишається донині під великим питанням. Тому завдяки величезній перспективі, яку має застосування вітлокиту в медицині, надзвичайно важливо оптимізувати умови одержання кальцій фосфату вітлокитового типу заданого хімічного складу та розмірами частинок.

З метою покращення властивостей матеріалів на основі кальцій фосфатів, створюють різні композиції апатиту та вітлокіту, які змішуються на субмікронному рівні [43-44]. Дослідження таких композитів виявило високу їх біоактивність, біорезорбцію та остеоіндуктивність [45-46], що передбачає їх використання в якості кісткових імплантатів або замінників, а також як стоматологічні матеріали [43,47]. Також було встановлено стимуляцію остеогенної диференціації стовбурових клітин, посилення адгезії клітин та їх росту при застосуванні сумішей апатит- β -ТКФ [48-50].

Для покращення механічних властивостей матеріалів для інженерії тканин кісток, що несуть навантаження було створено пористу наноконструкцію на основі β -ТКФ та гідроксиапатитових нановолокон [51]. Встановлено високу резорбційну активність створеного матеріалу, що характеризується мікропористою структурою та впливає на посилене зростання клітин.

У порівнянні з гідроксиапатитом, вітлокит характеризується вищою механічною міцністю при стисканні та розчинністю у фізіологічних розчинах, що передбачає вивільнення значно більшої кількості іонів [52-54]. Дослідження *in vivo* регенерації кісток при змодельованому дефекті у щура з використанням гідрогелю на основі вітлокіту показав, що він сприяє остеогенезу краще, ніж гідроксиапатит [54]. Ці результати показують, що безперервне вивільнення іонів магнію і фосфат-іонів сприяє росту кісток, впливаючи на остеогенну диференціацію. Іони магнію більше впливають на формування кісток, оскільки вони відіграють важливу роль у зниженні активності остеокластів [55].

Дослідження що стосуються ефективності β -ТКФ в якості кісткового трансплантата *in vivo* з імплантованим β -ТКФ у вирості стегнової кістки щура [56] свідчать про високу біосумісність β -ТКФ, оскільки і біорезорбція і формування кісток розпочинаються на ранній фазі після імплантації. Про остеопродні властивості β -ТКФ свідчать результати роботи [57].

1.2 Підходи щодо синтезу складнозаміщених ортофосфатів кальцію вітлокітового структурного типу

Залежно від методу синтезу отримують кальцій фосфати у різній формі – монокристали, наночастинки або кераміки.

Твердофазні реакції. Метод полягає в ступінчастому прожарюванні ретельно перетертої шихти розрахованих кількостей вихідних компонентів [58-59]. Даним способом отримують керамічні зразки гетеровалентнозаміщених фосфатів вітлокітового структурного типу. Також цей метод було використано для синтезу борвмісних апатитів $\text{Ca}_{10}[(\text{PO}_4)_{6-x}(\text{BO}_3)_x]\{\text{VO}_z(\text{OH})_{2-z}\}$ [60]. Недоліком методу твердофазного синтезу є невисока ступінь дисперсності, а також досить часто утворення домішок.

Золь-гель взаємодія. Цей метод подібний до методу твердофазних реакцій, але відрізняється етапом підготовки зразків до термообробки. Стехіометричні кількості розчинів вихідних компонентів змішують, постійно перемішуючи, і повільно додають розчин ортофосфатної кислоти. Гель, що утворився, висушують і ретельно подрібнюють. Наступний крок – ступінчаста термообробка за різних температур [61-62].

Гідротермальний синтез. Вихідні компоненти в розрахованих кількостях та вода нагріваються в автоклаві до температури кипіння води і витримують тривалий час в такому режимі. Після чого температуру поступово знижують і таким чином утворюються кристалічні продукти взаємодії. Таким методом синтезовані змішаноаніонні кальцій фосфати: $\text{Ca}_{10}[(\text{PO}_4)_{6-x}(\text{BO}_3)_x]\{\text{VO}_z(\text{OH})_{2-z}\}$ [60], $\text{Ca}_{10}(\text{VO}_4)_x(\text{PO}_4)_{6-x}(\text{OH})_2$ [63] та $\text{Ca}_x(\text{PO}_4)_y\text{V}_z\text{O}_t$ [64-65].

Синтез фосфатів у сольових розплавах. В даному випадку використовуються низькоплавкі суміші солей, що мають такі властивості: а) відносно низькі температури плавлення, здатні забезпечувати розчинність вихідних речовин, б) добре розчинні у воді і завдяки цьому продукт реакції легко відмивається від плаву [66]. Використовують сульфати, хлориди,

карбонати чи гідроксиди лужних металів. Даний метод дозволяє значно знизити температуру синтезу сполук і контролювати розмір і морфологію часточок продуктів взаємодії. Крім цієї переваги, метод не має таких недоліків інших методів, як невисока ступінь дисперсності та мала швидкість дифузії компонентів, як у випадку методу твердо фазної взаємодії.

Суміші розплавлених солей використовують як плави і теплоносії, для гальванопокриття і рафінування сплавів, очищенні поверхонь від окалини, в технологічних процесах лиття легких і кольорових металів і сплавів, при електродуговій та електрошлаковій зварці (переплавці), для вирощування монокристалів оптичних матеріалів та сегнетоелектриків, для здійснення неорганічного синтезу [67]. Метод синтезу з сольових розплавів дозволяє отримати ряд кальцій фосфатів значної міцності [68].

Використовуючи різні типи сольових розчинників, можна впливати на склад одержаного кальцій фосфату [69]. Так, синтез ниткоподібного та кристалічного кальцій фосфату було здійснено у розплаві K_2SO_4 з використанням його порошку у вихідному співвідношенні сіль/фосфат від 1.2 до 3 без істотного впливу на мікроструктуру. В інтервалі температур 1080-1190 °C було синтезовано ниткоподібний кальцій фосфат, і при підвищенні температури до 1300 °C він зберігав форму протягом 9 годин. При подальшому нагріванні понад 1300°C відбувався його розклад. З іншими розплавами KCl, KBr, $CaCl_2$ і Na_2SO_4 за температур 850-1000 °C отримували кристалічний продукт з середнім розміром часток 25 нм.

Механізм синтезу фосфатів складу $(M, M')_{10}(PO_4)_6X_2$, де $(M = Ca, Sr, Ba, Pb; M' = Eu, Cu; X = OH, F)$ в розплаві KCl-NaCl досліджено в роботі [70], а також розроблено новий спосіб отримання сполук даного складу в розплаві складу $Li_2CO_3-Na_2CO_3-K_2CO_3$. У хлоридному розплаві температура синтезу була 700 °C, час – 2 год, а в карбонатному розплаві синтез проходив за більш низької температури – лише 500°C. Отримані фази мали високу ступінь кристалічності.

1.3 Особливості гетеровалентного заміщення в матриці β - $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$

1.3.1 Заміщення в катіонній підґратці

Ізовалентне заміщення атомів кальцію у вихідній матриці β - $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ двовалентними металами, такими як цинк та магній реалізують з метою надання матеріалу необхідної функціоналізації.

Магнійвмісні кальцій фосфати. Відомо, що магній – важливий катіон для багатьох фізіологічних функцій, включаючи ферментативні реакції, енергетичний обмін та синтез білків, ліпідів та нуклеїнових кислот [71]. Існує пряма кореляція між дефіцитом магнію та остеопорозом [72], що може бути обумовлено зменшенням кісткоутворення через зміну рівня паратиреоїдного гормону (ПТГ) та 1,25 (ОН) 2-вітаміну D [73]. Mg – другий за кількістю у внутрішньоклітинному середовищі та найпоширеніший (близько 6 мол.%) у хрящовій та кістковій тканині на початкових етапах остеогенезу.

З незначної кількості досліджень безпосереднього впливу іонів Mg^{2+} на остеогенез встановлено, що йони Mg^{2+} відіграють важливу роль у мінералізації матриксу кісткового мозку [74]. Встановлено здатність іонів Mg^{2+} до стимулювання формування кісток шляхом індукції проліферації, диференціації, активності лужної фосфатази та відкладення мінералів у клітини остеобластів та зменшення диференціації та активності остеокластів. А також показано, що йони Mg^{2+} зменшують секрецію запальних цитокінів [75] та сприяють збільшенню клітинної адгезії за допомогою інтегрин-опосередкованого механізму, поширення, розповсюдження, активність лужної фосфатази, мінералізації матриці та остеогенної диференціації *in vitro*, а також посилення osteointegraції *in vivo* [76-78].

Крім того, відомо, що «введення» магнію в кристалічну решітку ТКФ зменшує кристалічність матеріалу, а отже прискорює процес деградації, що може сприяти формуванню кісток остеобластами [79-81]. На сьогодні проведено незначну кількість біологічних досліджень Mg-заміщених β -ТКФ. Так, в роботі [82] культивували клітини остеобластів людини на спечені

таблетки β -ТКФ та β -ТКМФ ($Mg/Ca=0.2$ моль) протягом 4 год., 24 год. і 7 днів. Встановлено, більшу клітинну проліферацію з β -ТКМФ (трикальцій магній фосфатом) у порівнянні з β -ТКФ. Однак нещодавно припускали, що частина Mg може адсорбуватися на поверхні матеріалу, оскільки максимальна заміна магнію -кальцієм в структурі ТКФ становить 0,15 моль.

Дослідження цитотоксичності синтезованого магнієвмісного кальцій фосфату виявило незначний його вплив на активність мітохондрій та відносну щільність клітин порівняно з β -ТКФ, незважаючи на вивільнення Mg з гранул у середовище культури клітин [83]. Це свідчить, що незначне видалення магнію з гранул синтезованого трикальцій фосфату у середовище не викликає цитотоксичності, що вказує на придатність цього матеріалу для подальших біологічних досліджень щодо його застосування для кісткової терапії.

У роботі [84] відмічено, що магнієвмісні кальцій фосфати мають відносно високу стабільність у фізіологічному сольовому розчині та фосфатному буферному розчині (Рис. 1.1). Однак, у порівнянні з незаміщеним кальцій фосфатом, магнієвмісний аналог має високу деградацію та очевидні показники розчинення, що залежать від рН, що свідчить про перспективи його використання як носія доставки ліків, що реагує на рН. Синтезовані зразки демонструють високу біосумісність та високу здатність сприяти адгезії та розповсюдженню клітин остеобластів. Крім того, стійке вивільнення лікарських засобів наділяє ці системи довгостроковою хіміотерапевтичною ефективністю, що може бути ефективним в протипухлинному лікуванні [85].

Також було показано, що Mg-вмісні кальцій фосфати демонструють більш високу щільність та вищі показники механічної міцності порівняно з чистими β -ТКФ [86-87]. Отже, термостійкі Mg-стабілізовані порошки β -ТКФ є більш придатними для виробництва пористих або гранульованих біоматеріалів для хірургії кісток, добавок до органічних полімерів для поліпшення їх біофункціональності та покриття нанесеного плазмовим

напиленням, коли нанесений матеріал проходить обробку при підвищених температурах.

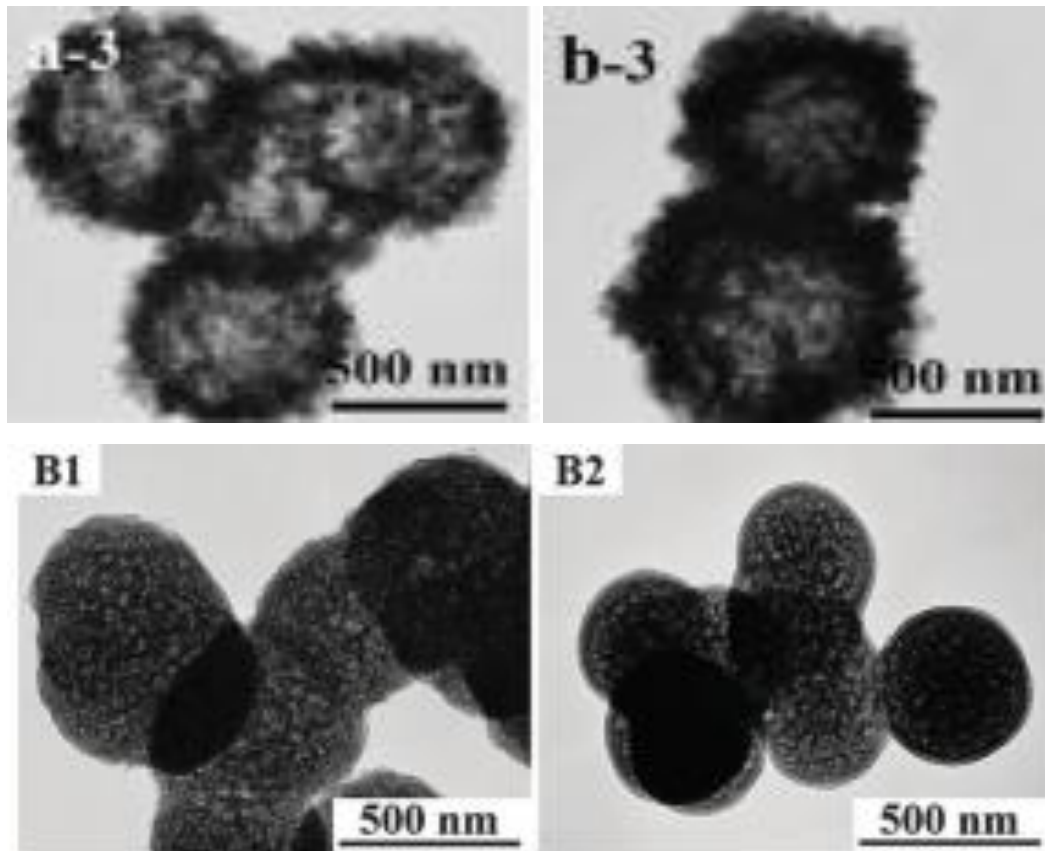


Рис. 1.1. ТЕМ мікрофотографії Mg-вмісні β -ТКФ вихідних (а-3 та b-3) та відповідних після витримування у фізіологічному сольовому розчині (B1) та фосфатному буферному розчині (B2) [84].

Цинквмісні кальцій фосфати. Цинк є важливим мікроелементом, необхідним для багатьох клітинних каталітичних, структурних та регуляторних процесів (розглянуто в [88]) і має вирішальне значення для нормального росту, імунологічних функцій та неврологічного здоров'я [89]. Цинк додатково визнаний антиоксидантом та протизапальним агентом, який може мати значні терапевтичні переваги у боротьбі з такими хворобами як рак, нейродегенерація, атеросклероз та імунологічні розлади [90]. Цинк необхідний для росту і розвитку кісток та його дефіцит може призвести до багатьох видів аномалій скелета у внутрішньоутробному розвитку,

включаючи затримку росту кісток, аномальну мінералізацію та остеопороз [89,91].

На клітинному рівні цинк діє подвійно, підтримуючи остеобластогенез і пригнічуючи остеокластогенез. Цинк може посилити остеогенез за рахунок стимулювання синтезу колагену, активності лужної фосфатази та мінералізації кісткових вузлів. Також цинк негативно впливає на резорбцію кісток, пригнічуючи остеокластичну диференціацію [92], пригнічуючи розсмоктування та посилюючи апоптозу [93].

Цинк також діє як антибактеріальний засіб, викликаючи дисфункцію білка та окислювальний стрес через виробництво активних форм кисню та вичерпання запасів антиоксидантів у мікробних клітинах [94]. Його антибактеріальні властивості були продемонстровані в кількох біоматеріалах для кісткового застосування, зокрема таких як гідроксиапатит [95], мембрани для керованої регенерації кісток та титанові покриття [96-97].

1.3.2. Заміщення в аніонній підґратці

Заміщення в аніонній підґратці кальцію фосфату вітлокітового типу досі не вивчені всебічно: адже досліджувались лише заміщення фосфатної групи на SiO_4^{4-} , AsO_4^{3-} та VO_4^{3-} .

Встановлено вплив заміщення фосфату ванадатом на механічні властивості синтезованих сполук [98]. Показано, що зі збільшенням вмісту ванадату збільшуються параметри елементарної комірки і є можливим повне заміщення фосфату ванадатом [98-99]. Ванадатні сполуки складу $\text{ACa}_9(\text{VO}_4)_7$ (A – РЗЕ чи Vi^{3+}) є нелінійно-опічними матеріалами [100]. Для РЗЕ-вмісних сполук цього типу магнітуда сигналу вторинної гармоніки збігається з аналогічними характеристиками для KN_2PO_4 добре відомого як нелінійно-оптичного матеріалу. А для Vi -вмісної фази значення магнітуди сигналу вторинної гармоніки, навіть, втричі перевищує характеристику для KN_2PO_4 .

1.4. Застосування складнозаміщених кальцій фосфатів

вітлокітового типу

1.4.1. Застосування фосфатів кальцію вітлокітового типу в якості біоматеріалів

Для поліпшення біоактивності кісткових імплантатів фосфат кальцію також використовується як покривний матеріал або як носій ліків. Покриття з фосфату кальцію наносять на різні матеріали для підвищення біоактивності. Покриття кальцію фосфатами в основному проводиться із застосуванням золь-гелю та методів електродепозиції [101-102] з метою запобігання корозії імплантатів і збільшення їх біоактивності [103-104]. Крім того, дослідження покриттів з кальцію фосфатів показали покращення реакційної здатності поверхонь та підвищену адгезію клітин [105-106].

Фосфатно-кальцієві цементи використовуються для заповнення та загоєння дефектів кісток. Цементи в основному поєднуються з такими полімерами, як альгінат, хітин, хітозан, целюлоза, желатин, колаген та синтетичними полімерами, такими як поліетиленгліколь (ПЕГ) та інші. При цьому можливо контролювати такі властивості як пористість, механічні властивості та швидкість деградації [107]. Однак, виникають проблеми, такі як різниця між швидкістю регенерації кісток і швидкістю деградації, обмеженість вrostання через розмір пор, недостатня механічна міцність та запальна реакція на синтетичні полімери [108-109]. Поліпшення механічної міцності та мінімізація реакції на стороннє тіло досягається шляхом додавання природних полімерів [110-112]. Також проводяться дослідження з метою підвищення ефективності цементів для інкапсуляції ліків та факторів росту [113-114]. Було досліджено цементи фосфатів кальцію для доставки рекомбінантного кісткового морфогенетичного протеїну людини (rhBMP-2) та встановлено можливість його використання для регенерації кісток на ектопічних або ортотопічних ділянках [115].

Таким чином, остеопроднікові та остеоіндуктивні властивості фосфатів кальцію впливають на адгезію клітин, полімерацію та формування нових кісток. Біоактивність може змінюватись і контролюється вивільненням іонів та фізичними властивостями фосфату кальцію.

1.4.2. Матриці для люмінофорів

Окрім перспективи застосування як біоматеріалів, $\beta\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ та його аналоги привертають значний інтерес у розробці ефективних люмінофорів завдяки їх регульованому хімічному складу в ізоструктурних сполуках та випроміненню, що змінюється в залежності від п'яти видів позицій катіонів для активатора [116]. Рис. 1.2 показує принцип конструювання нових люмінофорів на основі $\beta\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ від початкової моделі $\beta\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ і похідних сполук [117].

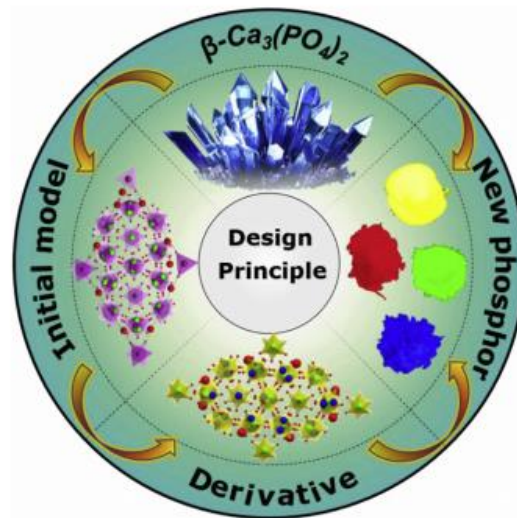


Рис. 1.2. Принцип створення нових люмінофорів на основі $\beta\text{-TCP}$ [117].

$\beta\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ є ізоструктурною фазою мінералу вітлокіту $\text{Ca}_{18.19}(\text{Mg}_{1.17}\text{Fe}_{0.83})\text{H}_{1.62}(\text{PO}_4)_{14}$ з просторовою групою від $R\bar{3}c$ ($Z = 21$) [118-121]. В структурі $\beta\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ є п'ять різних типів катіонних позицій: $M(1)$, $M(2)$, $M(3)$, $M(4)$ та $M(5)$, які мають координаційне число сім, вісім, вісім, шість, та шість відповідно [122-123]. Серед цих катіонних позицій є $M(1)$, $M(2)$, $M(3)$ та $M(5)$ позиції повністю заповнені катіонами Ca , тоді як позиція

M(4) лише наполовину [124-125]. Катіони кальцію в цій позиції можна замінити іншими ізовалентними або різновалентними катіонами або вакансіями, що дасть можливість розробки нової ізоструктурної фази на основі структури β -Ca₃(PO₄)₂. При заміщенні кальцію одновалентними (R⁺) та тривалентними (Ln³⁺) або двовалентними (A²⁺) катіонами формуються сполуки такі як Ca₉AR (PO₄)₇ (A = Mg, Zn, R = Li, Na та K) [121, 126-129], Ca₉Ln(PO₄)₇ (Ln = Cr, Bi, Al та рідкоземельні) [130-134] і Ca₁₀R(PO₄)₇ [135-139].

Для твердих розчинів вітлокітового типу, синтезованих методом твердофазної взаємодії, Ca₉(NbO₄)_x(VO₄)_{7-x} та Ca_{9+0.5x}Yb(GeO₄)_x(VO₄)_{7-x} встановлено межі аніонного заміщення до $x = 0,28$ (Nb) та $0,35$ (Ge) [140]. Показано, що синтезовані зразки виявляють сегнетоелектричні властивості, температури Кюрі T_c для яких поступово зростають із збільшенням значення x . Інтенсивність генерації другої гармоніки (SHG), індукованої лазером Nd:YAG, немонотонно залежить від розміру зерен у зразках Ca₉Y(NbO₄)_x(VO₄)_{7-x} та збільшується з появою більш поляризованих катіонів Nb⁵⁺ і Ge⁴⁺ в тетраедрах EO₄ розміщених на осі третього порядку, що призводить до збільшення подвійного променезаломлення матеріалів. Продемонстровано зростання інтенсивності люмінесценції в 2 рази для Ca_{9+0.5x}Yb(GeO₄)_x(VO₄)_{7-x} при заміщенні германію ванадієм.

Значну кількість досліджень присвячено вивченню люмінофорів на основі кальцій фосфатів вітлокітового типу активованих Ce³⁺, Eu²⁺ або Mn²⁺ іонами, наприклад, Ca₈MgLa(PO₄)₇: Ce³⁺, Mn²⁺, Ca₂Sr(PO₄)₂: Eu²⁺, Ca₉Y(PO₄)₇: Eu²⁺, Mn²⁺. Для багатьох люмінофорів, активованих Eu²⁺, кольори випромінювання можуть бути регульовані у широких межах шляхом реалізації катіонного та аніонного заміщення. Наприклад, заміщення іонів Ca²⁺ іонами Sr²⁺ у β -Ca₃(PO₄)₂ люмінофорі сприяє індукуванню нового широкосмугового піку при 493–532 нм [141]. Для твердих розчинів Ca₁₀Li(PO₄)₇: Eu²⁺ досягається регулювання кольорів випромінювання шляхом регулювання синьої та зелено-жовтої смуги випромінювання [142].

Різноманітність катіонних позицій, які можуть бути зайняті іонами Eu^{2+} дають можливість налаштувати та оптимізувати люмінесцентні властивості матеріалу. Для систем $\text{Ca}_{10}\text{M}(\text{PO}_4)_7: \text{Eu}^{2+}$ ($\text{M} = \text{Li}, \text{Na}, \text{K}$): Eu^{2+} та $x\text{Sr}_2\text{Ca}(\text{PO}_4)_2\text{-}_{(1-x)}\text{Ca}_{10}\text{Li}(\text{PO}_4)_7: \text{Eu}^{2+}$ виявилось, що іони Eu^{2+} можуть займати $\text{M}(1)$, $\text{M}(2)$, $\text{M}(3)$ та $\text{M}(4)$. При цьому коротша смуга випромінювання походить від йонів, що заселяють позиції $\text{M}(1)$, $\text{M}(2)$ та $\text{M}(3)$, а довша смуга випромінювання приписується Eu^{2+} у $\text{M}(4)$ позиції [116].

У роботі [143] повідомляється про синтез та дослідження люмінесцентних властивостей $\text{Ca}_9\text{MgLi}(\text{PO}_4)_7$ легованого Pr^{3+} . Показано, що в структурі кальцій фосфату позиції $\text{M}1$, $\text{M}2$ та $\text{M}3$ заселяють атоми Ca та Pr , а позиції $\text{M}4$ та $\text{M}5$ – атомами Li-Mg та Ca-Mg , відповідно. Синтезований люмінофор має високу термостійкість, завдяки чому зберігає 83% інтенсивності випромінювання при $200\text{ }^\circ\text{C}$ та є перспективним для білих світлодіодів (WLED) із накачуванням синього кольору.

Дослідження люмінесцентних властивостей серії синьо-фіолетових $\beta\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2:\text{Ce}^{3+}$ люмінофорів, синтезованих високотемпературним твердофазним методом виявило, що найсильніша інтенсивність випромінювання досягається при вмісті легуючої добавки Ce^{3+} близько 0,07 моль [144]. Синтезовані церійвмісні фосфати є перспективними для розробки ефективних люмінофорів. Результати дослідження люмінесцентних властивостей серії фосфатів $\text{AgCa}_{10}(\text{PO}_4)_7: \text{RE}^{3+}$ ($\text{RE} = \text{Sm}, \text{Dy}$) вітлокітового структурного типу вказують на потенційне їх застосування в світлодіодах та екранах [145].

Для люмінофорів $\text{Ca}_8\text{ZnLa}(\text{PO}_4)_7$, легованих Tb^{3+} і Tb^{3+} , Eu^{3+} , показано, що кольори їх випромінювання можуть модулюватися від зеленого до червоного при збудженні при 366 нм завдяки ефективній передачі енергії $\text{Tb}^{3+} \rightarrow \text{Eu}^{3+}$. Одержані результати свідчать, що синтезовані тверді розчини мають потенціал використання як високоефективні багатофункціональні матеріали для освітлення в твердій фазі та застосування в температурних датчиках [146].

Дослідження люмінесцентних властивостей $\text{Ca}_9\text{MgK}(\text{PO}_4)_7$ співлегованого Eu^{2+} до Mn^{2+} , вказує на перспективи його використання для отримання випромінювання білого світла в світлодіодах на основі ультрафіолетових чіпів [147].

Таким чином, аналіз літературних даних щодо можливостей практичного використання кальцій фосфатів вітлокітового типу свідчить про широкі можливості розробки на їх основі матеріалів для ортопедії та створення ефективних люмінофорів. Однак, актуальним залишається пошук оптимальних умов формування кальцій фосфатів з певними функціональними характеристиками, що визначаються присутністю легуючих добавок. Для матеріалів медичного призначення важливим є наявність мікроелементів (натрій, калій, магній), що відіграють важливу роль у процесах у біологічному середовищі, а катіони цинку визначають антимікробні властивості. А результати встановлення можливостей легування кальцій фосфату дозованою кількістю іонів самарію в подальшому може бути використано при розробці ефективних люмінофорів.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

РОЗДІЛ 2

2.1. Вихідні речовини

В якості вихідних компонентів використовували наступні речовини: $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (“ч.д.а”), NaNO_3 (“ч.д.а”), KNO_3 (“ч.д.а”), $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ (“х.ч”), $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (“ч.д.а”), $\text{Mg}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (“ч.д.а”).

2.2 Методика експерименту

Під час проведення експериментальних робіт використовували фарфоровий посуд (тиглі, чашки) та скляні стакани, а також муфельну піч. Для контролю температури використано термопару хромель-алюмель. Градієнт температури у зоні де знаходилися зразки не перевищував $10\text{ }^\circ\text{C}$. Відхилення значення температури при ізотермічних умовах складало $\pm 3\text{ }^\circ\text{C}$ для температурного інтервалу $200\text{-}700\text{ }^\circ\text{C}$.

Синтез модифікованих кальцій фосфатів вітлокітового типу здійснювали методом осадження з водних розчинів та твердофазною взаємодією.

В умовах осадження досліджено особливості формування зразків загальних складів: $\text{Ca}_{10.5-x}\text{M}^{\text{I}}_x(\text{PO}_4)_7$ ($x = 0,2, 0,4, 0,6$ та $0,8$) ($\text{M}^{\text{I}} - \text{Na, K}$), $\text{Ca}_{10.5-x}\text{M}^{\text{II}}_x\text{Na}_{0.4}(\text{PO}_4)_7$ ($\text{M}^{\text{II}} - \text{Mg, Zn}$) та $\text{Ca}_{10.5-x}\text{Sm}_x(\text{PO}_4)_7$ ($x = 0,01, 0,05, 0,1$ та $0,5$). Згідно методики експерименту: для систем $\text{Ca}_{10.5-x}\text{M}^{\text{I}}_x(\text{PO}_4)_7$ розраховані кількості нітратів кальцію та лужних металів розчиняли в 25 мл дистильованої води і при інтенсивному перемішуванні на магнітній мішалці додавали 25 мл розчину, що містив гідрофосфат амонію. У випадку системи $\text{Ca}_{10.5-x}\text{M}^{\text{II}}_x\text{Na}_{0.4}(\text{PO}_4)_7$ ($\text{M}^{\text{II}} - \text{Mg, Zn}$) розчин гідрофосфату амонію вносили в стакан, що містив суміш нітратів кальцію, магнію (чи цинку) та натрію, а для системи $\text{Ca}_{10.5-x}\text{Sm}_x(\text{PO}_4)_7$ спочатку готували розчин нітратів кальцію і самарію, в який вносили розчин, що містив фосфатну компоненту. У всіх

випадках одержану гетерофазну систему перемішували протягом 30 хв, після чого переносили у фарфорову чашку для випарювання води на піщаній бані. Одержаний твердий порошок перетирали та відпалювали на полум'ї пальника до припинення інтенсивного виділення газоподібних продуктів білого кольору (розклад нітратів амонію). Після чого порошок кількісно переносили у фарфорові тиглі та нагрівали у муфельній печі до температури 500°C за 2 години. Після ізотермічного нагрівання протягом 2 годин, піч вимикали і тиглі залишали до повного її охолодження. Зразки ретельно перетирали та досліджували.

Синтез зразків складу $\text{Ca}_{10.5-x}\text{Zn}_x(\text{PO}_4)_7$ та $\text{Ca}_{10.5-x}\text{Mg}_x(\text{PO}_4)_7$ ($x = 0,2, 0,4, 0,8, 1,0$) також було здійснено методом твердофазної взаємодії: розраховані кількості вихідних компонентів (нітратів кальцію, цинку та гідрофосфау амонію) ретельно перетирали у агатовій ступці. Суміш ставили у порцелянових чашках та відпалювали на полум'ї пальника до припинення інтенсивного газовиділення, після чого суміш перетирали та переносили у фарфорові тиглі, які нагрівали у муфельній печі до температури 500°C за 2 години і витримували 2 години. Суміш охолоджували, перетирали та відбирали проби на дослідження ІЧ-спектроскопією. Після чого зразки нагрівали до 600°C за 2 години і витримували 2 години. Після їх охолодження, ретельно перетирали та аналізували з використанням методів порошкової рентгенографії та ІЧ спектроскопії.

Синтезовані зразки досліджували методом порошкової рентгенографії та ІЧ-спектроскопії.

1. Рентгенофазовий аналіз. Дифрактограми записано за допомогою автоматичного порошкового дифрактометра Shimadzu XRD-6000 у режимі відбиття від плоских зразків (Ni фільтроване $\text{CuK}\alpha$ випромінювання з $\lambda = 1,54178 \text{ \AA}$ або дуговий графітовий монохроматор на штанзі лічильника; метод 2θ безперервного сканування зі швидкістю $1 \text{ }^\circ/\text{хв.}$; у діапазоні кутів 2θ від $5,0$ до $70,0 \text{ }^\circ$).

2. ІЧ-спектри були записані на спектрометрі “PerkinElmer Spectrum BX” для зразків у таблетках з KBr у діапазоні частот 400–4000 cm^{-1} при кімнатній температурі.

3. Для вимірювання механічних властивостей синтезованого фосфату вітлокітового типу та композитів на його основі з альгінатом (міцності при одноосьовому стисненні), зразки готували у вигляді таблеток діаметром 5 мм і товщиною до 2.0 мм шляхом холодного пресування порошків у формах за допомогою гідравлічного преса (при ~ 100 МПа) Властивості синтезованих зразків під навантаженням вивчали за допомогою оригінального автоматизованого обладнання [148].

ОБГОВОРЕННЯ ОДЕРЖАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

РОЗДІЛ 3

3.1 Принципи катіонного гетеровалентного заміщення для фаз загального складу $\text{Ca}_{10.5-x}\text{M}^{\text{I}}_x(\text{PO}_4)_7$ ($x = 0,2, 0,4, 0,6$ та $0,8$) у системі $\text{Ca}^{2+}\text{-M}^+\text{-PO}_4^{3-}$ (M – Na, K)

Раніше дослідження взаємодії у водних розчинах системи $\text{Ca}^{2+}\text{-M}^+\text{-PO}_4^{3-}$ в умовах співосадження виявило формування фаз вітлокітового типу, що містять до 0,2 мас.% лужного металу [149]. Було показано, що використання натрій чи калій збагачених фосфатів, а саме орто-форм дозволяє одержувати фази з вищим вмістом лужного металу, ніж при використанні гідро- чи дигідрофосфатів. З метою оптимізації умов контрольованого легування кальцій фосфату вітлокітового типу необхідною кількістю мікроелементів натрію чи калію досліджено особливості формування фаз загального складу $\text{Ca}_{10.5-x}\text{M}^{\text{I}}_x(\text{PO}_4)_7$ ($x = 0,2, 0,4, 0,6$ та $0,8$) в умовах осадження з водного розчину у системі $\text{Ca}^{2+}\text{-M}^+\text{-PO}_4^{3-}$ (M – Na, K). Запропонований підхід використання нітратних форм лужних металів дозволяє прослідкувати вплив катіону лужного металу на формування кальцій фосфатів, а підхід випарювання гетерофазної системи – проаналізувати вплив заданих кількостей лужних металів на фазоформування.

За даними порошкової рентгенографії для зразків, синтезованих у системах $\text{Ca}^{2+}\text{-M}^+\text{-PO}_4^{3-}$ (M – Na, K) та відпалених при температурі 600°C , встановлено вплив природи катіону лужного металу на фазовий склад продуктів взаємодії (Рис. 3.1, Табл. 3.1).

Так, у натрійвмісній системі незалежно від вмісту натрію у вихідному розчині формується суміш однакового фазового складу: фосфати кальцію апатитового (PDF2 # 01-089-6495) та вітлокітового (PDF2 #01-086-1585) структурних типів (Рис. 3.1 б-г, Табл. 3.1). Однак, встановлено, що кількісне

співвідношення цих фаз залежить від кількості натрію у вихідному розчині. Так, у випадку системи зі співвідношенням $\text{Ca}^{2+} : \text{Na}^+ = 10,4:0,2$ у вихідному розчині, синтезований зразок складається на 40% мас з фази на основі гідроксиапатиту (ГАП).

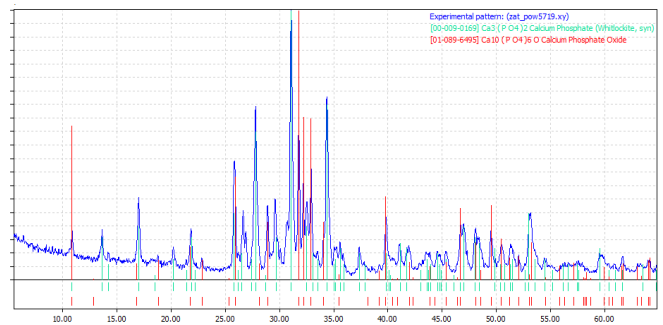
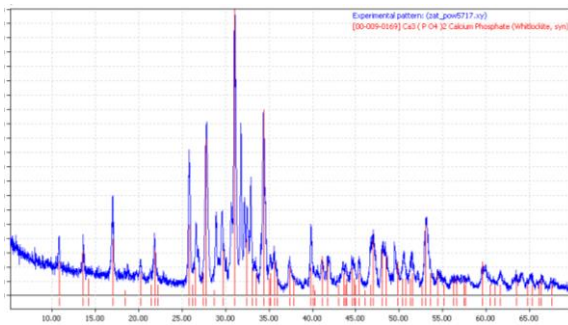
Таблиці 3.1.

Фазовий склад продуктів взаємодії, одержаних у водних розчинах систем $\text{Ca}^{2+}\text{-M}^+\text{-PO}_4^{3-}$ (M – Na, K) при кімнатній температурі

Вихідне співвідношення $\text{Ca}^{2+}:\text{M}^+:\text{PO}_4^{3-}$	Система	
	$\text{Ca}^{2+}\text{-Na}^+\text{-PO}_4^{3-}$	$\text{Ca}^{2+}\text{-K}^+\text{-PO}_4^{3-}$
10,4 : 0,2 : 7	$\beta\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2 + \text{ГАП}$	$\beta\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2 + \text{ГАП}$
10,3 : 0,4 : 7		
10,2 : 0,6 : 7		
10,1 : 0,8 : 7		$\beta\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$

а)

б)



в)

г)

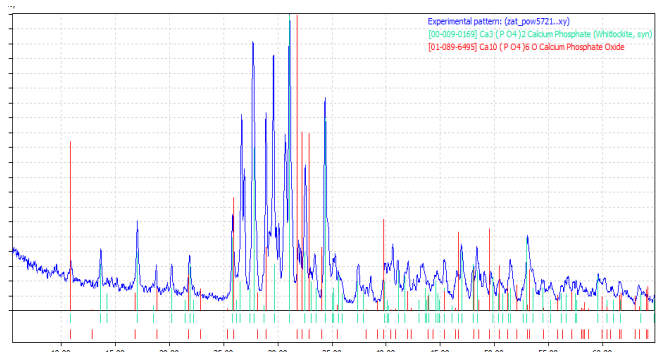
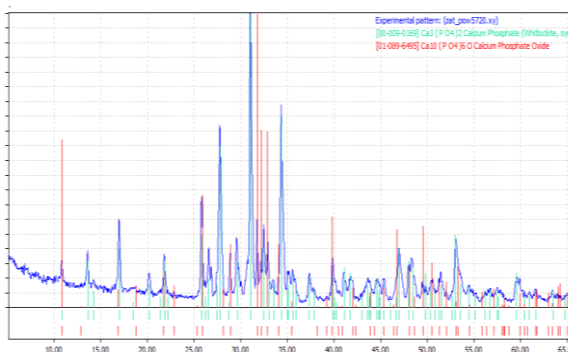


Рис. 3.1. Порошкові рентгенограми фосфатів, синтезованих у водних розчинах системи $\text{Ca}^{2+}\text{-Na}^+\text{-PO}_4^{3-}$, за значень мольних співвідношень $\text{Ca}^{2+} : \text{Na}^+ = 10,4 : 0,2$ (а), $10,3:0,4$ (б), $10,2:0,6$ (в) та $10,1:0,8$ (г) та нагрітих до 600°C .

А для зразку, синтезованого з розчину, що містив найбільше, серед досліджених систем, катіонів натрію (значення $\text{Ca}^{2+}:\text{Na}^+ = 10,1:0,8$) встановлено, що фаза на основі кальцій фосфату апатитового типу (PDF2 # 01-089-6495) є домішковою (менше 10%мас.) (Рис. 3.1г). Слід зазначити, що нагрівання даного зразку при температурі 950°C протягом 4 годин призводить до одержання монофазного кальцій фосфату вітлокітового типу (Рис. 3.2). Ці результати вказують, що при значному вмісті іонів натрію у вихідному розчині $\text{Ca}^{2+}:\text{Na}^+ = 10,1:0,8$ прослідковується його вплив на структурування каркасу вітлокітового типу, що значно пришвидшується при підвищенні температури.

Таким чином, для натрійвмісних систем встановлено, що часткова заміна кальцію на натрій призводить до формування кальцій дефіцитних гідроксоапатитів, які у випадку підвищення вмісту натрію трансформуються у фазу на основі $\beta\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$.

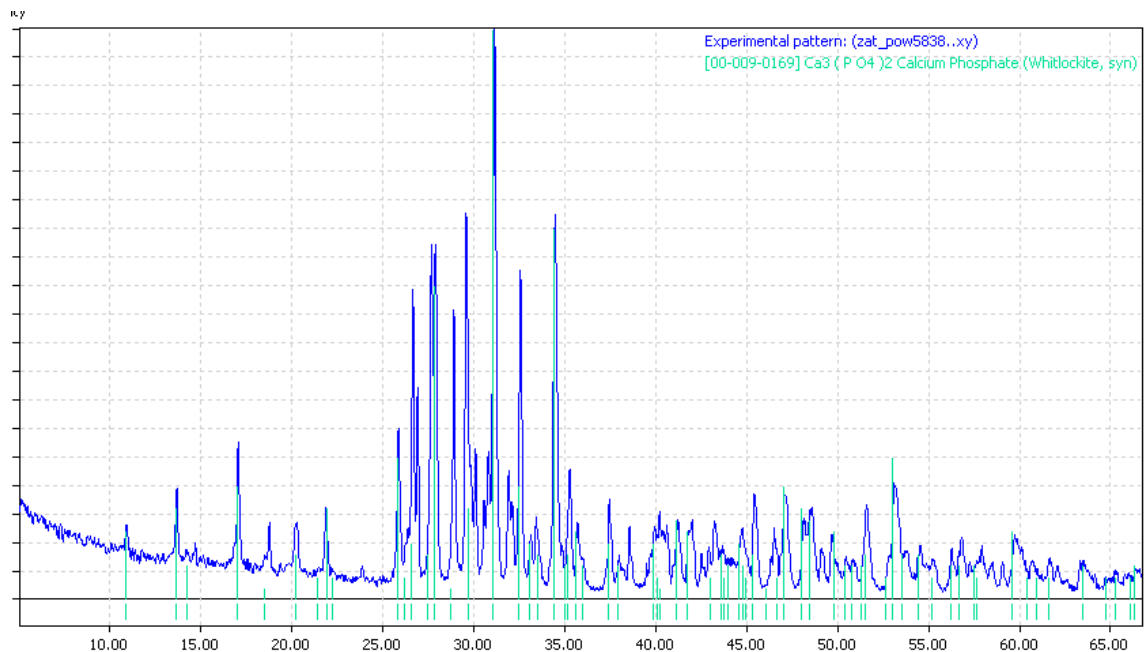


Рис. 3.2. Порошкова рентгенограма фосфату, синтезованого у системі $\text{Ca}^{2+}\text{-Na}^+\text{-PO}_4^{3-}$ при співвідношенні $\text{Ca}^{2+}:\text{M}^+ = 10,1 : 0,8$ та нагрітого при 950°C протягом 4 годин.

Дещо відмінними виявилися результати дослідження калійвмісних систем. При незначному вмісті калію у вихідному розчині (значення $\text{Ca}^{2+}:\text{K}^+$

= 10,4:0,2), одержано, як і у випадку натрійвмісних систем, суміш кристалічних фаз на основі кальцій фосфатів апатитового типу (PDF2 # 01-089-6495) та вітлокітового (PDF2 #01-086-1585) структурних типів (Табл. 3.1) у масовому співвідношенні 50:50 (Рис. 3.3а). При зростанні кількості катіонів калію у вихідному розчині до значень мольних співвідношень (значення $\text{Ca}^{2+}:\text{K}^+ = 10,3:0,4$ та $10,2 : 0,6$) спостерігається зменшення вмісту фази на основі кальцій фосфату апатитового типу до 30 та 10 %мас., відповідно (Рис. 3.3б-в). Лише у випадку розчинів, що містили найбільшу кількість (серед досліджених значень $\text{Ca}^{2+}:\text{K}^+ = 10,1:0,8$ вдалося синтезувати монофазний заміщений кальцій фосфат $\text{Ca}_{10,1}\text{K}_{0,8}(\text{PO}_4)_7$ вітлокітового типу (Рис. 3.3б-в).

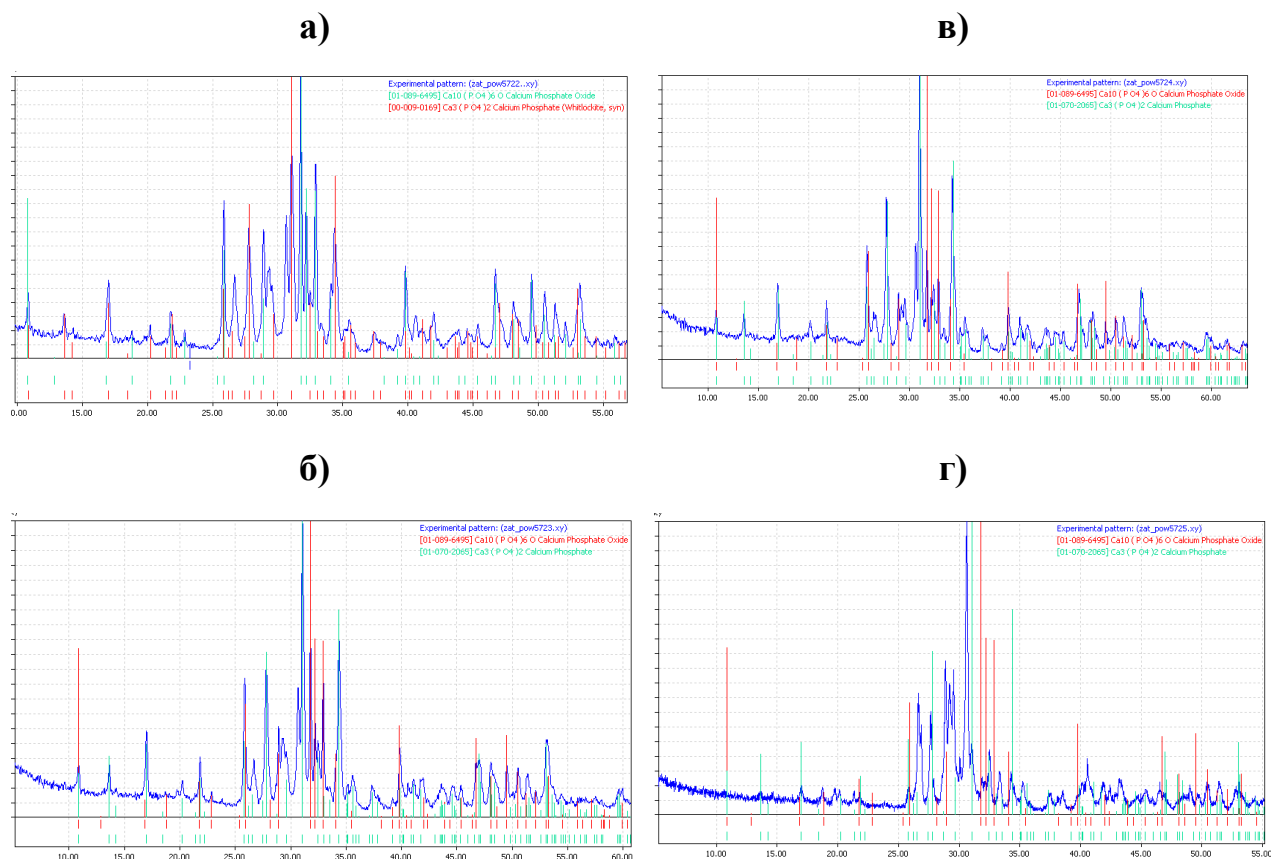


Рис. 3.3. Порошкові рентгенограми фосфатів, синтезованих у водних розчинах системи $\text{Ca}^{2+}\text{-K}^+\text{-PO}_4^{3-}$, за значень мольних співвідношень $\text{Ca}^{2+}:\text{K}^+ = 10,4 : 0,2$ (а), $10,3:0,4$ (б), $10,2:0,6$ (в) та $10,1:0,8$ (г) та нагрітих до 600°C .

Таким чином, суттєвіша різниця у розмірах між катіоном кальцію (1,0Å) та калію (1,32 Å) визначає можливість стабілізації структури вітлокітового типу лише при заміщенні кальцію до 8% мол.

ІЧ-спектри синтезованих фосфатів наведено на рисунку 3.4. Положення коливальних мод в частотній області 900-1200 cm^{-1} , що є суперпозицією симетричних та асиметричних коливань фосфатних тетраедрів та відповідні деформаційні коливання у діапазоні 400-700 cm^{-1} вказують на присутність ортофосфатного типу аніону у їх складі.

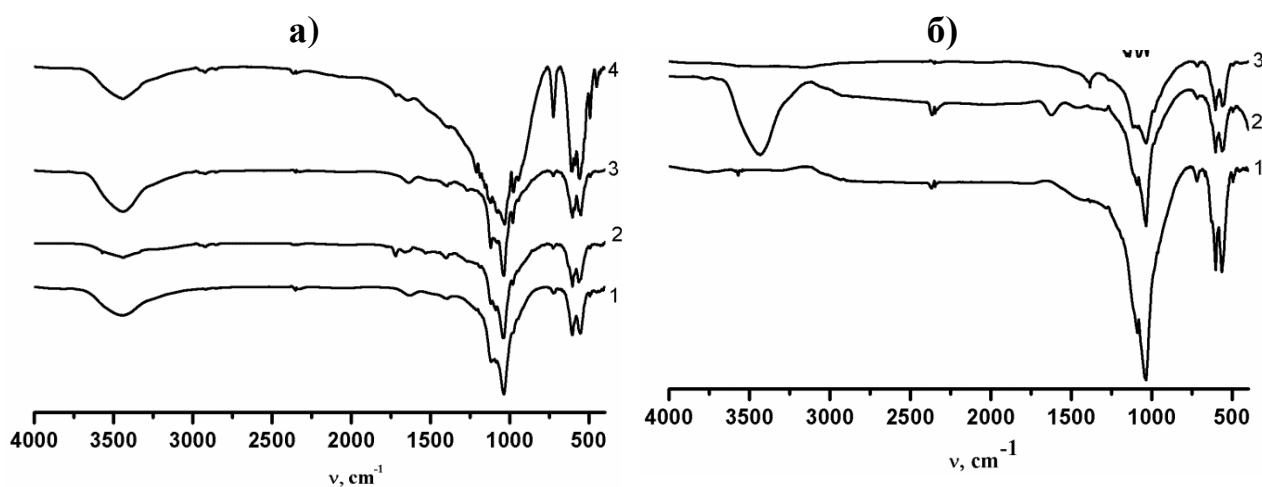


Рис. 3.4. ІЧ-спектри фосфатів, синтезованих у водних розчинах систем $\text{Ca}^{2+}\text{-M}^+\text{-PO}_4^{3-}$, (M – Na (а), К (б)) за значень мольних співвідношень $\text{Ca}^{2+}:\text{M}^+ = 10,4 : 0,2$ (крива 1), $10,3:0,4$ (крива 2), $10,2:0,6$ (крива 3) та $10,1:0,8$ (крива 4) та нагрітих до 600°C .

3.2 Взаємодія у водних розчинах систем Ca:M^{II}:P (M^{II} – Mg, Zn)

З метою дослідження особливостей формування модифікованих (іонами магнію чи цинку) кальцій фосфатів вітлокітового типу здійснено синтез зразків методом осадження з водних розчинів системи Ca:M^{II}:P (M^{II} – Mg, Zn) з подальшим упарюванням води та відпалом при 600 °C для інтеркаляції домішкових іонів в структуру вітлокітового типу. Співвідношення елементів для кінцевих складів розраховували наступними: Ca:M^{II}:P = 10,1:0,4:7 чи 9,7:0,8:7 та 9,5:1,0:7 чи 9,0:1,5:7. Модифікування кальцій фосфату іонами цинку здійснено для функціоналізації майбутнього матеріалу антимикробною активністю.

Встановлено, що фазовий склад одержаних продуктів взаємодії залежить від природи двовалентного металу та співвідношення елементів у вихідному розчині (табл. 3.2).

Таблиці 3.2.

Фазовий склад продуктів взаємодії, одержаних у водних розчинах систем Ca²⁺-M^{II}-PO₄³⁻ (M^{II} – Mg, Zn) та нагрітих при 600 °C

Вихідне співвідношення Ca ²⁺ :M ²⁺ :PO ₄ ³⁻	Система	
	Ca ²⁺ -Mg ²⁺ -PO ₄ ³⁻	Ca ²⁺ -Zn ²⁺ -PO ₄ ³⁻
10,1 : 0,4 : 7	β-Ca ₃ (PO ₄) ₂ + ГАП	β-Ca ₃ (PO ₄) ₂ << ГАП
9,7 : 0,8 : 7		
9,5 : 1,0 : 7	β-Ca ₃ (PO ₄) ₂	
9,0 : 1,5 : 7		

Для магнієвісних систем лише у випадку значного вмісту двовалентного металу у вихідному розчині (значення співвідношень Ca:M^{II}:P = 9,5:1,0:7 та 9,0:1,5:7) формуються монофазні модифіковані кальцій фосфати вітлокітового типу (Рис. 3.5). В даному випадку при гомовалентному заміщенні катіонів кальцію (1,0Å) меншим за розміром магнієм (0,72 Å) стабілізація вітлокітової структури є можливою при заміщенні більше

10%мол (Рис. 3.5в,г). При незначних ступенях заміщення кальцію магнієм у межах (4-8)%мол відбувається формування фаз на основі β - $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ та гідроксиапатиту, вміст останньої близько 20 %мас. (Рис. 3.5а,б).

Суттєво відмінними виявилися результати, одержані у водних розчинах, що містили йони цинку (Табл. 3.2). В даній системі у всіх випадках одержано суміші фаз, при чому збільшення кількості цинку від 4 до 8 мол% у вихідному розчині призводить до підвищення вмісту фази апатитового типу від 20 до 50 мас% (Рис. 3.6). Ці результати можуть вказувати на важливу роль катіонів цинку у формуванні фази апатитового типу в умовах осадження з водного розчину.

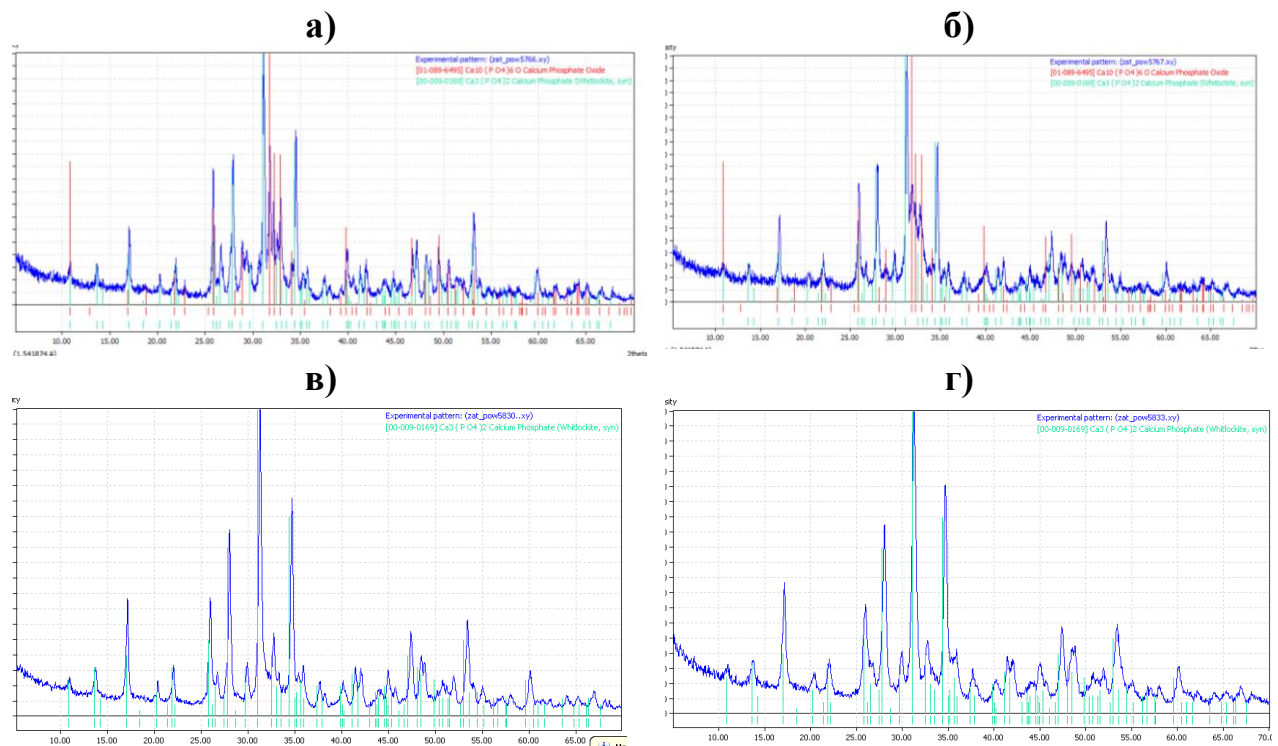


Рис. 3.5. Порошкові рентгенограми фосфатів, синтезованих у водних розчинах системи Ca^{2+} - Mg^{2+} - PO_4^{3-} , за значень мольних співвідношень: $\text{Ca}:\text{M}^{\text{II}}:\text{P} = 10,1:0,4:7$ (а), $9,7:0,8:7$ (б), $9,5:1,0:7$ (в) та $9,0:1,5:7$ (г) і нагрітих до 600°C .

В ІЧ-спектрах синтезованих магнієвмісних зразків (Рис. 3.7) коливальні моди в частотному діапазоні $950\text{-}1200\text{ cm}^{-1}$ засвідчують присутність у їх складі ортофосфатного типу аніону (суперпозиція симетричних та асиметричних коливань фосфатного тетраедра).

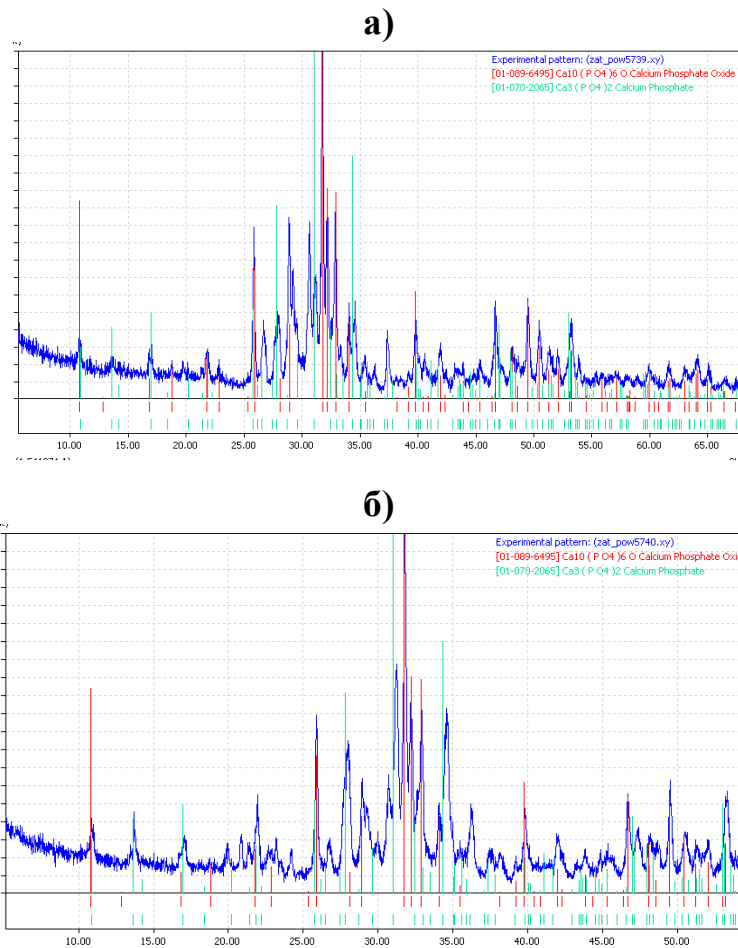


Рис. 3.6. Порошкові рентгенограми фосфатів, синтезованих у водних розчинах системи $\text{Ca}^{2+}\text{-Zn}^{2+}\text{-PO}_4^{3-}$, за значень мольних співвідношень Ca: $\text{Zn}^{2+}:\text{P} = 10,1:0,4:7$ (а) та $9,0:1,5:7$ (б) та нагрітих до 600°C .

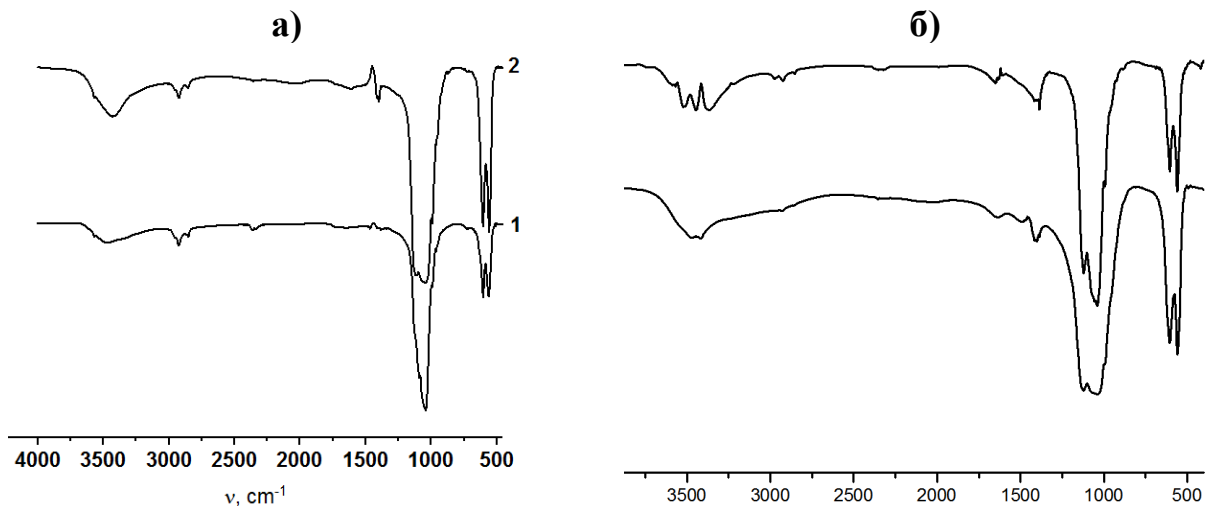


Рис. 3.7. ІЧ-спектри фосфатів, синтезованих у водних розчинах системи $\text{Ca}^{2+}\text{-Mg}^{2+}\text{-PO}_4^{3-}$, за значень мольних співвідношень: Ca: $\text{M}^{\text{II}}:\text{P}$ (а) – $10,1:0,4:7$ (крива 1), $9,7:0,8:7$ (крива 2); (б) – $9,5:1,0:7$ (крива 1) та $9,0:1,5:7$ (крива 2) і нагрітих до 600°C .

Синтез зразків загального складу $\text{Ca}_{10.5-x}\text{Zn}_x(\text{PO}_4)_7$ та $\text{Ca}_{10.5-x}\text{Mg}_x(\text{PO}_4)_7$ ($x = 0,2, 0,4, 0,8, 1,0$) також було здійснено методом твердофазної взаємодії без додавання води. В даному випадку розраховані кількості вихідних компонентів ретельно перетирали у агатовій ступці та відпалювали на полум'ї пальника до припинення виділення газу білого кольору. Після чого твердий залишок ретельно перетирали та у фарфорових тиглях нагрівали до 600°C за 2 години та витримували в ізотермічних умовах протягом 3 годин. Зразки ретельно перетирали та аналізували ІЧ-спектроскопією.

В ІЧ-спектрах коливальні моди в частотних діапазонах $680\text{-}720\text{ cm}^{-1}$ та $1400\text{-}1500\text{ cm}^{-1}$ вказують на присутність у їх складі сорбованої води та нітрат аніону (Рис. 3.8). З огляду на це зразки ретельно перетирали та нагрівали до 700°C за 2 години з ізотермічною витримкою впродовж 3 годин. Після їх охолодження до кімнатної температури, зразки ретельно перетирали та досліджували їх фазовий склад. В ІЧ-спектрах зменшення інтенсивності коливальних мод в частотних областях $680\text{-}720\text{ cm}^{-1}$ та $1400\text{-}1500\text{ cm}^{-1}$, що належать коливальним модам води та нітрат аніону вказує на вищий ступінь перебігу взаємодії (Рис. 3.9).

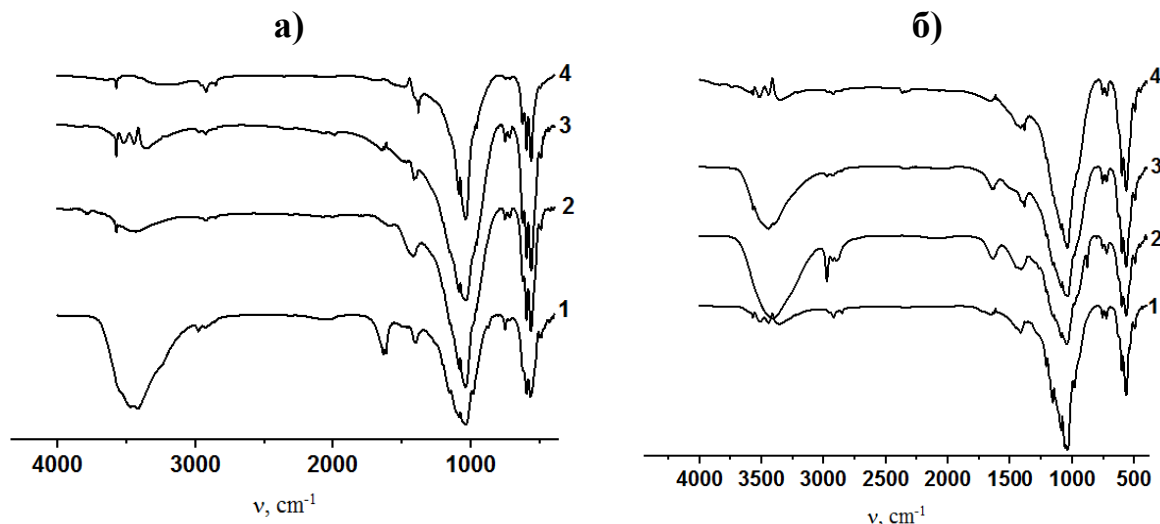


Рис. 3.8. ІЧ-спектри зразків, синтезованих в умовах твердофазної взаємодії для систем $\text{Ca}^{2+}\text{-M}^{2+}\text{-PO}_4^{3-}$ ($\text{M}^{2+} - \text{Mg}$ (а), Zn (б)), при мольних співвідношеннях: $\text{Ca}:\text{M}^{\text{II}}:\text{P} = 10,1:0,4:7$ (крива 1), $9,7:0,8:7$ (крива 2), $9,5:1,0:7$ (крива 3) та $9,0:1,5:7$ (крива 4), нагрітих до температури 600°C .

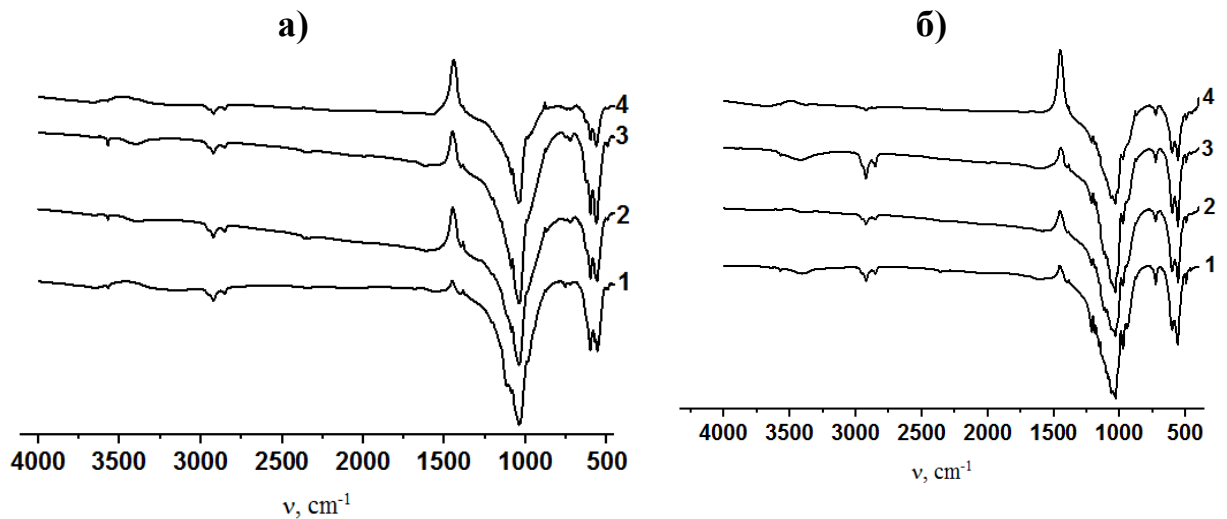


Рис. 3.9. ІЧ-спектри зразків, синтезованих в умовах твердофазної взаємодії для систем $\text{Ca}^{2+}\text{-M}^{2+}\text{-PO}_4^{3-}$ (M^{2+} – Mg (а), Zn (б)), при мольних співвідношеннях: $\text{Ca}:\text{M}^{\text{II}}:\text{P} = 10,1:0,4:7$ (крива 1), $9,7:0,8:7$ (крива 2), $9,5:1,0:7$ (крива 3) та $9,0:1,5:7$ (крива 4), нагрітих до температури 700°C .

За даними порошкової рентгенографії встановлено, що незалежно від природи двовалентного металу та його кількості у вихідному розчині формуються суміші ортофосфатів кальцію апатитового (PDF2 # 01-089-6495) та вітлокітового (PDF2 #01-086-1585) структурних типів (приклади рентгенограм зразків для $x = 0,4$ та $1,5$ наведено на Рис. 3.10). Особливістю наведених рентгенограм є вузькість спостережуваних рефлексів, що вказує на вищу кристалічність і більші розміри кристалітів синтезованих твердо фазним методом у порівнянні з відповідними зразками, одержаними при осадженні з водних розчинів. Це вказує на переваги методу осадження для одержання монофазних модифікованих кальцій фосфатів мікроелементами натрію, калію та магнію з нанорозмірами частинок. В той час, як метод твердо фазної взаємодії може бути використаний для синтезу керамік композитних матеріалів, що містять леговані фази апатитового та вітлокітового типів.

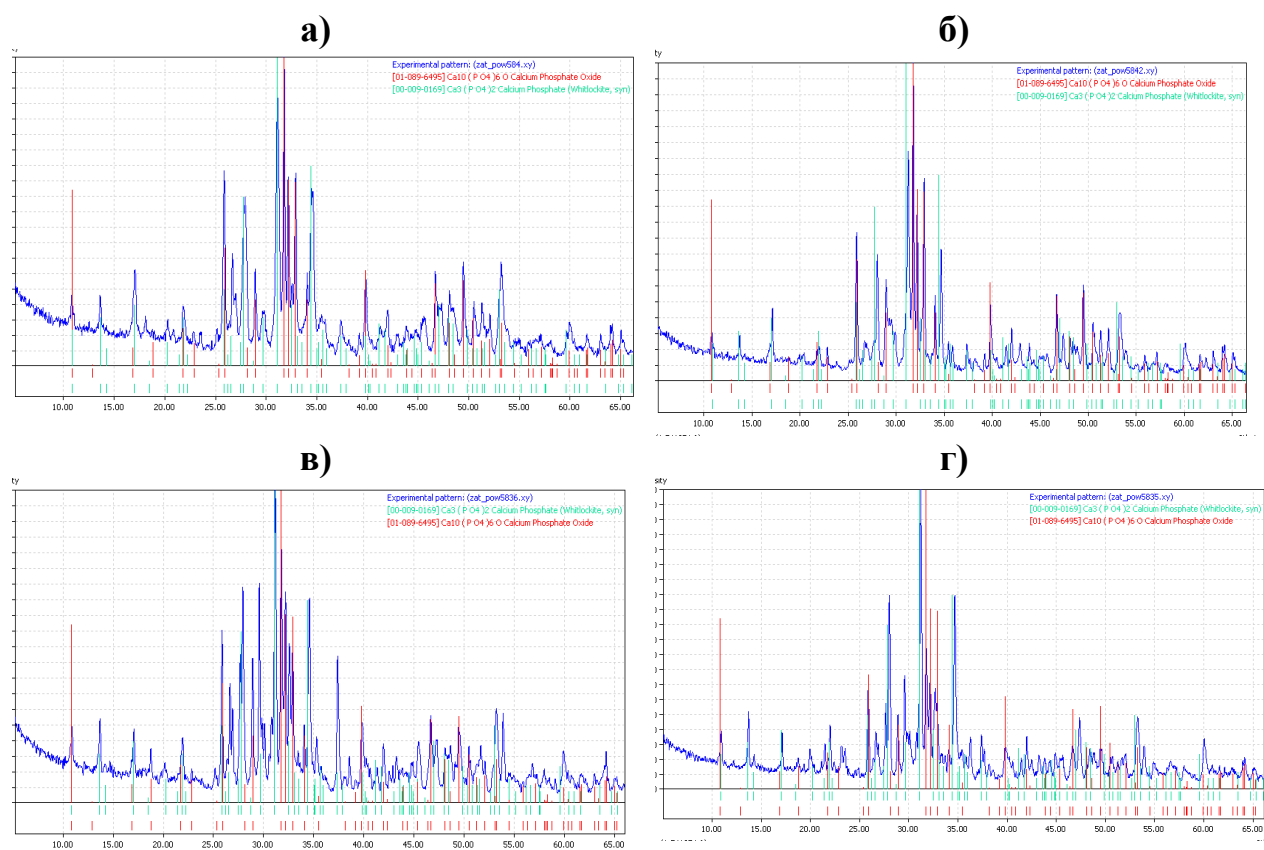


Рис. 3.10. Порошкові рентгенограми зразків, синтезованих в умовах твердофазної взаємодії для систем $\text{Ca}^{2+}\text{-M}^{2+}\text{-PO}_4^{3-}$ (M^{2+} – Mg (а-б), Zn (в-г)), при мольних співвідношеннях: $\text{Ca}:\text{M}^{\text{II}}:\text{P} = 10,1:0,4:7$ (а,в) та $9,0:1,5:7$ (б,г), нагрітих до температури 700°C .

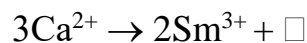
3.3 Особливості утворення фаз загального складу $\text{Ca}_{10.5-y}\text{Sm}_x(\text{PO}_4)_7$

($x = 0,01, 0,05, 0,1$ та $0,5$)

Значна кількість досліджень присвячена з'ясуванню умов та можливостей легування кальцій фосфату вітлокітового типу йонами рідкісноземельних елементів, вивченню їх люмінесцентних властивостей для розробки люмінофорів на їх основі [141-147].

В роботі також було досліджено можливості легування кальцій фосфату різними кількостями йонів самарію. Синтез зразків здійснено способом осадження з водного розчину системи $\text{Ca}^{2+}\text{-Sm}^{3+}\text{-PO}_4^{3-}$ з подальшим упарюванням води та нагріванням зразків до температури $600\text{ }^\circ\text{C}$ для структуроформування та інтеркаляції домішкових йонів у вакантні позиції.

В даному випадку передбачалося реалізацію часткового гетеровалентного заміщення катіонів кальцію йонами тривалентного самарію з утворенням вакансій (\square) у катіонній підгратці $\beta\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ згідно схеми:



і формування фаз загального складу $\text{Ca}_{10.5-y}\text{Sm}_x(\text{PO}_4)_7$ ($x = 0,01, 0,05, 0,1$ та $0,5$).

За даними порошкової рентгенографії встановлено, що фазовий склад одержаних продуктів осадження залежить від кількості внесеного самарію у вихідний розчин. Так, з систем, що містили меншу кількість самарію (значення $x < 0,1$) одержано суміші ортофосфатів кальцію на основі $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ (апатитовий тип PDF2#01-0896495) та $\beta\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ (вітлокітовий тип PDF2#00-009-0169) у масовому співвідношенні 2:1 (приклад рентгенограми зразку з $x = 0,05$ наведено на рисунку 3.11а), а при значенні $x = 0,1$ в результаті взаємодії формується суміш фаз на основі $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ (апатитовий тип PDF2#01-0896495) та фаза на основі $\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$ (PDF2#01-071-2123) (приклад рентгенограми зразку з $x = 0,5$ наведено на рисунку 3.11б). Слід відмітити, що в даному випадку йони самарію можуть легувати обидві матриці і, відповідно перебувати у різному локальному

оточенні, що буде мати безпосередній вплив на люмінесцентні властивості композитних матеріалів. Слід зазначити, що значний інтерес також привертає матриця пірофосфату кальцію, що легована йонами РЗЕ: $\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7:\text{Eu}^{2+}$, Y^{3+} ; $\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7:\text{Eu}^{2+}$, Mn^{2+} для розробки ефективних люмінофорів [150-152], а композит $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2\text{-Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$ характеризується високими каталітичними характеристиками в процесі ефективної та селективної трансформації метил лактату в акрилову кислоту [153].

Результати фазового аналізу узгоджуються з результатами ІЧ-спектроскопії (Рис. 3.12). Так, для зразків, з розрахованих складів $\text{Ca}_{10.5-y}\text{Sm}_x(\text{PO}_4)_7$ ($x = 0,01, 0,05, 0,1$ та $0,5$), синтезованих при $x < 0,1$ та є сумішшю ортофосфатів кальцію в спектрах спостерігаються смуги в частотних областях $1000\text{-}1200\text{cm}^{-1}$ (суперпозиція валентних коливань фосфатного тетраедра) та відповідні деформаційні коливання в діапазоні $450\text{-}650\text{cm}^{-1}$, що підтверджують присутність лише ортофосфатного типу аніону (Рис. 3.12а). У випадку зразків з ($x = 0,1$ та $0,5$) в суміші присутня фаза з конденсованим типом фосфатного аніону – P_2O_7 , що відповідно, у спектрі відображається наявністю смуг коливання зв'язку Р-О-Р у P_2O_7 -групі в частотній області $680\text{-}720\text{cm}^{-1}$ (Рис. 3.12б).

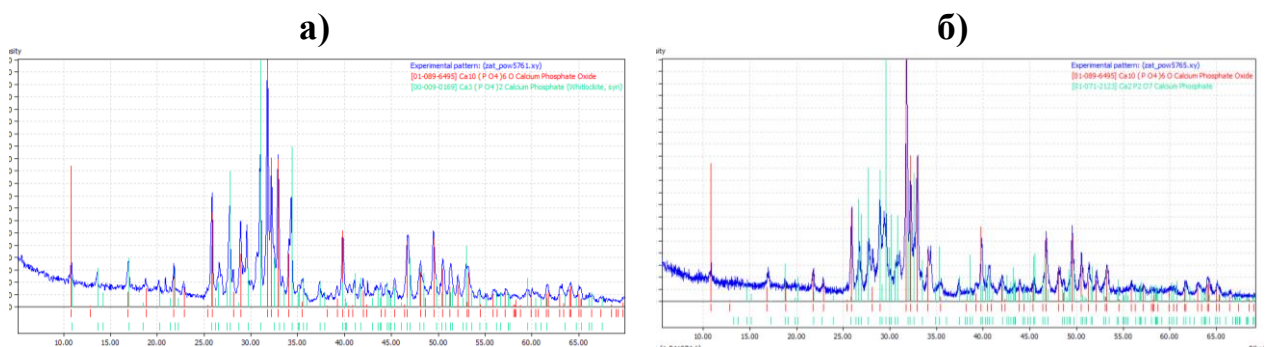


Рис. 3.11. Порошкові рентгенограми зразків, синтезованих в умовах осадження з водних розчинів системи $\text{Ca}^{2+}\text{-Sm}^{3+}\text{-PO}_4^{3-}$, за мольних співвідношень, що відповідають кінцевому складу $\text{Ca}_{10.5-y}\text{Sm}_x(\text{PO}_4)_7$ для $x = 0,05$ – (а) та $x = 0,5$ – (б).

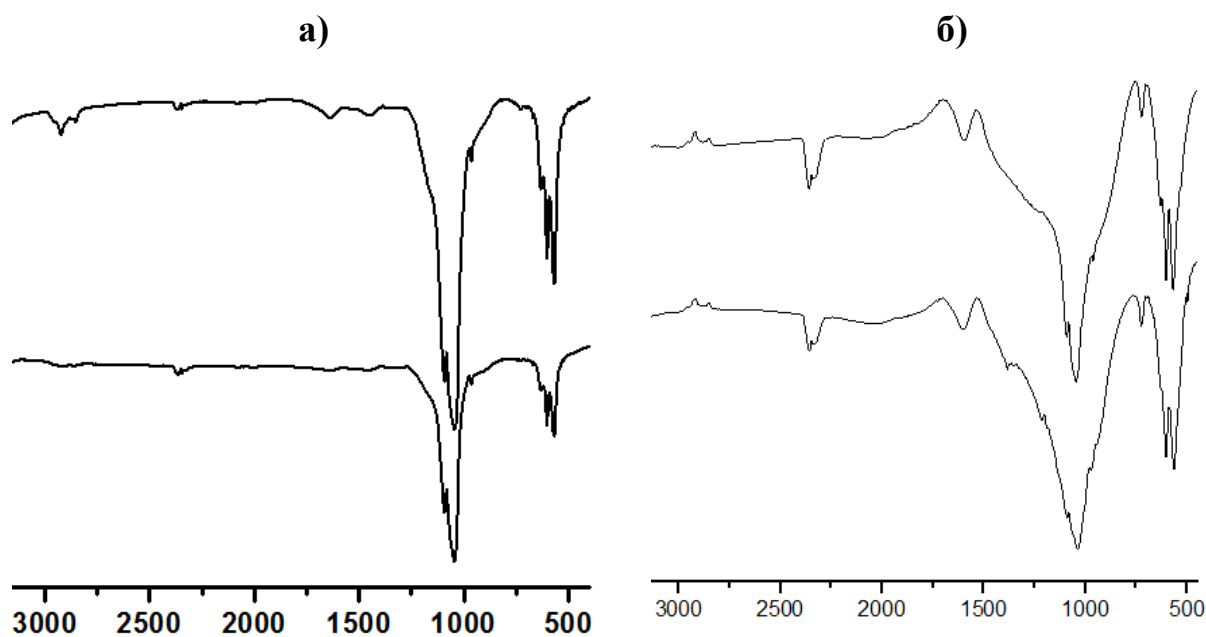


Рис. 3.12. ІЧ-спектри зразків, синтезованих в умовах осадження з водних розчинів системи $\text{Ca}^{2+}\text{-Sm}^{3+}\text{-PO}_4^{3-}$, за мольних співвідношень, що відповідають кінцевому складу $\text{Ca}_{10.5-y}\text{Sm}_x(\text{PO}_4)_7$ – (а) $x = 0,01$ (нижня крива) і $x = 0,05$ (верхня крива); (б) $x = 0,1$ (нижня крива) і $x = 0,5$ (верхня крива).

3.4. Розробка композитних матеріалів на основі кальцій фосфатів вітлокітового типу з альгінатом натрію їх характеристика та механічні властивості.

Синтезований натрійвмісний кальцій фосфат вітлокітового типу ($\text{Ca}_{10,1}\text{Na}_{0,8}(\text{PO}_4)_7$) був використаний для розробки гібридних композитних матеріалів з альгінатом натрію. Розробка таких гібридних неорганічно-органічних композицій дозволяє наблизити склад майбутнього матеріалу до відповідного для кісткової тканини, а також вплинути на його функціональні характеристики у тому числі і механічні властивості. Крім цього альгінат характеризується цілим спектром корисних властивостей, таких як біосумісність з кістковою тканиною, відсутність токсичності, здатність стимулювати регенеративні процеси під час загоювання ран, а також біодеградувати.

Альгінат натрію виробляють із червоних та бурих водоростей і широко використовують при виготовленні лікарських засобів. Солі альгінової кислоти є гарними ентеросорбентами, що зв'язують та виводять з організму важкі метали, а також прискорюють загоєння ран. Крім того, альгінова кислота та її солі знижують рівень холестерину в крові та він зареєстрований у харчовій промисловості як харчова добавка E 401.

Фосфат-альгінатні мікросфери одержували наступним чином. Попередньо синтезований Na-вмісний (1,7мас%) кальцій фосфат ($\text{Ca}_{10,1}\text{Na}_{0,8}(\text{PO}_4)_7$) вітлокітового типу та порошок натрій альгінату у масових співвідношеннях (Фосфат-Альгінат): 80-20 (зразок 1), 70-30 (зразок 2) та 50-50 (зразок 3), відповідно, ретельно перетирали в агатовій ступці та додавали 10-50 мл води. Фосфато-альгінатну суміш додавали краплями при перемішуванні у 0.1 М розчин $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$. Отримані мікросфери перемішували впродовж 20 хвилин, відфільтровували, промивали декілька разів дистильованою водою та висушували при температурі 80 °C. В результаті одержано сфери розмірами до 2 мм (Рис. 3.13).



Рис. 3.13. Фото фосфат-альгінатних сфер, що містять 20%мас. Альгінату, висушених при температурі 80 °С

ІЧ-спектри отриманих композитів містять коливання фосфатних груп PO_4 (асиметричні та симетричні валентні коливання) в кальцій фосфаті у діапазоні $1170\text{-}960\text{ см}^{-1}$ (ν_3) і $610\text{-}550\text{ см}^{-1}$ (ν_4) (Рис. 3.15). Смуга при 1420 см^{-1} відноситься до симетричних валентних коливань COO^- -групи альгінату натрію. Характеристичний пік альгінату також спостерігається при 1630 см^{-1} , який відноситься до асиметричного валентного коливання карбонільної групи ($\text{C}=\text{O}$) (Рис. 3.15).

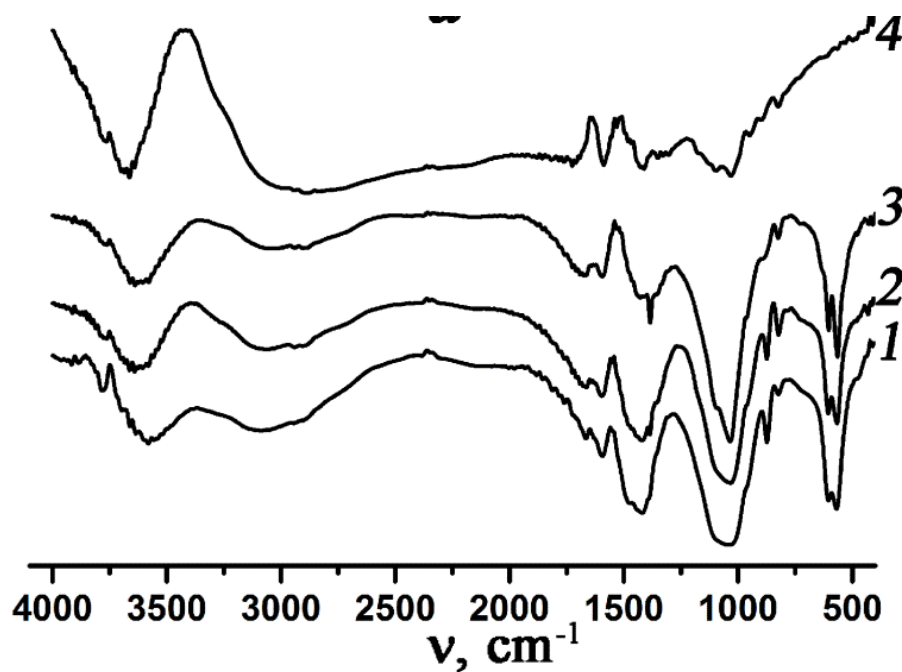


Рис. 3.15. ІЧ-спектри Фосфато-альгінатних композитів, що містять альгінат у кількостях (20 мас.% (крива 1), 30 мас.% (крива 2), 50 мас.% (крива 3) та чистого альгінату (крива 4).

В таблиці 3.3 та на рисунках 3.16 і 3.17 наведено результати дослідження міцності на стиск одержаного фосфату ($\text{Ca}_{10,1}\text{Na}_{0,8}(\text{PO}_4)_7$) та композитів на його основі з альгінатом.

Було встановлено, що всі досліджені зразки сплющувались при відносно високому стискаючому навантаженні ($\sim 273\text{-}370$ МПа), тобто руйнування зразків не спостерігалось. Після зняття навантаження зразки не відновлювались, це свідчить, що при стисненні зразків під навантаженням в $\sim 270\text{-}370$ МПа відбуваються значні пластичні деформації ($\epsilon_{\text{destr}} \sim 0,3\text{-}0,4$), які можуть призвести до пластичного руйнування.

Таблиця 3.3.

Характеристики міцності синтезованого фосфату $\text{Ca}_{10,1}\text{Na}_{0,8}(\text{PO}_4)_7$ та композитів на його основі з альгінатом.

Зразок	Альгінат, мас. %	Густина г/см ³	Максимальна відносна деформація, ϵ_{destr}	Міцність σ_c , МПа	Модуль Юнга E , МПа
$\text{Ca}_{10,1}\text{Na}_{0,8}(\text{PO}_4)_7$	-	2.14	0.055	137	463
1	20	1.84	0.31 (at 358 МПа)	358	558
2	30	1.91	0.23 (at 372 МПа)	372	387
3	50	1.79	0.42 (at 365 МПа)	365	427

Оцінка модуля Юнга (E) показала, що значення E коливається в межах 387-558 МПа залежно від складу дослідженого зразка. Так, додавання 20мас% альгінату до синтезованого фосфату $\text{Ca}_{10,1}\text{Na}_{0,8}(\text{PO}_4)_7$ призводить до підвищення на 20% значення модуля Юнга з 463 до 558 МПа, тоді як внесення 50мас% альгінату лише незначно впливає на дану характеристику (зменшує величину на 7%) (Табл. 3.3). Однак, слід відмітити, що при збільшенні вмісту альгінату у композиті до 50мас% підвищується значення максимальної відносної деформації, що є максимальним серед усіх досліджених зразків.

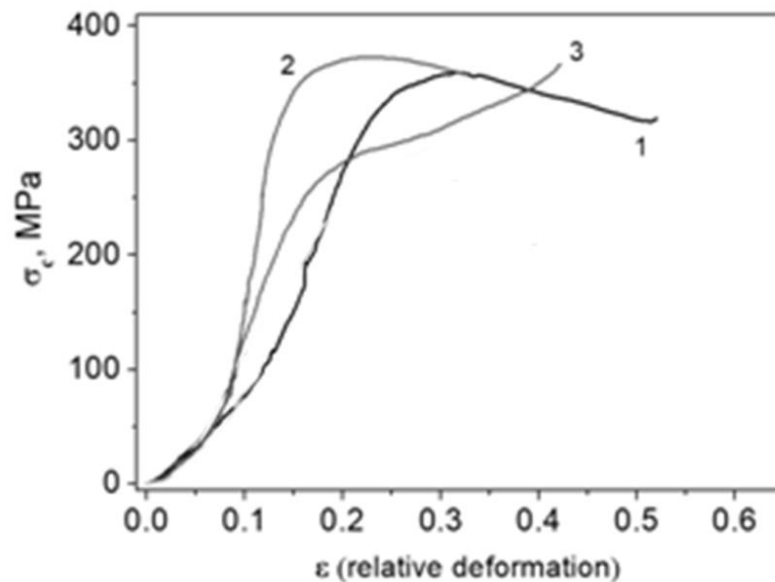


Рис. 3.16. Міцність σ_c виміряна при одноосьовому стиску для композитів, що містять 20 (крива 1), 30 (крива 2) та 50 (крива 3) мас% альгінату.

Діаграми деформації (залежність σ - ε) для одержаних композитних матеріалів були також виміряні при одноосьовому стисненні протягом трьох циклів стиснення до ~ 12 МПа (Рис. 3.17). З одержаних результатів видно, що додавання 30%мас альгінату до фосфату призводить до зміни механічних характеристик композитного матеріалу вже після першого циклу навантаження (Рис.3.17 – 2). У випадку зразків, що містили 20 та 50 мас.% альгінату ці характеристики практично не змінюються (Рис. 3.17 – 1 та 3).

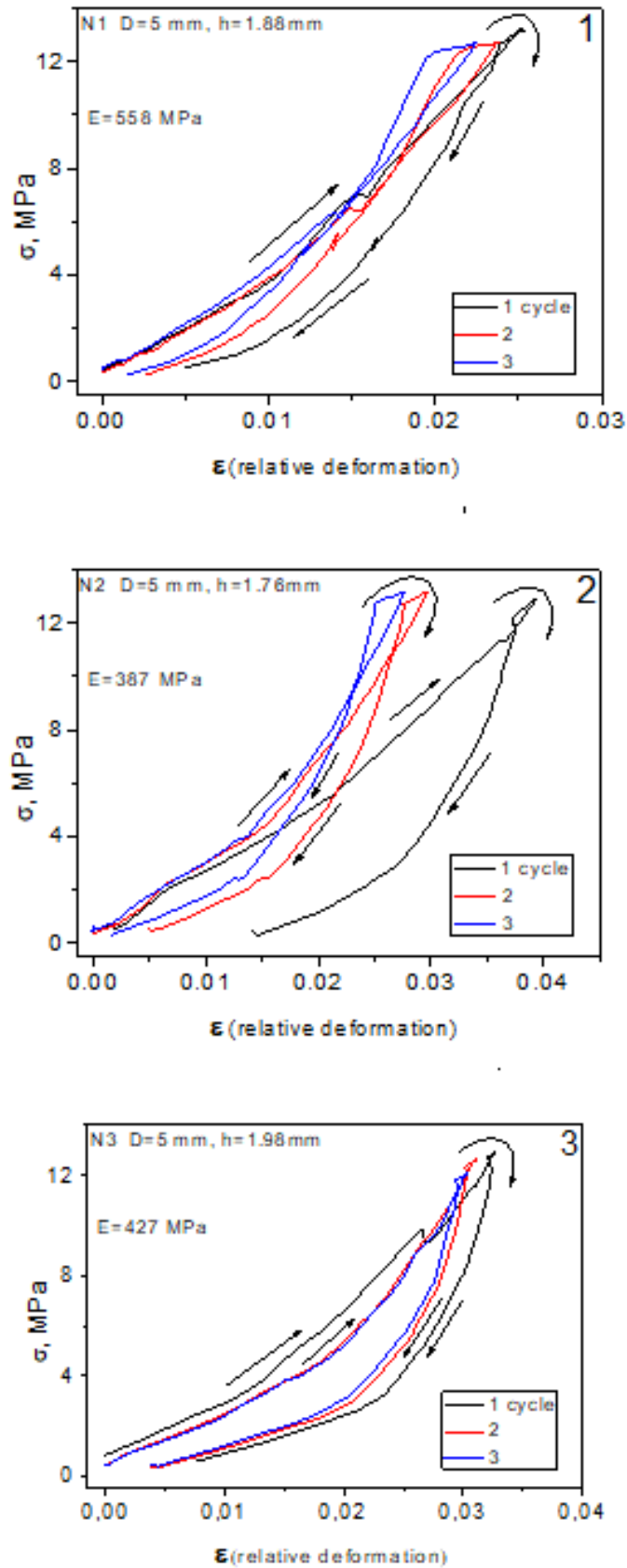


Рис. 3.17. Діаграми деформації («навантаження-зняття напруги») для синтезованих зразків.

ВИСНОВКИ

1. В результаті взаємодії у водних розчинах системи $\text{Ca}^{2+}\text{-M}^+\text{-PO}_4^{3-}$ (M – Na, K) в умовах осадження в розрахунку на склад $\text{Ca}_{10.5-y}\text{M}_x(\text{PO}_4)_7$ ($x = 0,2, 0,4, 0,6$ та $0,8$) та відпалом при 600°C в залежності від природи лужного металу та його кількості у вихідному розчині формуються різні фази:

- для Na одержано суміш фаз на основі $\beta\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ та апатиту, кількість останньої зменшується (до 10%мас.) при збільшенні вмісту лужного металу ($x = 0,8$) та повністю зникає домішка при відпалі при 950°C .
- для калію формування фази вітлокітового структурного типу $\text{Ca}_{10,1}\text{K}_{0,8}(\text{PO}_4)_7$ відбувається вже при температурі 600°C .

2. Аналіз результатів дослідження взаємодії у розчинах систем $\text{Ca}^{2+}\text{-M}^{\text{II}}\text{-PO}_4^{3-}$ (M^{II} – Mg, Zn) для мольних співвідношень компонентів, що відповідають складу $\text{Ca}_{10.5-y}\text{M}_x(\text{PO}_4)_7$ ($x = 0,4, 0,8, 1,0$ та $1,5$) виявив, що:

- стабілізація фази на основі $\beta\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ (вітлокітовий тип) реалізується при заміщенні більше 10%мол атомів Ca на Mg у структурі, а внесення меншої кількості Mg у вихідний розчин сприяє формуванню суміші фаз.
- при збільшенні кількості Zn від 4 до 8 мол% у вихідному розчині підвищується вміст фази апатитового типу від 20 до 50 мас%.

3. В результаті дослідження особливостей осадження фаз у системі $\text{Ca}^{2+}\text{-Sm}^{3+}\text{-PO}_4^{3-}$ для співвідношень $\text{Ca}_{10.5-y}\text{Sm}_x(\text{PO}_4)_7$ ($x = 0,01, 0,05, 0,1$ та $0,5$) встановлено, що при $x < 0,1$ формуються фосфати апатитового та вітлокітового типів у масовому співвідношенні 2:1, а при $x = 0,1$ – суміш фаз на основі $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ та $\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$. В подальшому дослідження люмінесцентних властивостей синтезованих композицій, легованих самарієм дозволить оцінити перспективи їх практичного використання.

4. На основі синтезованого фосфату $\text{Ca}_{10,1}\text{Na}_{0,8}(\text{PO}_4)_7$ створено композитні матеріали з альгінатом, дослідження механічних властивостей для яких виявило, що значення модуля Юнга (387-558 МПа) знаходиться в межах даних характеристик для кортикальної кістки. Одержані результати свідчать про перспективи розробки на їх основі матеріалів зі спеціальними механічними характеристиками.

Список використаної літератури

1. Hench L. L. Bonding mechanism at the interface of ceramic prosthetic materials. / L. L. Hench, R. J. Splinter, W.C. Allen, T.K. Greenlee // J. Biomed. Mater. Res. – 1971. – Т.2. – P. 117-141.
2. Izquierdo-Barba I. Fascinating properties of bioactive templated glasses: A new generation of nanostructured bioceramics / I. Izquierdo-Barba, M. Vallet Regi // Solid. State. Sci. – 2011. – V.13. – P.773-783.
3. Vallet-Regí M. Mesoporous materials for drug delivery / M. Vallet-Regí, F. Balas, D. Arcos // Angew. Chem. Int. Ed. – 2007. – V.46. – P. 48-58.
4. Hench L. L. Third Generation Biomaterials / L. L. Hench, J. M. Polak // Science. – 2002. – V.295(5557). – P. 1014-1017.
5. Dorozhkin S.V. Functionalized calcium orthophosphates (CaPO₄) and their biomedical applications / S. V. Dorozhkin // J. of Mater. Chem. – 2019. – 47.
6. Dickens B. Crystallographic studies of the role of Mg as a stabilizing impurity in β -Ca₃(PO₄)₂. The crystal structure of pure β -Ca₃(PO₄)₂ / B. Dickens, L. Schroeder, W. Brown // J Solid State Chem 1974. – 10:232–48.
7. Mathew M. The crystal structure of α -Ca₃(PO₄)₂ / M. Mathew, L.W. Schroeder, B. Dickens, W.E. Brown // Acta Crystallogr B Struct Crystallogr Cryst Chem – 1977. – 33:1325–33.
8. L. Yubao. Hydrolysis and phase transition of alphas-tricalcium phosphate / L. Yubao, Z. Xingdong, K. De Groot // Biomaterials. – 1997. – 18:737–41.
9. Horch H-H. Synthetic, pure-phase beta-tricalcium phosphate ceramic granules (Cerasorb®) for bone regeneration in the reconstructive surgery of the jaws / H-H. Horch, R. Sader, C. Pautke, A. Neff, H. Deppe, A. Kolk // IJOMS. – 2006. – 35:708–13.
10. Yamada S. Osteoclastic resorption of calcium phosphate ceramics with different hydroxyapatite/ β -tricalcium phosphate ratios / S. Yamada, D. Heymann, J.-M. Bouler, G. Daculsi // Biomaterials. – 1997. – 18:1037–41.
11. Yao CH. Biocompatibility and biodegradation of a bone composite containing tricalcium phosphate and genipin crosslinked gelatin / CH Yao, B-Sh.

- Liu, Sh-H. Hsu, Y-Sh. Chen, Ch-Ch. Tsai // *J Biomed Mater Res A.* – 2004. – 69:709–17.
12. Liu H. β -Tricalcium phosphate nanoparticles adhered carbon nanofibrous membrane for human osteoblasts cell culture / H. Liu, Q. Cai, P. Lian, Zh. Fang, Sh. Duan, X. Yanga, X. Deng, S. Ryuc // *MatL.* – 2010. – 64:725–8.
13. Kamitakahara M. Behavior of ceramic biomaterials derived from tricalcium phosphate in physiological condition / M. Kamitakahara, M. Ohtsuki, T. Miyazaki // *J Biomater Appl.* – 2008. – 23:197–212.
14. Bi L. Reconstruction of goat tibial defects using an injectable tricalcium phosphate/chitosan in combination with autologous platelet-rich plasma / L. Bi, W. Cheng, H. Fan, G. Pei // *Biomaterials.* – 2010. – 31:3201–11.
15. Luginbuehl V. Controlled release of tetracycline from biodegradable β tricalcium phosphate composites / V. Luginbuehl, K. Ruffieux, C. Hess, D. Reichardt, B. von Rechenberg, K. Nuss // *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* – 2010. – 92:341–52
16. Adcock C.T. Shock-transformation of whitlockite to merrillite and the implications for meteoritic phosphate / C.T. Adcock, O. Tschauner, E. M. Hausrath, A. Udry, S. N. Luo, Y. Cai, M. Ren, A. Lanzirotti, M. Newville, M. Kunz // *Nat. Commun.* – 2017. – 8. – P. 1–8.
17. Saleh A.T. Injectable magnesium-doped brushite cement for controlled drug release application / A.T. Saleh, L.S. Ling, R. Hussain // *J. Mater. Sci.* – 2016. – 51. – P. 7427–7439.
18. Magalhães, M.C.F. On the solubility of whitlockite, $\text{Ca}_9\text{Mg}(\text{HPO}_4)(\text{PO}_4)_6$, in aqueous solution at 298.15 K / M.C.F Magalhães, M.O.G. Costa // *Monatshefte fur Chemie.* – 2018. – 149. – P. 253–260.
19. Jeong J. Bioactive calcium phosphate materials and applications in bone regeneration / J. Jeong, J.H. Kim, J.H. Shim, N.S. Hwang, N.S.; C.Y. Heo // *Biomater. Res.* – 2019. – 23. – P. 1–11.

20. Craciunescu O. Magnesium substitution effect on porous scaffolds for bone repair / O. Craciunescu, C. Tardei, L. Moldovan, O. Zarnescu, // *Cent. Eur. J. Biol.* – 2011. – 6. – P. 301–311.
21. Sabine W. K. Crystal Structure of Synthetic Mg-Whitlockite, $\text{Ca}_{18}\text{Mg}_2\text{H}_2(\text{PO}_4)_{14}$ / W. K. Sabine // *Can. J. Chem.* – 1973. – 52. – P. 1155–1165.
22. Lazoryak B.I. Triple phosphates of calcium, sodium and trivalent elements with whitlockite-like structure / B. I. Lazoryak, T. V. Strunenkov, V. N. Golubev, E. A. Vovk, L.N. Ivanov // *Mater. Res. Bull.* – 1996. – 31. – P. 207–216.
23. Salma-Ancane K. Development of Mg-containing porous β -tricalcium phosphate scaffolds for bone repair / K. Salma-Ancane, L. Stipniece, A. Putnins, L. Berzina-Cimdina // *Ceram. Int.* – 2015. – 41. – P. 4996–5004.
24. O’Neill, E. The roles of ions on bone regeneration / E. O’Neill, G. Awale, L. Daneshmandi, O. Umerah, K.W.H. Lo // *Drug Discov. Today.* – 2018. – 23. – P. 879–890.
25. Muthiah Pillai N.S. Injectable Nano Whitlockite Incorporated Chitosan Hydrogel for Effective Hemostasis / N. S. Muthiah Pillai, K. Eswar, S. Amirthalingam, U. Mony, P. Kerala Varma, R. Jayakumar // *ACS Appl. Bio Mater.* – 2019. – 2. – P. 865–873.
26. Kannan S. Synthesis and characterization of magnesium substituted biphasic mixtures of controlled hydroxyapatite/ β -tricalcium phosphate ratios / S. Kannan, I.A.F. Lemos, J.H.G. Rocha, J.M.F. Ferreira // *J. Solid State Chem.* – 2005. – 178. – P. 3190–3196.
27. Jang H.L. Revisiting whitlockite, the second most abundant biomineral in bone: Nanocrystal synthesis in physiologically relevant conditions and biocompatibility evaluation / H.L. Jang, K. Jin, J. Lee, Y. Kim, S.H. Nahm, K.S. Hong, K.T. Nam // *ACS Nano.* – 2014. – 8. – P. 634–641.
28. Araújo, J.C. Maximum substitution of magnesium for calcium sites in Mg- β -TCP structure determined by X-ray powder diffraction with the Rietveld refinement / J. C. Araújo, M.S. Sader, E.L. Moreira, V.C.A. Moraes, R.Z. LeGeros, G.A. Soares // *Mater. Chem. Phys.* – 2009. – 118. – P. 337–340.

29. Cacciotti I. Mg-substituted hydroxyapatite nanopowders: Synthesis, thermal stability and sintering behaviour / I. Cacciotti, A. Bianco, M. Lombardi, L. Montanaro // *J. Eur. Ceram. Soc.* – 2009. – 29. – P. 2969–2978.
30. Stipniece L. The Study of Magnesium Substitution Effect on Physicochemical Properties of Hydroxyapatite / L. Stipniece, K. Salma-Ancane, D. Jakovlevs, N. Borodajenko, L. Berzina-Cimdina // *Mater. Sci. Appl. Chem.* – 2013. – 28. – P. 51.
31. Kim S.R. Synthesis of Si, Mg substituted hydroxyapatites and their sintering behaviors / S.R. Kim, J.H. Lee, Y.T. Kim, D.H. Riu, S.J. Jung, Y.J. Lee, S.C. Chung, Y.H. Kim // *Biomaterials.* – 2003. – 24. – P. 1389–1398.
32. Frasnelli M. Effect of Mg²⁺ doping on beta-alpha phase transition in tricalcium phosphate (TCP) bioceramics / M. Frasnelli, V. M. Sglavo // *Acta Biomater.* – 2016. – 33. – P. 283–289.
33. Li X. Solubility of Mg-containing β -tricalcium phosphate at 25 °C / X. Li, A. Ito, Y. Sogo, X. Wang, R.Z. LeGeros // *Acta Biomater.* – 2009. – 5. – P. 508–517.
34. Gomes S. Structural characterization and biological fluid interaction of sol-gel-derived Mg-substituted biphasic calcium phosphate ceramics / S. Gomes, G. Renaudin, E. Jallot, J.M. Nedelec // *ACS Appl. Mater. Interfaces.* – 2009. – 1. – P. 505–513.
35. Kannan S. Characterization, and mechanical performance of the Mg-stabilized β -Ca₃(PO₄)₂ prepared from Mg-substituted Ca-deficient apatite / S. Kannan, A.F. Lemos, J.H.G. Rocha, J.M.F. Ferreira // *J. Am. Ceram. Soc.* – 2006. – 89. – P. 2757–2761.
36. Diallo-Garcia S. Influence of magnesium substitution on the basic properties of hydroxyapatites / S. Diallo-Garcia, D. Laurencin, J.M. Krafft, S. Casale, M.E. Smith, H. Lauron-Pernot, G. Costentin // *J. Phys. Chem. C.* – 2011. – 115. – P. 24317–24327.

37. Ben Abdelkader S. Synthèse, caractérisation et thermochimie d'apatites calco-magnésiennes hydroxylées et fluorées / S. Ben Abdelkader, I. Khattech, C. Rey, M. Jemal // *Thermochim. Acta.* – 2001. – 376. – P. 25–36.
38. Li G.C. Hydrothermal Synthesis of Whitlockite. Wuji Cailiao Xuebao / G. C. Li, P. Wang, C.B. Liu // *Journal Inorg. Mater.* – 2017. – 32. – P. 1128–1132.
39. Jin Y.Z. Whitlockite Promotes Bone Healing in Rabbit Ilium Defect Model / Y. Z. Jin, G.B. Zheng, H.L. Jang, K.M. Lee, J.H. Lee // *J. Med. Biol. Eng.* – 2019. – 39. – P. 944–951.
40. Lin C.C. A rapid way to synthesize magnesium whitlockite microspheres for high efficiency removing heavy metals / C.C. Lin, Y. Wang, Y. Zhou, Y. Zeng // *Desalin. Water Treat.* – 2019. – 162. – P. 220–227.
41. Shah F.A. Micrometer-Sized Magnesium Whitlockite Crystals in Micropetrosis of Bisphosphonate-Exposed Human Alveolar Bone / F.A. Shah, B.E.J. Lee, J. Tedesco, C. Larsson Wexell, C. Persson, P. Thomsen, K. Grandfield, A. Palmquist // *Nano Lett.* – 2017. – 17, 6210–6216.
42. Batool S. Synthesis, Characterization and Process Optimization of Bone Whitlockite / S. Batool, U. Liaqat, Z. Hussain, M. Sohail // *Nanomater.* – 2020. – 10.
43. Dorozhkin S.V. Biphasic, triphasic and multiphasic calcium orthophosphates / S.V. Dorozhkin // *Acta Biomater.* – 2012. – 8:963–77.
44. Ellinger R.F. Histological assessment of periodontal osseous defects following implantation of hydroxyapatite and biphasic calcium phosphate ceramics: a case report / R.F. Ellinger, E. Nery, K. Lynch // *Int J Periodontics Restorative Dent.* – 1986. – 6:22.
45. Daculsi G. Biphasic calcium phosphate concept applied to artificial bone, implant coating and injectable bone substitute / G. Daculsi // *Biomaterials.* – 1998. – 19:1473–8.
46. Lobo S.E. Biphasic calcium phosphate ceramics for bone regeneration and tissue engineering applications / S.E. Lobo, T. Livingston Arinze // *Materials.* – 2010. – 3:815–26.

47. Daculsi G. 20 years of biphasic calcium phosphate bioceramics development and applications / G. Daculsi, S. Baroth, R. LeGeros // *Advances in Bioceramics and Porous Ceramics II*. – 2010. – p. 45–58.
48. Arinze TL. A comparative study of biphasic calcium phosphate ceramics for human mesenchymal stem-cell-induced bone formation / T.L. Arinze, T. Tran, J. Mcalary, G. Daculsi // *Biomaterials*. – 2005. – 26:3631–8.
49. Amirian J. Bone formation of a porous gelatin-pectin-biphasic calcium phosphate composite in presence of BMP-2 and VEGF / J. Amirian, N. Thuy, B. Linh, Y.K. Min, B-T. Lee // *Int J Biol Macromol*. – 2015. – 76. – P. 10–24.
50. He F. Comparative study on in vivo response of porous calcium carbonate composite ceramic and biphasic calcium phosphate ceramic / F. He, W. Ren, X. Tian, W. Liu, S. Wu, X. Chen // *Mater Sci Eng C*. – 2016. – 64:117–23.
51. Ramay HR, Zhang M. Biphasic calcium phosphate nanocomposite porous scaffolds for load-bearing bone tissue engineering / H.R. Ramay, M. Zhang // *Biomaterials*. – 2004. – 25:5171–80.
52. Li X. Solubility of Mg-containing β -tricalcium phosphate at 25 °C / X. Li, A. Ito, Y. Sogo, X. Wang, R.Z. LeGeros // *Acta Biomater*. – 2009. – V. 5, Is. 1. – P. 508–517.
53. Jang H.L. In vitro and in vivo evaluation of Whitlockite biocompatibility: comparative study with hydroxyapatite and β -Tricalcium phosphate / H.L. Jang, G. B. Zheng, J. Park, H.D. Kim, H-R. Baek, H.K. Lee, K. Lee, H. N. Han, Ch-K. Lee, N.S. Hwang, J.H. Lee, K.T. Nam // *Advanced healthcare materials*. – 2016. – 5:128–36.
54. Kim HD. Biomimetic whitlockite inorganic nanoparticles-mediated in situ remodeling and rapid bone regeneration / H.D. Kim, H.L. Jang, H.-Y. Ahn, H.K. Lee, J. Park, E.-S. Lee, E.A. Lee, Y.-H. Jeong, D-G. Kim, K.T. Nam, N.S. Hwang // *Biomaterials*. – 2017. – 112. – P. 31–43.
55. Kim HK. Comprehensive study on the roles of released ions from biodegradable mg–5 wt% ca–1 wt% Zn alloy in bone regeneration / H.K. Kim, H.-

- S. Han, K.-S. Lee, D.-H. Lee, J. W. Lee, H. Jeon, S.-Y. Cho, H.-J. Roh, Y-Ch. Kim, H-K. Seok // *J Tissue Eng Regen Med.* – 2017. – 11:2710–24.
56. Kondo A. Y Bone formation and resorption of highly purified beta-tricalcium phosphate in the rat femoral condyle / A. Kondo, A. Ogose, K. Tokunaga, T. Ito, K. Arai, N. Kudo // *Biomaterials.* – 2005. – 26:5600-8.
57. Shiratori K. Bone formation in beta-tricalcium phosphate filled bone defects of the rat femur: morphometric analysis and expression of bone related protein mRNA / K. Shiratori, K. Matsuzaka, Y. Koike, S. Murakami, M. Shimono // *Biomed Res.* – 2005. – 26:51-9.
58. Bunzli J. C. G. Lanthanide Luminescent Bioprobes (LLBs) / J. C. G. Bunzli // *Chem. Lett.* – 2009. – V.38. – P. 104–109.
59. Bunzli J. C. G. Lanthanide Luminescent Bioprobes (LLBs) / J. C. G. Bunzli // *Chem. Rev.* – 2010. – V.110. – P. 729–2755.
60. Ternane R. Introduction of boron in hydroxyapatite: synthesis and structural Characterization / R. Ternane, M.Th. Cohen-Adad, G. Panczer, C. Goutaudier, N. Kbir-Ariguib, M. Trabelsi-Ayed , P. Florian , D. Massiot // *Journal of Alloys and Compounds.* – 2002. – V.333. – P. 62–71.
61. Nezafati N. Biological response of a recently developed nanocomposite based on calcium phosphate cement and sol–gel derived bioactive glass fibers as substitution of bone tissues / N. Nezafati, F. Moztarzadeh, S. Hesaraki, Z. Moztarzadeh, M. Mozafari // *V.39.* – 2013. – P. 289–297.
62. Безруков В.М. Гидроксиапатит как субстрат для костной пластики: теоретические и практические аспекты проблемы / В. М. Безруков, А. С. Григорьян // *Стоматология.* – 1996. – Т.75, №5. – С. 7-12.
63. Onda A. Hydrothermal synthesis of vanadate/phosphate hydroxyapatite solid solution / A. Onda, S. Ogo, K. Kajiyoshi, K. Yanagisawa // *Mater. Lett.* – 2008. – V.62. – P. 1406–1409.
64. Ternanea R. Synthesis and characterization of new oxyborapatite. Investigation of the ternary system $\text{CaO-P}_2\text{O}_5\text{-B}_2\text{O}_3$ / R. Ternanea, M. Th. Cohen-

- Adad, G. Boulon, P. Florian, D. Massiot, M. Trabelsi-Ayedi, N. Kbir-Arigui // *Solid State Ionics*. – 2003. – V.160. – P. 183– 195.
65. Masanobu K. Carbonate-containing hydroxyapatite synthesized by the hydrothermal treatment of different calcium carbonates in a phosphate-containing solution / K. Masanobu, N. Takuya, Y. Taishi, I. Koji // *Journal of Asian Ceramic Societies*. – 2015.
66. Prashanth W. Synthesis and Crystal Structure of a Novel Layered $\text{CaCo}(\text{H}_2\text{O})[\text{BP}_2\text{O}_8(\text{OH})]\cdot\text{H}_2\text{O}$ / W. Prashanth, Menezes, S. Hoffmann, Y. Prots, R. Kniep // *Z. Anorg. Allg. Chem.* – 2009. – V. 635. – P. 614-617.
67. Кочергин В.П. Защита металлов от коррозии в ионных расплавах и растворах электролитов / Екатеринбург, изд-во УрГУ. – 1991. – С. 309.
68. Tas C. Molten Salt Synthesis of Calcium Hydroxyapatite Whiskers / *Journal of American Ceramic Society*. – 2001. – V.84. – P. 295-300.
69. Тарасенко С.О. Синтез у сольових розтопах та властивості апатитів складу $(\text{M},\text{M}')_{10}(\text{PO}_4)_6\text{X}_2$, (M – Ca, Sr, Ba, Pb; M' – Eu, Cu; X – OH, F) / Автореф. дис. канд. хім. наук: Одесса. – 2010. – С.20.
70. Yashima M. Crystal structure analysis of β -tricalcium phosphate $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ by neutron powder diffraction / M. Yashima, A. Sakai, T. Kamiyama, A. Hoshikawa // *J. Solid State Chem.* – 2003. – V.175. – P. 272–277.
71. Lakhkar N.J. Bone formation controlled by biologically relevant inorganic ions: role and controlled delivery from phosphate-based glasses / N.J. Lakhkar, I-H. Lee, H.-W. Kim, V. Salih, I.B. Wall, J.C. Knowles // *Adv. Drug Deliv. Rev.* – 2013. – 65. – P. 405-420.
72. Castiglioni S. Magnesium and osteoporosis: current state of knowledge and future research directions / S. Castiglioni, A. Cazzaniga, W. Albisetti, J.A.M. Maier // *Nutrients*. – 2013. – 5. – P. 3022-3033.
73. Rude R.K. Skeletal and hormonal effects of magnesium deficiency / R.K. Rude, F.R. Singer, H.E. Gruber // *J. Am. Coll. Nutr.* – 2009. – 28. – P. 131-141.
74. Yoshizawa S. Magnesium ion stimulation of bone marrow stromal cells enhances osteogenic activity, simulating the effect of magnesium alloy degradation

- / S. Yoshizawa, A. Brown, A. Barchowsky, Ch. Sfeir // *Acta Biomater.* – 2014. – 10. – P. 2834-2842.
75. Kim H.K. Comprehensive study on the roles of released ions from biodegradable Mg-5 wt-% Ca-1 wt-% Zn alloy in bone regeneration / H.K. Kim, H.-S. Han, K.-S. Lee, D.-H. Lee, J.W. Lee, H. Jeon, S.-Y. Cho, H.-J. Roh, Y.-C. Kim, H.-K. Seok // *J. Tiss. Eng. Regen. Med.* – 2016.
76. Galli S. Local release of magnesium from mesoporous TiO₂ coatings stimulates the peri-implant expression of osteogenic markers and improves osteoconductivity in vivo / S. Galli, Y. Naito, J. Karlsson // *Acta Biomater.* – 2014. – 10. – P. 5193-5201.
77. Wang G. Magnesium ion implantation in a micro/nanostructured titanium surface promotes its bioactivity and osteogenic differentiation function / G. Wang, J. Li, W. Zhang, L. Xu, H. Pan, J. Wen, Q. Wu, W. She, T. Jiao, X. Liu, X. Jiang // *Int. J. Nanomedicine.* – 2014. – 9. – P. 2387.
78. Tao Z-S. A comparative study of zinc, magnesium, strontium-incorporated hydroxyapatite-coated titanium implants for osseointegration of osteopenic rats. *Mater. Sci. Eng.* – 2016. – C 62. – P. 226-232.
79. Landi E. Biomimetic Mg-substituted hydroxyapatite: from synthesis to in vivo behaviour / E. Landi, G. Logroscino, L. Proietti, A. Tampieri, M. Sandri, S. Sprio // *J Mater Sci Mater Med.* – 2008. – 19. – P. 239-47.
80. Rude R.K. Magnesium deficiency and osteoporosis: animal and human observations / R.K. Rude, H.E. Gruber // *J Nutr Biochem.* – 2004. – 15. – P. 710-6.
81. Wolf F.I. Chemistry and biochemistry of magnesium / F.I. Wolf, A. Cittadini // *Mol Aspects Med.* – 2003. – 24. – P. 3-9.
82. Sader M.S. Human osteoblasts adhesion and proliferation on magnesium-substituted tricalcium phosphate dense tablets / M.S. Sader, R.Z. Legeros, G.A. Soares // *J Mater Sci Mater Med.* – 2009. – 20. – P. 521-7.
83. Tavares D.S. Synthesis and cytotoxicity evaluation of granular magnesium substituted β -tricalcium phosphate / D.S. Tavares, dos Santos, L.O. Castro, G.D.A.

- Soares, G.G. Alves, J.M. Granjeiro // *J. Appl. Oral Sci.* – 2013. – vol21, n.1. – P. 37-42.
84. Qi Ch. Porous microspheres of magnesium whitlockite and amorphous calcium magnesium phosphate: microwave-assisted rapid synthesis using creatine phosphate, and application in drug delivery / Ch. Qi, Y-J. Zhu, F. Chen, J. Wu // *J. Mater. Chem. B.* – 2015. – 3. – P. 7775-7786.
85. Salma-Ancanea K. Development of Mg-containing porous β -tricalcium phosphate scaffolds for bone repair / K. Salma-Ancanea, L. Stipniecea, A. Putninsb, L. Berzina-Cimdina // *Ceramics International.* – 2015. – V.41, Is.3, P. 4996-5004.
86. Kannan S. Characterization and Mechanical Performance of the Mg-Stabilized β - $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ Prepared from Mg-Substituted Ca-Deficient Apatite / S. Kannan, A. F. Lemos, J. H. G. Rocha, J.M. F. Ferreiraw J. // *Am. Ceram. Soc.* – 2006. – 89[9]. – P. 2757–2761.
87. Mouriño V. Bone tissue engineering therapeutics: controlled drug delivery in three-dimensional scaffolds / V. Mouriño, AR. Boccaccini // *J R Soc Interface.* – 2009. – rsif20090379.
88. Chasapis C.T. Zinc and human health: an update / C. T. Chasapis, A. C. Loutsidou, C. A. Spiliopoulou, M. E. Stefanidou // *Arch. Toxicol.* – 2012 – 86. – P. 521–534.
89. Prasad A.S. Discovery of human zinc deficiency: its impact on human health and disease / A.S. Parasad // *Adv. Nutr.* – 2013. – 4. – P. 176–190.
90. Prasad A.S. Zinc is an antioxidant and anti-inflammatory agent: its role in human health / A.S. Prasad // *Front. Nutr.* – 2014. – 1.
91. Kwun, I-S. Zinc deficiency suppresses matrix mineralization and retards osteogenesis transiently with catch-up possibly through Runx 2 modulation / I-S. Kwun, Y-E. Cho, R-A. R. Lomeda, H-I. Shin, J-Y. Choi, Y-H. Kang, J. H. Beattie // *Bone.* – 2010. – 46. – P. 732–741.

92. Yamaguchi M. Zinc stimulates osteoblastogenesis and suppresses osteoclastogenesis by antagonizing NF- κ B activation / M. Yamaguchi, M. N. Weitzmann // *Mol. Cell. Biochem.* – 2011. – 355. – 179.
93. Yamada Y. Inhibitory effect of Zn²⁺ in zinc-containing β -tricalcium phosphate on resorbing activity of mature osteoclasts / Y. Yamada, A. Ito, H. Kojima, M. Sakane, Sh. Miyakawa, T. Uemura, R. Z. LeGeros // *J. Biomed. Mater. Res. Part A.* – 2008. – 84. – P. 344–352.
94. Lemire J.A. Antimicrobial activity of metals: mechanisms, molecular targets and applications / J.A. Lemire, J.J. Harrison, R.J. Turner // *Nat. Rev. Microbiol.* – 2013. – 11. – P. 371– 384.
95. Thian E. Zinc-substituted hydroxyapatite: a biomaterial with enhanced bioactivity and antibacterial properties / E.S. Thian, T. Konishi, Y. Kawanobe, P.N. Lim, C. Choong, B. Ho, M. Aizawa // *J. Mater. Sci. Mater. Med.* – 2013. – 24. – P. 437–445.
96. Huo K. Osteogenic activity and antibacterial effects on titanium surfaces modified with Zn-incorporated nanotube arrays / K. Huo, X. Zhang, H. Wang, Lingzhou Zhao, Xuanyong Liu, Paul K Chu // *Biomaterials.* – 2013. – 34. – P. 3467–3478.
97. Hu H. Antibacterial activity and increased bone marrow stem cell functions of Zn-incorporated TiO₂ coatings on titanium / H. Hu, W. Zhang, Y. Qiao, X. Jiang, X. Liu, C. Ding // *Acta Biomater.* – 2012. – 8. – P. 904–915.
98. Matsumoto N. Mechanical properties of β -tricalcium phosphate ceramics doped with vanadate ions / N. Matsumoto, A. Yokokawa, K. Ohashi, K. Yoshida, K. Hashimoto, Y. Toda // *Phosphorus Research Bulletin* – 2010. – V. 24. – P. 73–78.
99. Petrova D. Ca_{6.5}Pb_{1.5}ZnBi(VO₄)₇, a novel whitlockite-type vanadate: crystal structure refinement and properties characterization / D. Petrova, D. Deyneko, S. Stefanovich, S. Aksenov, B. Lazoryak // *Powder diffraction* – 2017. – V/ 32, Is. 3. – P. 175-178.

100. Evans J. S. O. Synthesis and structure of $ACa_9(VO_4)_7$ compounds, A = Bi or a rare earth / J. S. O. Evans, J. Huang, A. W. Sleight // *J. Solid State Chem.* – 2001. – V.157. – P. 255-260.
101. Liu D-M. Water-based sol–gel synthesis of hydroxyapatite: process development / D-M. Liu, T. Troczynski, WJ. Tseng // *Biomaterials.* – 2001. – 22:1721–30.
102. Song Y. Electrodeposition of ca–P coatings on biodegradable mg alloy: in vitro biomineralization behavior / Y. Song, S. Zhang, J. Li, C. Zhao, X. Zhang // *Acta Biomater.* – 2010. – 6. – 1736–42.
103. Arce JE. Calcium phosphate–calcium titanate composite coatings for orthopedic applications / J.E. Arce, A. E. Arce, Y. Aguilar, L. Yate, S. Moya, C. Rincón, O. Gutiérrez // *Ceram Int.* – 2016. – 42:10322–31.
104. Wang M-J. Electrolytic calcium phosphate/zirconia composite coating on AZ91D magnesium alloy for enhancing corrosion resistance and bioactivity / M-J. Wang, S-C. Chao, S-K. Yen // *Corros Sci.* – 2016. – 104. – P. 47–60.
105. Lorenz C. Effect of surface pre-treatments on biocompatibility of magnesium / C. Lorenz, J.G. Brunner, P. Kollmannsberger, L. Jaafar, B. Fabry, S. Virtanen // *Acta Biomater.* – 2009. – 5:2783–9.
106. Keim S. Control of magnesium corrosion and biocompatibility with biomimetic coatings / S. Keim, J.G. Brunner, B. Fabry, S. Virtanen // *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* – 2011. – 96. – P. 84–90.
107. Perez R.A. Polymeric additives to enhance the functional properties of calcium phosphate cements / R.A. Perez, H-W. Kim, M-P. Ginebra // *Journal of tissue engineering.* – 2012. – 3:2041731412439555.
108. Lee Y. Reduction of inflammatory responses and enhancement of extracellular matrix formation by vanillin-incorporated poly (lactic-coglycolic acid) scaffolds / Y. Lee, J. Kwon, G. Khang, D. Lee // *Tissue Eng A.* – 2012. – 18:1967–78.
109. Van de Watering F. Biodegradation of calcium phosphate cement composites, in *Degradation of implant materials* / F.C.J. van de Watering, J.J.J.P.

- van den Beucken, R.P. Felix Lanao, J.G.C. Wolke, J.A. Jansen // Springer – 2012. – P. 139–72.
110. Xu HH. Strong, macroporous, and in situ-setting calcium phosphate cement-layered structures / HH. Xu, EF. Burguera, LE. Carey // Biomaterials. – 2007. 28:3786–96.
111. Geffers M. Dual-setting brushite–silica gel cements / M. Geffers, J.E. Barralet, J. Groll, U. Gbureck // Acta Biomater. – 2015. – 11:467–76.
112. Sopcak T. Effect of phase composition of calcium silicate phosphate component on properties of brushite based composite cements / T. Sopcak, L. Medvecky, M. Giretova, R. Stulajterova, J. Durisin, V. Girman, M. Faberova // Mater Charact. – 2016. – 117. – P. 17–29.
113. Verron E. Calcium phosphate biomaterials as bone drug delivery systems: a review / E. Verron, I. Khairoun, J. Guicheux, J-M. Bouler // Drug Discov Today. – 2010. – 15:547–52.
114. Li N. Preparation of an rhBMP-2 loaded mesoporous bioactive glass/calcium phosphate cement porous composite scaffold for rapid bone tissue regeneration / N. Li, C. Jiang, X. Zhang, X. Gu, J. Zhang, Y. Yuan, Ch. Liu, J. Shi, J. Wang, Y. Li // J Mater Chem B. – 2015. – 3:8558–66.
115. Ruhe P.Q. rhBMP-2 release from injectable poly (DL-lactic-co-glycolic acid)/calcium-phosphate cement composites / P.Q. Ruhe, E.L. Hedberg, N.T. Padron, P.H.M. Spauwen, J.A. Jansen, A.G. Mikos // JBJS. – 2003. – 85. – P. 75–81.
116. Chen M. Probing Eu^{2+} luminescence from different crystallographic sites in $\text{Ca}_{10}\text{M}(\text{PO}_4)_7:\text{Eu}^{2+}$ (M = Li, Na, and K) with $\beta\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ -type structure / M. Chen, Z. Xia, M.S. Molokeev, C.C. Lin, C. Su, Y.-C. Chuang, Q. Liu // Chem. Mater. – 2017. – 29. – P. 7563–7570.
117. Qiaoa J. A review on the Eu^{2+} doped $\beta\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ -type phosphors and the sites occupancy for photoluminescence tuning / J. Qiaoa , J. Zhaoa , Z. Xia // Optical Materials: X 1. – 2019. – 100019.

118. Yashima M. Crystal structure analysis of β -tricalcium phosphate $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ by neutron powder diffraction / M. Yashima, A. Sakai, T. Kamiyama, A. Hoshikawa // *J. Solid State Chem.* – 2003. – 175. – P. 272–277.
119. Dowty E. Phosphate in angrite structure and composition of the $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ minerals / E. Dowty // *Earth Planet. Sci. Lett.* – 1977. – 35. – P. 347–351.
120. De Aza P.N. Vibrational properties of calcium phosphate compounds. 2. Comparison between hydroxyapatite and β -tricalcium phosphate / P.N. de Aza, F. Guitián, C. Santos // *Chem. Mater.* – 1997. – 9. – P. 916–922.
121. J. Hou. Emission-tunable phosphors $\text{Ca}_9\text{MgM}'(\text{PO}_4)_7: \text{Eu}^{2+}, \text{Mn}^{2+}$ ($\text{M}'=\text{Li}, \text{Na}, \text{K}$) for white light-emitting diodes / J. Hou, X. Yin, Y. Fang, F. Huang, W. Jiang // *J. Lumin.* – 2012. – 132. – P. 1307–1310.
122. Jiang L. Tri-chromatic white-light emission from a single-phase $\text{Ca}_9\text{Sc}(\text{PO}_4)_7: \text{Eu}^{2+}, \text{Tb}^{3+}, \text{Mn}^{2+}$ phosphor for LED applications / L. Jiang, R. Pang, D. Li, W. Sun, Y. Jia, H. Li, J. Fu, C. Li, S. Zhang // *Dalton Trans.* – 2015. – 44. – P. 17241–17250.
123. Ji H. New yellow-emitting Whitlockite-type structure $\text{Sr}_{1.75}\text{Ca}_{1.25}(\text{PO}_4)_2: \text{Eu}^{2+}$ phosphor for near-UV pumped white light-emitting devices / H. Ji, Z. Huang, Z. Xia, M.S. Molokeev, V.V. Atuchin, M. Fang, S. Huang // *Inorg. Chem.* – 2014. – 53. – P. 5129–5135.
124. Du F. Luminescence and microstructures of Eu^{3+} -doped $\text{Ca}_9\text{LiGd}_{2/3}(\text{PO}_4)_7$ / F. Du, R. Zhu, Y. Huang, Y. Tao, H.J. Seo // *Dalton Trans.* – 2011. – 40. – P. 11433–11440.
125. Xia Z. Identification of the crystallographic sites of Eu^{2+} in $\text{Ca}_9\text{NaMg}(\text{PO}_4)_7$: structure and luminescence properties study / Z. Xia, H. Liu, X. Li, C. Liu // *Dalton Trans.* – 2013. – 42. – P. 16588–16595.
126. Cao L. Study on the photoluminescence properties of a color-tunable $\text{Ca}_9\text{ZnK}(\text{PO}_4)_7: \text{Eu}^{3+}$ phosphor / L. Cao, J. Liu, Z.-C. Wu, S.-P. Kuang // *Optik.* – 2016. – 127. – P. 4039–4042.

127. Ding X. Novel orange light emitting phosphor $\text{Sr}_9(\text{Li, Na, K})\text{Mg}(\text{PO}_4)_7:\text{Eu}^{2+}$ excited by NUV light for white LEDs / X. Ding, Y. Wang // *Acta Mater.* – 2016. – 120. – P. 281–291.
128. Qiao J. Near UV-pumped yellow-emitting $\text{Sr}_9\text{MgLi}(\text{PO}_4)_7:\text{Eu}^{2+}$ phosphor for white-light LEDs / J. Qiao, Z. Xia, Z. Zhang, B. Hu, Q. Liu // *Sci. China Mater.* – 2018. – 61. – P. 985–992.
129. Zhang Z. Structural confinement toward giant enhancement of red emission in Mn^{2+} -based phosphors / Z. Zhang, C. Ma, R. Gautier, M.S. Molokeev, Q. Liu, Z. Xia // *Adv. Funct. Mater.* – 2018. – 28. – P. 1804150.
130. Huang C.-H. $(\text{Ca,Mg,Sr})_9\text{Y}(\text{PO}_4)_7:\text{Eu}^{2+},\text{Mn}^{2+}$: phosphors for white-light near-UV LEDs through crystal field tuning and energy transfer / C.-H. Huang, P.-J. Wu, J.-F. Lee, T.-M. Chen // *J. Mater. Chem.* – 2011. – 21. – P. 10489.
131. Guo N. White-light emission from a single-emitting-component $\text{Ca}_9\text{Gd}(\text{PO}_4)_7:\text{Eu}^{2+},\text{Mn}^{2+}$ phosphor with tunable luminescent properties for near-UV light-emitting diodes / N. Guo, H. You, Y. Song, M. Yang, K. Liu, Y. Zheng, Y. Huang, H. Zhang // *J. Mater. Chem.* – 2010. – 20. – P. 9061.
132. Dong X. Yellow-emitting $\text{Sr}_9\text{Sc}(\text{PO}_4)_7:\text{Eu}^{2+},\text{Mn}^{2+}$ phosphor with energy transfer for potential application in white light-emitting diodes / X. Dong, J. Zhang, L. Zhang, X. Zhang, Z. Hao, Y. Luo // *Eur. J. Inorg. Chem.* – 2014. – 870–874.
133. Liang S. Controllable two-dimensional luminescence tuning in $\text{Eu}^{2+},\text{Mn}^{2+}$ doped $(\text{Ca,Sr})_9\text{Sc}(\text{PO}_4)_7$ based on crystal field regulation and energy transfer / S. Liang, P. Dang, G. Li, M.S. Molokeev, Y. Wei, Y. Wei, H. Lian, M. Shang, A.A. Al Kheraif, J. Lin // *J. Mater. Chem. C.* – 2018. – 6. – P. 6714–6725.
134. Hou J. Red-emitting $\text{Ca}_9\text{Al}(\text{PO}_4)_7:\text{Ce}^{3+},\text{Mn}^{2+}$ phosphor with energy transfer prepared by solid state reaction, ECS / J. Hou, W. Jiang, Y. Fang, Y. Wang, X. Yin, F. Huang // *J. Solid State Sci.* – 2012. – 1. – P. 57–61.
135. Zhang X. Luminescence and energy transfer of dual-emitting solid solution phosphors $(\text{Ca,Sr})_{10}\text{Li}(\text{PO}_4)_7:\text{Ce}^{3+},\text{Mn}^{2+}$ for ratiometric temperature sensing / X.

Zhang, J. Xu, Z. Guo, M. Gong // *Ind. Eng. Chem. Res.* – 2017. – 56. – P. 890–898.

136. Han J. Redistribution of activator tuning of photoluminescence by isovalent and aliovalent cation substitutions in whitlockite phosphors / J. Han, W. Zhou, Z. Qiu, L. Yu, J. Zhang, Q. Xie, J. Wang, S. Lian // *J. Phys. Chem. C.* – 2015. – 119. – P. 16853–16859.

137. Zhang J. Luminescence of emission-tunable $\text{Ca}_{10}\text{Li}(\text{PO}_4)_7:\text{Eu}^{2+}, \text{Sr}^{2+}, \text{Mn}^{2+}$ phosphors with various Eu^{2+} centers for LED applications / J. Zhang, Z. Hua, S. Wen // *J. Alloy. Comp.* – 2015. – 637. – P. 70–76.

138. Yu H. Electronic structure and photoluminescence properties of yellow-emitting $\text{Ca}_{10}\text{Na}(\text{PO}_4)_7:\text{Eu}^{2+}$ phosphor for white light-emitting diodes / H. Yu, D. Deng, Y. Li, S. Xu, Y. Li, C. Yu, Y. Ding, H. Lu, H. Yin, Q. Nie // *J. Lumin.* – 2013. – 143. – P. 132–136.

139. Zhao J. A novel green-emitting phosphor $\text{Ca}_{10}\text{Na}(\text{PO}_4)_7:\text{Eu}^{2+}$ for near ultraviolet white light-emitting diodes / J. Zhao, Y. Wu, Y. Liang, M. Liu, F. Yang, Z. Xia // *Opt. Mater.* – 2013. – 35. – P. 1675–1678.

140. Titkov V.V. Isovalent and aliovalent cation substitutions in the anion sublattice of whitlockite-type ferroelectrics $\text{Ca}_9\text{RE}(\text{VO}_4)_7$ with $\text{RE} = \text{Y}$ and Yb / V.V. Titkov, S.Yu. Stefanovich, D.V. Deyneko, Yu.Yu. Dikhtyar, B.I. Lazoryak // *J. of Sol State Chem.* – 2019.

141. Ji H. Discovery of new solid solution phosphors via cation substitution-dependent phase transition in $\text{M}_3(\text{PO}_4)_2:\text{Eu}^{2+}$ ($\text{M} = \text{Ca}/\text{Sr}/\text{Ba}$) quasi-binary sets / H. Ji, Z. Huang, Z. Xia, M.S. Molokeev, V.V. Atuchin, M. Fang, Y. Liu // *J. Phys. Chem. C.* – 2015. – 119. – P. 2038–2045.

142. Chen M. Tuning of photoluminescence and local structures of substituted cations in $x\text{Sr}_2\text{Ca}(\text{PO}_4)_{2-(1-x)}\text{Ca}_{10}\text{Li}(\text{PO}_4)_7:\text{Eu}^{2+}$ phosphors / M. Chen, Z. Xia, M.S. Molokeev, T. Wang, Q. Liu // *Chem. Mater.* – 2017. – 29. – P. 1430–1438.

143. Obert P. Synthesis, neutron diffraction and photoluminescence properties of a whitlockite structured $\text{Ca}_9\text{MgLi}(\text{PO}_4)_7:\text{Pr}^{3+}$ phosphor / P. Obert, G. Saifang, H. Li, Y. Tingxuan, Y.P. Cao // *Ceramics International*In press. – 2020.

144. Yuan Y. A novel blue-purple Ce^{3+} doped whitlockite phosphor: synthesis, crystal structure, and photoluminescence properties / Y. Yuan, H. Lin, J. Cao, Q. Guo, L. Mei // *Journal of Rare Earth*. – 2020.
145. Synthesis and luminescence characteristic of whitlockite-type $\text{AgCa}_{10}(\text{PO}_4)_7:\text{RE}^{3+}$ ($\text{RE} = \text{Sm}, \text{Dy}$) phosphors / Y. Hou, W. Chen, J. Xia, B. Liu, Q. Qiang // *Optics & Laser Technology*. – 2020.
146. Li L. Simultaneously tuning emission color and realizing optical thermometry via efficient $\text{Tb}^{3+} \rightarrow \text{Eu}^{3+}$ energy transfer in whitlockite-type phosphate multifunctional phosphors / L. Li, X. Tang, Zh. Wu, Y. Zheng, X. Zhou // *J. of Alloys and Compounds*. – 2019.
147. Guo N. Photoluminescence properties of whitlockite-type $\text{Ca}_9\text{MgK}(\text{PO}_4)_7:\text{Eu}^{2+}, \text{Mn}^{2+}$ phosphor / N. Guo, Sh. Li, J. Chen, J. Li, W. Lü // *Journal of Luminescence*. – 2016.
148. Vovchenko L. Mechanical and electrical properties of the epoxy composites with graphite nanoplatelets and carbon nanotubes. / L. Vovchenko, O. Lazarenko, L. Matzui, Yu. Perets, A. Zhuravkov, V. Fedorets, F. Le Normand, Le Normand, // *Phys. St. Sol. A*. – 2014. – 211. – P. 336-341.
149. Strutynska N. Preparation, characterization, and thermal transformation of poorly crystalline sodium- and carbonate-substituted calcium phosphate / N. Strutynska I. Zatovsky, N. Slobodyanik, A. Malyshenko, Yu. Prylutskyy, O. Prymak, I. Vorona, S. Ishchenko, N. Baran, A. Byeda, A. Mischanchuk // *European Journal of Inorganic Chemistry*. – 2015. - Vol. 4. – P. 622-629.
150. Pang R. Luminescent properties of a new blue long-lasting phosphor $\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7:\text{Eu}^{2+}, \text{Y}^{3+}$ / R. Pang, C. Li, S. Zhang, Q. Su // *Mater. Chem. Phys.* – 2009. – Vol. 113. – 215-218.
151. Hao Z. Phase dependent photoluminescence and energy transfer in $\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7:\text{Eu}^{2+}, \text{Mn}^{2+}$ phosphors for white LEDs / Z. Hao, J. Zhang, X. Zhang, S. Lu, Y. Luo, X. Ren, X. Wang // *J. Lumin.* – 2008. – Vol. 128. – P. 941-944.

152. Ta N. Combustion synthesis of $\text{-Ca}_{1.95}\text{P}_2\text{O}_7:0.05\text{Eu}^{2+}$ blue phosphor for near ultraviolet excitation / N. Ta, D. Chen // *J. Alloys and Comp.* – 2009. – Vol. 484. – P. 514-518.

153. Hong J. H. Efficient and selective conversion of methyl lactate to acrylic acid using $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2\text{-Ca}_2(\text{P}_2\text{O}_7)$ composite catalysts / J. H. Hong, J. M. Lee, H. Kim, Y. K. Hwang, J. S. Chang, S. B. Halligudi, Y. H. Han // *Appl. Catalysis A: General.* – 2011. – Vol. 396. – P. 194-200.