

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

імені В. Н. КАРАЗІНА

*Кваліфікаційна наукова  
праця на правах рукопису*

**Гончаренко Антон Володимирович**

УДК 538.911; 539.3/4

**ДИСЕРТАЦІЯ**  
**КРИСТАЛІЗАЦІЯ ТА СТРУКТУРНІ ПЕРЕТВОРЕННЯ У ФОСФАТАХ**  
**КАЛЬЦІЮ З МЕТАСТАБІЛЬНИМИ ТА ІОНОЗАМІЩЕНИМИ**  
**ФАЗАМИ**

Спеціальність 01.04.07 — «Фізика твердого тіла»  
(фізико-математичні науки)

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата фізико-математичних наук

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,  
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело.

 А. В. Гончаренко

Науковий керівник: Зиман Золтан Золтанович, доктор фіз.-мат. наук,  
професор.

Харків — 2021

## АНОТАЦІЯ

**Гончаренко А. В. Кристалізація та структурні перетворення у фосфатах кальцію з метастабільними та іонозаміщеними фазами.** — Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата фізико-математичних наук за спеціальністю 01.04.07 — фізика твердого тіла (Фізико-математичні науки). — Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України, Харків, 2021.

Дисертаційна робота присвячена вирішенню наукового завдання, яке полягає у встановленні фізичних закономірностей і механізмів формування вихідного складу та структури, кристалізації рівноважних і метастабільних фаз, термічних фазових переходів і особливостей ущільнення фосфатів кальцію з відношенням  $1.0 \leq \text{Ca/P} < 1.67$ , а також визначенню оптимальних умов отримання перспективних біоматеріалів на їхній основі.

Фосфати кальцію застосовують як каталізатори, абсорбенти важких іонів, газові індикатори, активні елементи в газовій хроматографії тощо. Однак, широко відомими вони стали завдяки біомедичним властивостям. Основною неорганічною складовою кісткової тканини всіх ссавців, включаючи людину, є біоapatит. За хімічними та фізичними властивостями він найбільш схожий на гідроксиapatит,  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ , ГА, що є одним з фосфатів кальцію. При цьому біоapatит характеризується нестехіометричним складом і низкою іонних заміщень. Така схожість спричинила великий інтерес до ГА як матеріалу для виготовлення заміників кісткової тканини людини. Біологічні випробовування показали, що імплантам з синтетичного гідроксиapatиту властиві відмінна біосумісність, остеокондуктивність, біоактивність, а подекуди — й біоіндуктивність. В той же час, імплантатам на основі чистого гідроксиapatиту характерна мала швидкість розчинення, що значно обмежує їх застосування для заліковування кісткових дефектів. Тому були розпочаті дослідження фосфатів кальцію, що мали підвищену розчинність. Практичним результатом цих досліджень була розробка

біфазної кераміки на основі ГА та  $\beta$ -трикальційфосфату,  $\beta$ - $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ ,  $\beta$ -ТКФ. Найбільш досліджені гідроксилапатит і  $\beta$ -трикальційфосфат характеризуються відношеннями Ca/P 1.67 і 1.5. Тривалі наукові дослідження та практичні апробації матеріалів на їх основі виявили як їхні переваги, так і недоліки. Для отримання біоматеріалів із покращеними функціональними властивостями вже використовують фосфати кальцію із співвідношенням Ca/P в інтервалі 1.0–1.5. До того ж, недавно показано, що керамічні матеріали з пірофосфату кальцію,  $\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$ , ПФК, мають кращу біосумісність і біоактивність, ніж гідроксилапатит.

До переваг пірофосфатів зараховують також можливість утворення в них низки метастабільних фаз. Це відкриває додаткові можливості створення перспективних поліморфних біоматеріалів і управління їхніми властивостями.

Дисертаційна робота складається зі вступу, чотирьох розділів, висновків, списку використаних джерел, додатків, примітки та анотацій.

У вступній частині подано відомості про актуальність теми, її зв'язок із темами фундаментальних науково-дослідних робіт, мету та основні завдання, об'єкт, предмет і методи досліджень, наукову новизну та практичне значення отриманих результатів, особистий внесок здобувача, апробацію, публікації та структуру дисертації.

Перший розділ «Біоактивні фосфати кальцію (огляд наукової літератури)» присвячено огляду наукової літератури, пов'язаної з темою дисертаційної роботи. Розглянуто кристалічні структури ГА,  $\alpha$ - та  $\beta$ -ТКФ,  $\alpha$ - та  $\beta$ -ПФК й особливості ближнього порядку в аморфному фосфаті кальцію, АФК. Описано високу чутливість структурних і фізико-хімічних характеристик фосфатів кальцію до іонних заміщень у їхніх ґратках. Показано перевагу функціональних градієнтних матеріалів, над поширеними фосфатами кальцію для медичних застосувань. Подано сучасні вимоги до перспективних біоматеріалів, розробка та вивчення яких обумовлює актуальність досліджень за темою дисертаційної роботи.

У другому розділі «Синтез фосфатів кальцію з відношенням  $1.0 \leq \text{Ca/P} < 1.67$  і методи аналізу» з чисельних методів отримання фосфатів кальцію описані осадження з водного розчину, твердофазний високотемпературний метод і мікрохвильовий синтез, які застосовані в роботі, та — оглядово-практично: рентгеноструктурний, термогравіметричний і диференціальний термічний аналізи, ІЧ-спектроскопію, мас-спектрометрію, растрову електронну мікроскопію, рентгенівський мікроаналіз, атомну абсорбційну спектроскопію та колориметрію, якими досліджували отримані зразки.

Третій розділ «Синтез, структура, кристалізація та термічні фазові переходи в фосфатах кальцію» складається з трьох підрозділів. Підрозділ 3.1 «Синтез і кристалізація пірофосфатів кальцію та утворення трикальційфосфату в аморфному фосфаті кальцію з відношенням  $\text{Ca/P} = 1$ » присвячено дослідженню складу, структури та морфології аморфних порошків із синтетичних осадів із заданим відношенням  $1.0 \leq \text{Ca/P} < 1.5$  залежно від умов їх отримання та термічної обробки. У підрозділі 3.2 «Фазові перетворення в аморфному фосфаті кальцію з відношенням  $\text{Ca/P} = 1$  (швидкий нітратний синтез) в інтервалі температур 20–1000 °С» розглянуто особливості кристалізації аморфного фосфату кальцію з  $1.0 \leq \text{Ca/P} < 1.5$  в одно- та багатофазні системи на основі поліморфних модифікацій пірофосфату кальцію та трикальцій фосфату в температурному інтервалі 20–1000 °С. Грунтуючись на обрахованих значеннях енергій активації кристалізації та росту зерен, а також експонент Аврамі, у підрозділі 3.3 «Кінетика та механізм фазового переходу метастабільного пірофосфату кальцію в стабільний в інтервалі температур 600–800 °С», визначено механізми та характеристики кристалізації фазового перетворення метастабільного  $\alpha$ -пірофосфату кальцію в  $\beta$ -пірофосфат кальцію.

Четвертий розділ «Іонозаміщений кальцій-дефіцитний фосфат кальцію, синтезований твердофазним мікрохвильовим методом, та властивості натрій-заміщеної градієнтної кераміки на його основі» складається з двох

підрозділів. У підрозділі 4.1 «Іонні заміщення та наноструктура в кальцій-дефіцитному гідроксиапатиті, синтезованому твердофазним мікрохвильовим методом» описано певні умови, за яких мікрохвильове опромінювання здатне активувати твердофазний синтез фосфатів кальцію, та характеристики отриманого порошку, який є вихідним для спікання. У підрозділі 4.2 «Натрій-заміщена кальцій-дефіцитна градієнтна кераміка фосфату кальцію» сформульовано фізичні основи оригінального способу отримання градієнтних натрій-заміщених кальцій-фосфатних біоматеріалів.

При проведенні досліджень за темою дисертаційної роботи одержані такі наукові результати:

1. Вперше встановлено, що фазовий склад у кристалізованому дифракційно-аморфному порошку фосфатів кальцію із закладеним для синтезу відношенням  $\text{Ca/P} = 1$  (включно з утвореними метастабільними поліморфними модифікаціями) пов'язаний із вмістом побічного продукту синтезу; дається пояснення цього взаємозв'язку;
2. Вперше визначено кінетичні та енергетичні характеристики кристалізації аморфного фосфату кальцію в метастабільний  $\alpha'$ -пірофосфат кальцію ( $\alpha'$ -ПФК), структурного переходу  $\alpha'$ -ПФК у стабільний  $\beta$ -пірофосфат кальцію ( $\beta$ -ПФК) і росту зерен у цих фазах;
3. Вперше встановлено механізм утворення фосфатів кальцію із більшим значенням  $\text{Ca/P}$ , аніж було закладено для їх синтезу;
4. Вперше визначено причини утворення високотемпературних фаз, як метастабільних за середніх температур;
5. Обґрунтовано фізичні основи мікрохвильового синтезу функціональної градієнтної кераміки на основі фосфатів кальцію, в якій іони натрію заміщують у кристалічній ґратці іони кальцію, а їхня концентрація зменшується від поверхні в глибину;
6. Вперше визначено умови отримання моно- та поліфазних (включно з метастабільними) однорідних і функціонально-градієнтних перспективних біоматеріалів на основі фосфатів кальцію із значеннями  $1.0 \leq \text{Ca/P} < 1.67$ .

Результати виконаних досліджень доповнюють знання щодо процесів кристалізації аморфних кальцій-фосфатних сполук, природи кристалізованих фаз і термічних фазових переходів в фосфатах кальцію з метастабільними та іонозаміщеними фазами. Підхід, запропонований у мікрохвильовому синтезі градієнтних натрій-заміщених фосфатів кальцію, може бути використаний при розробці новітньої технології отримання споріднених матеріалів.

**Ключові слова:** біоактивні фосфати кальцію, синтез, аморфний фосфат кальцію, кристалізація, пірофосфат кальцію, трикальційфосфат, термічні фазові переходи, метастабільні фази, іонні заміщення, мікрохвильовий синтез, функціональні і градієнтні біоматеріали.

### ABSTRACT

**Anton V. Goncharenko. Crystallization and structural transformations in calcium phosphates with metastable and ion-substituted phases.** Qualification scientific work is as a manuscript.

Thesis for a Candidate Degree in Physical and Mathematical Sciences: Speciality 01.04.07 — Physics of Solids (Physical and Mathematical Sciences). — V. N. Karazin Kharkiv National University, Ministry of Education and Science of Ukraine, Kharkiv, 2021.

The Thesis was devoted to solving a scientific problem to establish the physical regularities and mechanism of the formation of the initial composition and structure, the crystallization of equilibrium and metastable phases, the thermal phase transition and the peculiarities of compaction of calcium phosphates with the ratio  $1.0 \leq \text{Ca/P} < 1.67$ , as well as the optimal conditions for obtaining perspective biomaterials based on them.

Calcium phosphate phosphates, are used as catalysts, heavy ions absorbers, gases indicators, active elements in gas chromatography etc. However, they became most known owing to unique biomedical properties. The main inorganic component of bone tissue of all mammals, including humans, is bioapatite. In chemical and physical properties, it is most similar to hydroxyapatite,

$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ , HA, which is one of the calcium phosphates. The bioapatite is characterized by non-stoichiometric composition and a number of ionic substitutions. Such similarity has caused great interest in HA as a material for the development of bone substitutes. Biological tests have shown that synthetic hydroxyapatite implants are characterized by excellent biocompatibility, osteoconductivity, bioactivity, and sometimes bioinductivity. At the same time, implants based on pure hydroxyapatite are characterized by a low dissolution rate, which significantly limits their use for bone healing. Therefore, studies of calcium phosphates with high solubility were initiated. The practical result of these studies was the development of biphasic ceramics based on HA and  $\beta$ -tricalcium phosphate,  $\beta\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ ,  $\beta$ -TCP. The most studied hydroxyapatite and  $\beta$ -tricalcium phosphate are characterized by Ca/P ratios of 1.67 and 1.5. Prolonged scientific research and practical testing of materials based on these compounds have revealed both their advantages and disadvantages. To obtain biomaterials with improved functional properties, calcium phosphates with a Ca/P ratio in the range of 1.0–1.5 are already used. In addition, it has recently been shown that ceramic calcium pyrophosphate,  $\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$ , CPP, materials have even better biocompatibility and bioactivity than hydroxyapatite.

One of the advantages of pyrophosphates is the possibility for formation of a number of metastable phases in them. This opens additional opportunities for obtaining promising polymorphic biomaterials and controlling their properties.

The Thesis consists of an introduction, four sections, conclusions, a list of used references, appendixes, notes and annotations.

The introductory part provides information on the relevance of the topic, its connection with the topics of fundamental research, the purpose and main objectives, object, subject and methods of research, scientific novelty and practical significance of the results obtained, the personal contribution of the applicant, approbation, publications and dissertation structure.

The first section «Bioactive calcium phosphates (literature review)» is devoted to a review of literature related to the topic of the Thesis. The crystalline

structures of HA,  $\alpha$ - and  $\beta$ -TCP,  $\alpha$ - and  $\beta$ -CPPs and short-range features in amorphous calcium phosphate, ACP, are considered. High sensitivity of structural and physicochemical characteristics of calcium phosphates to ionic substitutions in their lattice is described. The advantages of functional gradient materials over common used for medical applications calcium phosphates are shown. The modern requirements for perspective biomaterials, development and study of which make the relevance of research on the topic of Thesis are presented.

In the second section «Synthesis of calcium phosphates with a ratio of  $1.0 \leq \text{Ca} / \text{P} < 1.67$  and methods of analysis» from the number of methods for the production of calcium phosphates the precipitation from aqueous solution, solid-phase high-temperature method and microwave synthesis, which were used in the work, are described. X-ray diffraction, thermogravimetric and differential thermal analyzes, IR spectroscopy, mass spectrometry, scanning electron microscopy, Energy dispersive X-Ray analysis, atomic absorption spectroscopy and colometry, which were used for studying the samples, are practically reviewed.

The third section, «Synthesis, Structure, Crystallization, and Thermal Phase Transitions in Calcium Phosphates», consists of three sections. Section 3.1 «Synthesis and crystallization of calcium pyrophosphates and the formation of tricalcium phosphate in amorphous calcium phosphate with a ratio  $\text{Ca}/\text{P} = 1$ » is devoted to the study of the composition, structure and morphology of amorphous powders from synthetic precipitates with an initial ratio of  $1.0 \leq \text{Ca}/\text{P} < 1.5$  depending on obtaining and heat treatment conditions. Section 3.2 «Phase transformations in amorphous calcium phosphate with  $\text{Ca}/\text{P}=1$  ratio (rapid nitrate synthesis) in the temperature range of 20–1000 °C» discusses features of crystallization of amorphous calcium phosphate with a ratio  $1.0 \leq \text{Ca}/\text{P} < 1.5$  into single and multiphase systems based on polymorphic calcium pyrophosphate and tricalcium phosphate modifications in the temperature range of 20–1000 °C. Based on the calculated values of the activation energies of crystallization and grain growth, as well as the Avrami exponents, in Section 3.3 «Kinetics and mechanism



of phase transformation of metastable calcium pyrophosphate to stable one in the temperature range 600–800 °C», the mechanisms and crystallization characteristics of the metastable  $\alpha'$ -calcium pyrophosphate into  $\beta$ -calcium pyrophosphate phase transformation are determined.

The fourth section «Ion-substituted calcium-deficient calcium phosphate synthesized by the solid-phase microwave method, and the properties of sodium-substituted gradient ceramics based on it» consists of two divisions. Section 4.1, «Ion Substitutions and Nanostructures in Calcium-Deficient Hydroxyapatite Synthesized by the Solid-Phase Microwave Method» describes certain conditions under which microwave irradiation is capable to activate solid-phase calcium phosphate synthesis, and characteristics of obtained powder, which is the original for sintering. In section 4.2 «Sodium-substituted calcium-deficient gradient ceramics of calcium phosphate» the physical basis of the original method of gradient sodium-substituted calcium-phosphate biomaterials obtaining is formulated.

As a result of the research on the topic of the Thesis, the following scientific results were obtained:

1. It was first time found that the phase composition in the crystallized diffraction-amorphous calcium phosphate powder with the initial ratio  $\text{Ca/P} = 1$  (including the formation of the metastable polymorphic modifications) is related to the synthesis by-product's content;
2. For the first time the kinetic and energy characteristics of the crystallization of amorphous calcium phosphate to the metastable  $\alpha'$ -calcium pyrophosphate ( $\alpha'$ -CPP), the structural transition of  $\alpha'$ -CPP to a stable  $\beta$ -calcium pyrophosphate ( $\beta$ -CPP) and the grains growth in them were determined;
3. For the first time a formation mechanism of calcium phosphates with a higher Ca/P value than the initial ratio was established;
4. For the first time the reasons for the formation of high-temperature phases as metastable ones at medium temperatures were proposed;
5. The physical fundamentals of microwave synthesis of functional gradient

ceramics based on sodium-substituted calcium phosphates with sodium concentration decreasing from surface to depth were substantiated;

6. For the first time the conditions for obtaining mono- and polyphase (including metastable) homogeneous and functional gradient prospective biomaterials based on calcium phosphates with ratios of  $1.0 \leq \text{Ca/P} < 1.67$  were found.

The research results of the work supplement the knowledge on crystallization of amorphous compounds, the nature of the crystallized phases and the thermal phase transitions in some particular ionic compounds. The proposed microwave approach for obtaining gradient sodium-substituted CPs can become the physical basis of prospective technologies of related materials.

**Keywords:** bioactive calcium phosphates, synthesis, amorphous calcium phosphate, crystallization, calcium pyrophosphates, tricalcium phosphate, thermal phase transformations, metastable phases, ion substitutions, microwave synthesis, functionally graded biomaterials.

## СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

*Наукові праці в зарубіжних спеціалізованих виданнях, які індексуються в міжнародних наукометричних базах:*

1. Nanocrystalline calcium-deficient hydroxyapatite prepared by a microwave-assisted solvent-free reaction / Z. Zyman, **A. Goncharenko**, D. Rokhmistrov, M. Epple // Materialwissenschaft und Werkstofftechnik. — 2011. — Vol. 42, Iss. 2. — P. 154–157. (Scopus, WoS). (*Особистий внесок здобувача: участь у проведенні експерименту, обговоренні та інтерпретації результатів, написанні статті*).
2. Calcium phosphate ceramics with sodium-rich calcium phosphate phases at the surface / Z. Zyman, M. Epple, **A. Goncharenko**, D. Rokhmistrov // Materialwissenschaft und Werkstofftechnik. — 2013. — Vol. 44, Iss. 2–3. — P. 259–263. (Scopus, WoS). (*Особистий внесок здобувача: участь у проведенні експерименту, обговоренні та інтерпретації результатів, написанні статті*).

3. Thermally induced crystallization and phase evolution in powders derived from amorphous calcium phosphate precipitates with a Ca/P ratio of 1:1 / Z. Zyman, M. Epple, **A. Goncharenko**, D. Rokhmistrov, O. Prymak, K. Loza // Journal of Crystal Growth. — 2016. — Vol. 450. — P. 190–196. (Scopus, WoS). (*Особистий внесок здобувача: участь у проведенні експерименту, обговоренні та інтерпретації результатів, написанні статті*).
4. Peculiarities in thermal evolution of precipitated amorphous calcium phosphates with an initial Ca/P ratio of 1:1 / Z. Zyman, M. Epple, **A. Goncharenko**, D. Rokhmistrov, O. Prymak, K. Loza // Journal of Materials Science: Materials in Medicine. — 2017. — Vol. 28, Iss. 3. — Article number: 52. (Scopus, WoS). (*Особистий внесок здобувача: участь у проведенні експерименту, обговоренні та інтерпретації результатів, написанні статті*).
5. Zyman Z. Z. Phase evolution during heat treatment of amorphous calcium phosphate derived from fast nitrate synthesis / Z. Z. Zyman, **A. V. Goncharenko**, D. V. Rokhmistrov // Processing and Application of Ceramics. — 2017. — Vol. 11, Iss. 2. — P. 147–153. (Scopus, WoS). (*Особистий внесок здобувача: участь у проведенні експерименту, обговоренні та інтерпретації результатів, написанні статті*).
6. Zyman Z. Kinetics and mechanisms of the transformation of precipitated amorphous calcium phosphate with a Ca/P ratio of 1:1 to calcium pyrophosphates / Z. Zyman, **A. Goncharenko**, D. Rokhmistrov // Journal of Crystal Growth. — 2017. — Vol. 478. — P. 117–122. (Scopus, WoS). (*Особистий внесок здобувача: участь у проведенні експерименту, обговоренні та інтерпретації результатів, написанні статті*).

***Наукові праці апробаційного характеру (тези доповідей на наукових конференціях) за темою дисертації:***

7. **Goncharenko A.** Microwave-assisted solid state synthesis of calcium-deficient nanocrystalline hydroxyapatite / **A. Goncharenko**,

- D. Rokhmistrov, Z. Zyman // Ukrainian-German Symposium on Physics and Chemistry of Nanostructures and on Nanobiotechnology, 6–10 September 2010. : abstracts. — Berezove, The Crimea, 2010. — P. 208–209. (*Особистий внесок здобувача: участь у проведенні експерименту, обговоренні та інтерпретації результатів, виступ із стендовою доповіддю*).
8. Зыман З. З. Получение нанокристаллического гидроксилapatита с использованием микроволнового облучения / З. З. Зыман, Д. В. Рохмистров, **А. В. Гончаренко** // Фізичні явища в твердих тілах : X Міжнародна наукова конференція, 6–9 грудня 2011 р. : тези доп. — Харків, 2011. — С. 94. (*Особистий внесок здобувача: участь у проведенні експерименту, обговоренні та інтерпретації результатів, виступ перед учасниками конференції на пленарному засіданні секції*).
  9. Functionally graded ceramics of sodium-containing calcium phosphates / Z. Z. Zyman, M. Epple, **A. V. Goncharenko**, D. V. Rokhmistrov // Physics and Chemistry of Nanostructures and Nanobiotechnology : 4<sup>th</sup> German-Ukrainian Symposium, 18–20 September 2012. : abstracts. — Pirmenau, Germany, 2012. — P. 104. (*Особистий внесок здобувача: участь у проведенні експерименту, обговоренні та інтерпретації результатів, виступ перед учасниками конференції на пленарному засіданні секції*).
  10. Рохмистров Д. В. Компьютерная программа для расчета лауэграмм / Д. В. Рохмистров, **А. В. Гончаренко** // Фундаментальна освіта ХХІ століття: наука, практика, методика : Міжнародна науково-практична конференція, 14–16 травня 2013 р. : тези доп. — Харків, 2013. — С. 147–148. (*Особистий внесок здобувача: участь у проведенні експерименту, обговоренні та інтерпретації результатів*).
  11. Calcium Phosphates Synthesized by the Step-Crystallization Method From the Aqueous Solutions / D. V. Rokhmistrov, **A. V. Goncharenko**, Z. Z. Zyman, Y. A. Maklakov // XIV international conference on physics and technology of thin films and nanosystems ICPTTFN-XIV, 20–25 May 2013. :

- abstracts. — Ivano-Frankivsk, 2013. — P. 187. (*Особистий внесок здобувача: участь у проведенні експерименту, обговоренні та інтерпретації результатів*).
12. **Goncharenko A. V.** Effect of Impurities on the Crystallization of Amorphous Calcium Phosphate with Different Ca/P Ratios / **A. V. Goncharenko**, D. V. Rokhmistrov, Z. Z. Zyman // XIV international conference on physics and technology of thin films and nanosystems ICPTTFN-XIV, 20–25 May 2013. : abstracts. — Ivano-Frankivsk, 2013. — P. 167. (*Особистий внесок здобувача: участь у проведенні експерименту, обговоренні та інтерпретації результатів, виступ із стендовою доповіддю*).
13. **Goncharenko A. V.** Effect of impurities on thermal stability and phase composition of amorphous calcium phosphate / **A. V. Goncharenko**, D. V. Rokhmistrov, Z. Z. Zyman // Carbon Nanomaterials: Structure and Properties : 2nd Ukrainian-French School-Seminar, 16–20 September 2013. : abstracts. — Beregove, The Crimea, 2013. — P. 67. (*Особистий внесок здобувача: участь у проведенні експерименту, обговоренні та інтерпретації результатів, виступ перед учасниками конференції на пленарному засіданні секції*).
14. **Goncharenko A. V.** Thermal behaviour of functionally graded sodium-containing calcium phosphates / **A. V. Goncharenko**, D. V. Rokhmistrov, Z. Z. Zyman // XXIII Conference on Biomaterials in Medicine and Veterinary Medicine, 10–13 October 2013. : abstracts. — Rytro, Poland, 2013. — P. 139. (*Особистий внесок здобувача: участь у проведенні експерименту, обговоренні та інтерпретації результатів*).
15. Высокотемпературные фазовые превращения в системе гидроксилapatит–нитрат натрия / **А. В. Гончаренко**, Д. В. Рохмистров, Ан. Ю. Шмыкова, З. З. Зыман // Фізичні явища в твердих тілах : XI Міжнародна наукова конференція, 3–6 грудня, 2013 р. : тези доп. — Харків, 2013. — С. 168. (*Особистий внесок здобувача: участь у проведенні експерименту, обговоренні та інтерпретації результатів*).

16. **Гончаренко А. В.** Структурные изменения в процессе кристаллизации гидроксилapatита / **А. В. Гончаренко**, Д. В. Рохмистров, З. З. Зыман // Фізичні явища в твердих тілах : XI Міжнародна наукова конференція, 3–6 грудня 2013 р. : тези доп. — Харків, 2013. — С. 169. (*Особистий внесок здобувача: участь у проведенні експерименту, обговоренні та інтерпретації результатів, виступ перед учасниками конференції на пленарному засіданні секції*).
17. The Effect of Carbonate on the Crystallization, Phase Composition and Thermal Behavior of Amorphous Calcium Phosphate With Ca/P=1 / **A. V. Goncharenko**, D. V. Rokhmistrov, Z. Z. Zyman, M. Epple // XV International conference on physics and technology of thin films and nanosystems ICPTTFN-XV, 11–16 May 2015. : abstracts. — Ivano-Frankivsk, 2015. — P. 167. (*Особистий внесок здобувача: участь у проведенні експерименту, обговоренні та інтерпретації результатів*).
18. Features of Structure and Phase Composition of Calcium Phosphates Synthesized From Eggshell / Z. Z. Zyman, D. V. Rokhmistrov, M. Yu. Lytkova, **A. V. Goncharenko** // XV International conference on physics and technology of thin films and nanosystems ICPTTFN-XV, 11–16 May 2015. : abstracts. — Ivano-Frankivsk, 2015. — P. 381. (*Особистий внесок здобувача: участь у проведенні експерименту, обговоренні та інтерпретації результатів*).
19. Crystallization and Thermal Evolution of Pyrophosphate Polymorphs and Prospective Biomaterials with a Metastable  $\alpha'$ -Calcium Pyrophosphate from Amorphous Calcium Phosphates with an Initial Ca/P Ratio of 1:1 / Z. Z. Zyman, M. Epple, **A. V. Goncharenko**, D. V. Rokhmistrov // 27<sup>th</sup> European Conference on Biomaterials, 30 August–3 September 2015. : abstracts. — Krakow, Poland, 2015. — P. 243. (*Особистий внесок здобувача: участь у проведенні експерименту, обговоренні та інтерпретації результатів*).

20. Thermal Crystallization and Phase Evolution in the Amorphous Calcium Phosphate Powders with a Ca/P Ratio of 1:1 / **A. V. Goncharenko**, M. Epple, Z. Z. Zyman, D. V. Rokhmistrov // 27<sup>th</sup> European Conference on Biomaterials, 30 August–3 September 2015. : abstracts. — Krakow, Poland, 2015. — P. 290. (*Особистий внесок здобувача: участь у проведенні експерименту, обговоренні та інтерпретації результатів, виступ із стендовою доповіддю*).
21. Study on short-range order in amorphous calcium phosphates by the method of radial distribution function of atoms / D. V. Rokhmistrov, **A. V. Goncharenko**, T. A. Zaitseva, Z. Z. Zyman // Ukrainian-German Symposium on Physics and Chemistry of Nanostructures and on Nanobiotechnology, 21–25 September 2015. : abstracts. — Kyiv, 2015. — P. 79. (*Особистий внесок здобувача: участь у проведенні експерименту, обговоренні та інтерпретації результатів*).
22. **Goncharenko A. V.** Peculiarities in thermal evolution of precipitated amorphous calcium phosphates with an initial Ca/P ratio of 1:1 / **A. V. Goncharenko**, D. V. Rokhmistrov, Z. Z. Zyman // Ukrainian-German Symposium on Physics and Chemistry of Nanostructures and on Nanobiotechnology, 21–25 September 2015. : abstracts. — Kyiv, 2015. — P. 238. (*Особистий внесок здобувача: участь у проведенні експерименту, обговоренні та інтерпретації результатів, виступ перед учасниками конференції на пленарному засіданні секції*).
23. Изучение фазового состава фосфатов кальция, синтезированных из яичной скорлупы / З. З. Зыман, Д. В. Рохмистров, М. Ю. Лыткова, **А. В. Гончаренко** // Фізичні явища в твердих тілах : XII Міжнародна наукова конференція, 1–4 грудня 2015 р. : тези доп. — Харків, 2015. — С. 78. (*Особистий внесок здобувача: участь у проведенні експерименту, обговоренні та інтерпретації результатів*).
24. Влияние карбонизации исходных растворов на кристаллизацию и фазовый состав аморфного фосфата кальция с заданным соотношением

Ca/P=1 / С. И. Новиков, **А. В. Гончаренко**, З. З. Зыман, Д. В. Рохмистров // Фізичні явища в твердих тілах : XII Міжнародна наукова конференція, 1–4 грудня 2015 р. : тези доп. — Харків, 2015. — С. 77. (*Особистий внесок здобувача: участь у проведенні експерименту, обговоренні та інтерпретації результатів*).

25. Nano-sized  $\beta$ -calcium pyrophosphate powders with metastable calcium phosphate phases / Z. Z. Zyman, M. Epple, **A. V. Goncharenko**, D. V. Rokhmistrov, O. Prymak, K. Loza // 28<sup>th</sup> Annual Conference of the European Society for Biomaterials, 4–8 September 2017. : abstracts. — Athens, Greece 2017. — P. 328. (*Особистий внесок здобувача: участь у проведенні експерименту, обговоренні та інтерпретації результатів*).
26. Calcium pyrophosphate powders with metastable phases from amorphous calcium phosphate / **A. V. Goncharenko**, M. Epple, Z. Z. Zyman, D. V. Rokhmistrov, O. Prymak, K. Loza // 28<sup>th</sup> Annual Conference of the European Society for Biomaterials, 4–8 September 2017. : abstracts. — Athens, Greece, 2017. — P. 639. (*Особистий внесок здобувача: участь у проведенні експерименту, обговоренні та інтерпретації результатів, виступ із стендовою доповіддю*).



## ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	19
ВСТУП .....	20
РОЗДІЛ 1 БІОАКТИВНІ ФОСФАТИ КАЛЬЦІЮ (ОГЛЯД НАУКОВОЇ ЛІТЕРАТУРИ) .....	27
1.1 Гідроксиапатит і $\alpha$ - та $\beta$ -трикальційфосфати .....	27
1.2 Аморфний фосфат кальцію. Кластерна будова .....	32
1.3 Пірофосфати кальцію .....	36
1.4 Іонні заміщення біологічного значення в кальцій-фосфатних апатитах.....	39
1.5 Градієнтні кальцій-фосфатні біоматеріали .....	44
Висновки до розділу 1 .....	47
РОЗДІЛ 2 СИНТЕЗ ФОСФАТІВ КАЛЬЦІЮ З ВІДНОШЕННЯМ	
1.0 $\leq \text{Ca/P} < 1.67$ І МЕТОДИ АНАЛІЗУ .....	48
2.1 Методики приготування зразків для досліджень .....	48
2.1.1 Хімічне осадження розчинів.....	48
2.1.2 Твердофазний синтез.....	50
2.1.3 Мікрохвильовий синтез.....	50
2.2 Рентгеноструктурний аналіз .....	51
2.3 ІЧ-спектроскопія .....	53
2.4 Термогравіметричний і диференціальний термічний аналізи.....	55
2.5 Мас-спектрометрія.....	56
2.6 Растрова електронна мікроскопія та рентгенівський мікроаналіз.....	56
2.7 Атомна абсорбційна спектроскопія та колориметрія.....	58
Висновки до розділу 2 .....	58

	18
РОЗДІЛ 3 СИНТЕЗ, СТРУКТУРА, КРИСТАЛІЗАЦІЯ ТА ТЕРМІЧНІ ФАЗОВІ ПЕРЕХОДИ В ФОСФАТАХ КАЛЬЦІЮ .....	60
3.1 Синтез і кристалізація пірофосфатів кальцію та утворення трикальційфосфату в аморфному фосфаті кальцію з відношенням Ca/P = 1 .....	60
3.2 Фазові перетворення в аморфному фосфаті кальцію з відношенням Ca/P = 1 (швидкий нітратний синтез) в інтервалі температур 20–1000 °С .....	78
3.3 Кінетика та механізм фазового переходу метастабільного пірофосфату кальцію в стабільний в інтервалі температур 600–800 °С .....	94
Висновки до розділу 3 .....	106
РОЗДІЛ 4 ІОНОЗАМІЩЕНИЙ КАЛЬЦІЙ-ДЕФІЦИТНИЙ ФОСФАТ КАЛЬЦІЮ, СИНТЕЗОВАНИЙ ТВЕРДОФАЗНИМ МІКРОХВИЛЬОВИМ МЕТОДОМ, ТА ВЛАСТИВОСТІ НАТРІЙ-ЗАМІЩЕНОЇ ГРАДІЄНТНОЇ КЕРАМІКИ НА ЙОГО ОСНОВІ .....	108
4.1 Іонні заміщення та наноструктура в кальцій-дефіцитному гідроксиапатиті, синтезованому твердофазним мікрохвильовим методом .....	108
4.2 Натрій-заміщена кальцій-дефіцитна градієнтна кераміка фосфату кальцію .....	122
Висновки до розділу 4 .....	130
ВИСНОВКИ .....	132
ПРИМІТКИ .....	134
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ .....	135
ДОДАТОК А .....	163
ДОДАТОК Б .....	170

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

ФК	—	фосфати кальцію
ГА	—	гідроксиapatит
КДГА	—	кальцій-дефіцитний гідроксиapatит
ТКФ	—	трикальційфосфат
ОКФ	—	октокальційфосфат
АФК	—	аморфний фосфат кальцію
ПФК	—	пірофосфат кальцію
ДКФД	—	дигідрат дикальційфосфат, брушит
ДКФА	—	дикальційфосфат ангідрат, монетит
ФГМ	—	функціонально градієнтні матеріали
АДКФ	—	аморфний дикальційфосфат
АПФК	—	аморфний пірофосфат кальцію
ТГ	—	термогравіметрія
ДТА	—	диференціально-термічний аналіз
ДТГ	—	диференційована термогравіметрія
ДМА	—	рівняння Джонсона-Мель-Аврамі
$f$	—	фракція $\beta$ -ПФК
$\beta$	—	швидкість нагрівання
$T_K$	—	кристалізаційна температура
$n$	—	експонента Аврамі
$k$	—	стала швидкості
$E_A$	—	енергія активації
$R$	—	універсальна газова стала
$d_0$	—	початковий середній розмір зерна
$d_t$	—	середній розмір зерна після відпалу фази упродовж часу $t$
$D$	—	приріст середнього розміру зерна
МХ	—	мікрохвильове опромінювання

## ВСТУП

**Обґрунтування вибору теми дослідження.** Фосфати кальцію (ФК) застосовують як каталізатори під час синтезу спиртів, абсорбенти важких іонів, газові індикатори, активні елементи в газовій хроматографії тощо. Однак, найбільш відомими та досліджуваними вони стали завдяки біомедичним властивостям. Мінеральним компонентом усіх хребетних, включаючи людину, є біоapatит. За кристалічною структурою він повністю відповідає одному з ФК — гідроксиapatиту,  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ , ГА, а за хімічним складом — ГА з низкою катіонних і аніонних заміщень. Це дало підстави вважати, що імпланти з ГА матимуть високу біосумісність (сумісність із живою тканиною). Апробація *in vivo* показала, що імпланту з синтетичного ГА властиві не тільки відмінна біосумісність, але й остеокондуктивність (сприяння вrostанню новоутвореної тканини в імплант), біоактивність (формування фізико-хімічних зв'язків між імплантом і тканиною), а подекуди — й біоіндуктивність (індукування утворення нової тканини). Ці властивості зумовили широкий фронт наукових досліджень і робіт апробаційного характеру з ГА. Ці дослідження повністю підтвердили зазначені властивості для слабонавантажених керамічних імплантів тривалого призначення. Водночас матеріали на основі одного ГА були малорозчинними, а значить не могли застосовуватися для заповнення кісткових дефектів із метою їхнього відносно швидкого заліковування.

В останні роки були започатковані дослідження біоактивних ФК, головним об'єктом яких став  $\beta$ -трикальційфосфат,  $\beta\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ ,  $\beta$ -ТКФ, який показав підвищену розчинність у тілесній рідині. Найбільш вагомим практичним результатом цих досліджень була розробка пористої біфазної кераміки ГА/ $\beta$ -ТКФ. В імпланті з цього матеріалу ГА мав роль кістяка, на якому формувалася нова тверда тканина з іонних компонентів, які утворилися внаслідок розчинення  $\beta$ -ТКФ. Такі матеріали виготовляються

дотепер низкою фірм переважно у розвинутих країнах світу та вважаються одними з кращих для відновлення дефектних кісткових ділянок.

Найбільш досліджені ФК стехіометричний і нестехіометричний ГА та  $\beta$ -ТКФ характеризуються відношеннями Са/Р у межах 1.67–1.5. Тривалі фундаментальні дослідження та практичні апробації матеріалів на їхній основі виявили як визначні властивості, так і їхні недоліки (як от слабкі механічні властивості, обмежену розчинність окремих сполук, ускладненість технологічних процесів тощо). Для отримання біоматеріалів із покращеними функціональними властивостями, на сучасному етапі досліджень, дослідники звернули увагу на ФК із значеннями Са/Р в інтервалі 1.5–1.0. Вони є високорозчинними та біоактивними. Так, нещодавні дослідження показали, що керамічні матеріали з пірофосфату кальцію  $\beta$ -Са<sub>2</sub>Р<sub>2</sub>О<sub>7</sub> ( $\beta$ -ПФК, Са/Р = 1) мають, навіть, кращу біосумісність і біоактивність, ніж ГА [27].

До переваг ФК із значеннями Са/Р в інтервалі 1.5–1.0 зараховують можливість утворення в них низки метастабільних фаз. Це відкриває додаткові можливості створення перспективних біоматеріалів із одно- та поліморфних структур і управління їхніми функціональними властивостями.

Чималий досвід у галузі біоматеріалів показав, що успішними були тільки розробки, які ґрунтувалися на результатах фундаментальних досліджень. У зв'язку з цим, тема дисертаційної роботи, в якій досліджено синтез, кристалізацію, метастабільні фази, структурні перетворення та іонні заміщення у нових біоактивних фосфатах кальцію є *актуальною*.

**Мета та завдання дослідження.** Метою дисертаційної роботи є встановлення фізичних закономірностей і механізмів формування вихідного складу та структури, кристалізації рівноважних і метастабільних фаз, термічних фазових переходів і особливостей ущільнення ФК з відношенням  $1.0 \leq \text{Са/Р} < 1.67$ , а також визначення оптимальних умов отримання перспективних біоматеріалів на їхній основі.

Для досягнення зазначеної мети передбачали:

1. Отримати нанорозмірні порошки ФК із різним значенням Са/Р у межах 1.0–1.5, ґрунтуючись на методах водного та твердофазного синтезів;
2. Дослідити склад і структуру вихідних порошоків, а також термічні зміни в них під час нагрівання від 20 °С до 1000 °С;
3. Виявити взаємозв'язок між природою кристалізованих фаз і характеристиками вихідного порошку;
4. Визначити механізми та енергії активації кристалізації, структурних переходів і росту зерен у поліморфних модифікаціях ФК за середніх температур;
5. Вивчити процеси фазових перетворень і початкової консолідації в нанокристалічних порошках за підвищених температур;
6. Установити оптимальні умови та визначальні чинники отримання перспективних біоматеріалів на основі досліджених ФК.

**Об'єкт дослідження** — нанодисперсні аморфні, нанокристалічні та субмікротристалічні зразки фосфатів кальцію зі значеннями  $1.0 \leq \text{Са/Р} < 1.67$ .

**Предмет дослідження** — особливості складу, структура, морфологія, кристалізація, структурні переходи та початкова консолідація у ФК з  $1.0 \leq \text{Са/Р} < 1.67$  при 20–1000 °С.

**Методи досліджень.** Взаємно-доповнюючі методи фізики твердого тіла. Рентгенівську дифрактометрію застосовували для дослідження якісного та кількісного фазових складів, визначення відносної кількості кристалічної та аморфної фаз, розмірів кристалітів, параметрів кристалічної ґратки зразків, а також ступеня перетворення метастабільного  $\alpha'$ -ПФК у стабільний  $\beta$ -ПФК від часу ізотермічних відпалів. За допомогою ІЧ-спектрометрії досліджували якісний склад зразків та ідентифікували домішки, що вони містили. Морфологію частинок порошку та відколів кераміки досліджували методом растрової електронної мікроскопії. За допомогою атомно-абсорбційної спектроскопії визначали кількість кальцію в зразках. Відносна кількість ортофосфатних іонів була виміряна за допомогою колориметрії Рентгенівський мікроаналіз застосовували для елементного

аналізу та розрахунку відношення Ca/P зразків. За допомогою термогравіметрії досліджували термічну поведінку зразків та проводили якісний аналіз вмісту домішок в зразках. Диференціальний термічний аналіз застосовували для дослідження стану зразків та визначення температури кристалізації аморфного фосфату кальцію. За допомогою мас-спектрометрії проводили якісне дослідження десорбованих газів, що виділяються під час нагрівання зразків.

### **Наукова новизна отриманих результатів.**

У роботі вперше:

1. Встановлено, що фазовий склад у кристалізованому дифракційно-аморфному порошку фосфатів кальцію із закладеним для синтезу відношенням Ca/P = 1 (включно з утвореними метастабільними поліморфними модифікаціями) пов'язаний із вмістом побічного продукту синтезу; дається пояснення цього взаємозв'язку;
2. Визначено кінетичні та енергетичні характеристики кристалізації аморфного фосфату кальцію в метастабільний  $\alpha'$ -пірофосфат кальцію ( $\alpha'$ -ПФК), структурного переходу  $\alpha'$ -ПФК у стабільний  $\beta$ -пірофосфат кальцію ( $\beta$ -ПФК) і росту зерен у цих фазах;
3. Встановлено механізм утворення фосфатів кальцію із більшим значенням Ca/P, аніж було закладено для їх синтезу;
4. Визначено причини утворення високотемпературних фаз, як метастабільних за середніх температур;
5. Обґрунтовано фізичні основи мікрохвильового синтезу функціональної градієнтної кераміки на основі фосфатів кальцію, в якій іони натрію заміщують у кристалічній ґратці іони кальцію, а їхня концентрація зменшується від поверхні в глибину;
6. Визначено умови отримання моно- та поліфазних (включно з метастабільними) однорідних і функціонально-градієнтних перспективних біоматеріалів на основі фосфатів кальцію із значеннями  $1.0 \leq \text{Ca/P} < 1.67$ .

**Особистий внесок здобувача.** Здобувач сумісно з науковим керівником брав участь у формулюванні мети та завдань дисертації, плануванні експериментів, виборі об'єктів досліджень і обговоренні результатів.

Здобувач проаналізував і підготував до публікацій весь отриманий експериментальний матеріал, написав тексти статей і тез доповідей, які були презентовані на наукових конференціях. Брав участь у критичному обговоренні та формулюванні висновків під час написання дисертації. Здобувач особисто виконав усі експериментальні дослідження, а саме: синтез фосфатів кальцію, їх препарування, рентгенодифрактометричний, термогравіметричний і диференціально-термічний, інфрачервоний спектрометричний і мас-спектрометричний аналізи.

Окремі контрольні рентгенівські, електронікроскопічні та ІЧ-спектрометричні аналізи виконані з Примаком О. А. й Лозою К. І. та обговорені з проф. Еппле М. (Університет Дуйсбург-Ессен, Німеччина). Рохмістров Д. В. консультував низку досліджень, а також розробку комп'ютерної програми для розрахунку дифрактограм. В експериментальній частині окремих робіт брали участь студенти кафедри фізики твердого тіла: Маклаков Ю. А., Шмикова А. Ю., Зайцева Т. А., Литкова М. Ю. і Новіков С. І.

**Апробація результатів дисертації.** Основні наукові та практичні результати були оприлюднені та обговорені на таких конференціях:

Ukrainian-German Symposium on Physics and Chemistry of Nanostructures and on Nanobiotechnology, 6–10 September 2010, Beregove, The Crimea, Ukraine; X Міжнародній науковій конференції «Фізичні явища в твердих тілах», 6–9 грудня 2011 р., м. Харків, Україна; 4th German-Ukrainian Symposium Physics and Chemistry of Nanostructures and Nanobiotechnology, 18–20 September 2012, Ilmenau, Germany; «Фундаментальна освіта XXI століття: наука, практика, методика», 14–16 травня 2013 р., м. Харків, Україна; XIV international conference physics and technology of thin films and



nanosystems ICPTTFN-XIV, 20–25 May 2013, Ivano-Frankivsk, Ukraine; 2nd Ukrainian-French School-Seminar “Carbon Nanomaterials: Structure and Properties”, 16–20 September 2013, Beregove, The Crimea, Ukraine; XXIII Conference on Biomaterials in Medicine and Veterinary Medicine, 10–13 October 2013, Ryto, Poland; XI Міжнародній науковій конференції «Фізичні явища в твердих тілах», 3–6 грудня 2013 р., м. Харків Україна; XV International conference on physics and technology of thin films and nanosystems ICPTTFN-XV, 11–16 May 2015, Ivano-Frankivsk, Ukraine; 27th European Conference on Biomaterials, 30 August–3 September 2015, Krakow, Poland; Ukrainian-German Symposium on Physics and Chemistry of Nanostructures and on Nanobiotechnology, 21–25 September 2015, Kyiv, Ukraine; XII Міжнародній науковій конференції «Фізичні явища в твердих тілах», 1–4 грудня 2015 р., м. Харків, Україна; 28th Annual Conference of the European Society for Biomaterials, 4–8 September 2017, Athens, Greece.

**Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Роботу виконано на кафедрі фізики твердого тіла Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна в рамках держбюджетних НДР «Фізичні процеси та властивості в новостворених аморфних і нанокристалічних біоактивних матеріалах» (№ держреєстрації 0109U001432) 2012–2015 рр. і «Кристалізація та характеристики кісткових цементів на основі метастабільного  $\alpha$ -трикальційфосфату» (№ держреєстрації 0117U004871) 2017–2020 рр. Здобувач брав участь у виконанні зазначених НДР як виконавець.

**Практичне значення отриманих результатів.** Результати виконаних досліджень доповнюють знання щодо процесів кристалізації аморфних утворень, природу кристалізованих фаз і термічні фазові переходи в фосфатах кальцію з метастабільними та іонозаміщеними фазами. Підхід, запропонований у мікрохвильовому синтезі градієнтних натрій-заміщених фосфатів кальцію може бути використаний при розробці новітньої технології отримання споріднених матеріалів.

Низку отриманих результатів використано в лекційному курсі «Кристалізація кальцій-фосфатних матеріалів» (Додаток Б) і випускних роботах при підготовці фахівців за спеціалізацією «фізика біоматеріалів і медичне матеріалознавство» на кафедрі фізики твердого тіла.

**Публікації.** За темою дисертації здобувачем у співавторстві опубліковано 26 наукових праць, із яких — 6 статей у провідних спеціалізованих зарубіжних виданнях, які індексуються наукометричними базами даних Scopus і Web of Science, і 20 тез доповідей на міжнародних і вітчизняних наукових конференціях.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертаційна робота складається зі вступу, чотирьох розділів, висновків, списку використаних джерел, додатків, примітки та анотацій. Обсяг загального тексту дисертації складає 171 сторінку. Робота ілюстрована 72 рисунками та 8 таблицями. Список використаних джерел містить 252 бібліографічні найменування.

## РОЗДІЛ 1

### БІОАКТИВНІ ФОСФАТИ КАЛЬЦІЮ (ОГЛЯД НАУКОВОЇ ЛІТЕРАТУРИ)

#### 1.1 Гідроксиапатит і $\alpha$ - та $\beta$ -трикальційфосфати

В останні кілька десятиліть через кристалографічну та хімічну подоби кістковим тканинам людини гідроксиапатит, ГА,  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ , й інші фосфати кальцію, ФК, привернули пильну увагу вчених як матеріали для заміщення пошкоджених кісток і зубів [28].

Гідроксиапатит — другий за стабільністю та найменш розчинний ФК після фторапатиту (табл. 1.1). Уперше ГА був ідентифікований ще в 1789 році [29]. Він є іонним, шаруватим кристалом. Кристал ГА має дві структурні підсистеми: першу створюють іони  $\text{Ca}^{2+}$  із групами  $\text{OH}^-$  всередині їхніх каналів, а друга — це основний каркас, що утворений групами  $\text{PO}_4^{3-}$ . Іони Са займають у структурі ГА два положення. Іон  $\text{Ca}^{2+}$ , який займає перше положення (Са I), оточений іонами кисню, розташування яких близьке до октаедричного, тоді як  $\text{Ca}^{2+}$  у другому положенні (Са II) оточений шістьма іонами кисню, які належать групам  $\text{PO}_4^{3-}$  і  $\text{OH}^-$ . Са II утворюють трикутник у площині, що перпендикулярна осі  $\bar{c}$  [34]. ГА належить до просторової групи  $\text{P6}_3/\text{m}$  у гексагональній системі [30]. За певних умов гідроксиапатит може кристалізуватися в моноклінній структурі (просторова група  $\text{P21}/\text{b}$ ) (табл. 1.2) [31].

Розроблено багато методів одержання ГА. Їх ділять на безводні та мокрі. Безводні методи застосовують переважно для отримання стехіометричного ГА внаслідок висотемпературних твердотільних реакцій. Синтез при цьому повинен проводитися в парах води, що є джерелом іонів  $\text{OH}^-$ . Частилки ГА, які отримали мокрим методом, зазвичай мають велику площу поверхні, нестехіометричні та слабо кристалічні, що пояснюється утворенням проміжних фаз, таких як аморфний фосфат кальцію, АФК, і

кальцій-дефіцитний гідроксиапатит, КДГА [32, 33]. Гідроксиапатит став широко відомим унаслідок застосування біоактивної кераміки на його основі в ортопедії та щелепно-лицевій хірургії та як матеріал для покриття імплантів. ГА застосовують також у рідинній хроматографії нуклеїнових кислот та білків. Наночастинки ГА добре виявили себе як засоби доставки ліків і абразивна добавка в зубних пастах. ГА знайшов також і немедичне застосування. Його застосовують як еластомер і нейтралізатор отруйних хімічних елементів, високотемпературний сорбент діоксиду вуглецю [72], каталізатор, ультрафіолетовий фільтр [45, 46], а також компонент різних датчиків. Крім цього, з ГА може бути виготовлено вогнетривкий папір [35].

Таблиця 1.1

### Ортофосфати кальцію, їхня розчинність і стабільність [28, 36–38]

Молярне відношення Ca/P	Сполука	Формула	Розчинність за 25 °С, $\log K_s$	Інтервал рН-стабільності за 25 °С
1.0	Дикальцієвий фосфат дигідрат (ДКФД; брушит <sup>1</sup> )	$\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	6.59	2.0–6.0
1.0	Дикальцієвий фосфат ангідрат (ДКФА; монетит <sup>1</sup> )	$\text{CaHPO}_4$	6.9	в
1.0	$\beta$ -пірофосфат кальцію ( $\beta$ -ПФК)	$\beta\text{-Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$	18.54	5.5–7
1.0	$\alpha$ -пірофосфат кальцію ( $\alpha$ -ПФК)	$\alpha\text{-Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$	~25.5	5.5–7
1.5	$\alpha$ -трикальційфосфат ( $\alpha$ -ТКФ)	$\alpha\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$	25.5	н
1.5	$\beta$ -трикальційфосфат ( $\beta$ -ТКФ, вітлокит <sup>1</sup> )	$\beta\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$	28.9	н
1.0–2.2	Аморфний фосфат кальцію (АФК)	$\text{Ca}_x(\text{PO}_4)_y \cdot n\text{H}_2\text{O}^\Gamma$	біля 25–33	(~5–12) <sup>1</sup>
1.5–1.67	Кальцій-дефіцитний гідроксиапатит (КДГА)	$\text{Ca}_{10-x}(\text{HPO}_4)_x(\text{PO}_4)_{6-x} \cdot (\text{OH})_2$ $0 < x < 1$	біля 85	6.5–9.5
1.67	Гідроксиапатит (ГА)	$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$	116.8	9.5–12

1 — назва мінералу. Розчинність зазначено як логарифм добутку концентрації іонів для даної формули над осадом  $\log K_s$ , моль  $\cdot$  л<sup>-1</sup> за рН $\approx$ 7. н — сполуки, які не одержують осаженням із водних розчинів; в — сполуки стабільні за температур понад 100 °С; <sup>1</sup> — метастабільна фаза;  $\Gamma$  —  $n = 3\text{--}4.5$ ; 15–20 % H<sub>2</sub>O

Незважаючи на схожість з ГА, мінеральна складова кісткової тканини людини, так званий біоапатит, відрізняється від стехіометричного ГА переважно браком атомів кальцію і наявністю різноманітних домішок [39].

Кальцій-дефіцитний гідроксиапатит (табл. 1.1) став відомий з початку дослідження хімічного складу кісток [29]. Дефіцит кальцію пов'язаний як з дефіцитом  $\text{OH}^-$ , так і з протонуванням деяких груп  $\text{PO}_4$  з одночасним утворенням іонних вакансій у кристалічній структурі. КДГА часто містить зв'язані молекули води, які можуть займати деякі з цих іонних вакансій [40].

*In vitro* КДГА може бути отриманий мокрим методом та гідролізом  $\alpha$ -трикальційфосфату,  $\alpha$ -ТКФ [41, 42]. Оскільки КДГА отримують за температур менших за  $100\text{ }^\circ\text{C}$ , то його кристали мають субмікронні розміри, велику питому площу поверхні ( $25\text{--}100\text{ м}^2/\text{г}$ ) і низько кристалічні. При нагріванні понад  $700\text{ }^\circ\text{C}$  КДГА розкладається на стехіометричний ГА та  $\beta$ -трикальційфосфат,  $\beta$ -ТКФ. При цьому чим більше відрізняється  $\text{Ca/P}$  від стехіометричного для ГА, тим більше в такій системі  $\beta$ -ТКФ [43]. Зміну молярного відношення  $\text{Ca/P}$  у КДГА пояснюють, наприклад, поверхневою адсорбцією чи заміщеннями у ґратці [44].

Виявлено, що брак кальцію в КДГА призводить до зниження величини твердості та модулей пружності та в'язкості на  $\sim 80\%$  [45]. КДГА є перспективним матеріалом для виробництва штучних замінників кісток і агентів доставки лікарських засобів. Небіомедичне застосування КДГА аналогічні застосуванням ГА. Було виявлено також, що КДГА може бути каталізатором для отримання біопалива [46].

Окрім ГА вельми поширеним став трикальційфосфат, ТКФ. Є три його поліморфні модифікації:  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  (рис. 1.2) [35].  $\alpha$  та  $\beta$  поліморфні модифікації ТКФ індефіковано лише в 1932 році [29].  $\beta$ -ТКФ належить до ромбоєдричної системи (R3c) (табл. 1.2). Це високотемпературна фаза, яку отримують при температурах понад  $800\text{ }^\circ\text{C}$  термічним розкладанням КДГА або високотемпературним твердофазним синтезом [32].  $\beta$ -ТКФ може також бути отриманий при відносно низьких температурах ( $150\text{ }^\circ\text{C}$ ) золь-гельним

методом [47]. За температур понад 1125 °С,  $\beta$ -ТКФ перетворюється у високотемпературну поліморфну модифікацію —  $\alpha$ -ТКФ (табл. 1.1).

Чистий  $\beta$ -ТКФ у біологічних утвореннях не зустрічається. Однак Mg-заміщений  $\beta$ -ТКФ, відомий як whitlockite, входить до складу зубних і сечових каменів, карієсних утворень, артритного хряща, а також до складу деяких м'яких тканин [39]. У медицині  $\beta$ -ТКФ використовують у кісткових цементах і інших типах кісткових трансплантів. Також  $\beta$ -ТКФ застосовується у стоматології як м'який абразив у зубних пастах. У мультивітамінних препаратах  $\beta$ -ТКФ застосовують як джерело фосфату кальцію. До того ж,  $\beta$ -ТКФ застосовують як текстурізатор і розпушувач хлібобулочних виробів.  $\beta$ -ТКФ додається як дієтичний або мінеральний компонент до їжі та корму, інертний наповнювач у таблетованих ліках.  $\beta$ -ТКФ застосовують при виготовленні фарфорових виробів, кераміки, емалі, а також як стабілізатор полімерів і добриво для кислих ґрунтів [35].

Іншим поліморфом ТКФ є  $\alpha$ -трикальцій фосфат [48].  $\alpha$ -ТКФ також є високотемпературною фазою, тому його, як і  $\beta$ -ТКФ, так само неможливо осадити з водних розчинів.  $\alpha$ -ТКФ зазвичай отримують шляхом відпалу вихідних сумішей за температур понад 1200 °С [49]. Однак, відомі два методи отримання  $\alpha$ -ТКФ за значно менших температур. Виявилось, що домішки  $\text{SiO}_2$  уповільнюють  $\alpha \rightarrow \beta$  фазовий перехід і стабілізують  $\alpha$ -ТКФ при температурах 800–1000 °С. Такий тип  $\alpha$ -ТКФ називається кремній-заміщеним  $\alpha$ -ТКФ [50]. Була показана можливість отримання  $\alpha$ -ТКФ при ще менших температурах (~ 700 °С) шляхом термічного розкладання АФК. Такий  $\alpha$ -ТКФ називають метастабільним ( $\alpha'$ -ТКФ), так як при більш високих температурах він поступово переходить в  $\beta$  модифікацію [51].

Хоча  $\alpha$ - і  $\beta$ -ТКФ мають однаковий хімічний склад, вони відрізняються за кристалічною структурою (табл. 1.2, рис. 1.1). Стабільність кристалічної гратки  $\beta$ -ТКФ більша за стабільність  $\alpha$ -ТКФ [52]. Тому  $\alpha$ -ТКФ має більші розчинність і реакційну здатність у водних розчинах (табл. 1.1). Виявлено, що подрібнення у барабанному млині ще більше підвищує реакційну

здатність  $\alpha$ -ТКФ [53]. Незважаючи на те, що  $\alpha$ -ТКФ не зустрічається у біологічних відкладеннях, в медицині він добре зарекомендував себе як компонент апатитних кісткових цементів. Кремній-заміщений  $\alpha$ -ТКФ застосовують як вихідний матеріал для виробництва пористих замінників кісткової тканини [48]. Як і  $\beta$ -ТКФ, технічно чистий  $\alpha$ -ТКФ використовують як добриво для кислих ґрунтів [54].

Крім метастабільного  $\alpha'$ -ТКФ, є також так званий «супер  $\alpha$ -ТКФ» ( $\alpha'$ -ТКФ), який виявлено в 1959 році (рис. 1.1). Він існує лише при температурах близько 1450 °С і плавиться при 1756 °С [50]. Ця модифікація перетворюється у звичайний  $\alpha$ -ТКФ при охолодженні нижче температури переходу. Однак цей поліморф не має поки практичного застосування.

Слід також згадати про існування  $\gamma$ -трикальційфосфату,  $\gamma$ -ТКФ,  $\text{Ca}_{2,51}\text{Na}_{0,28}\text{Mg}_{0,27}\text{Fe}^{2+}_{0,02}(\text{PO}_4)_{2,02}$ , відомого як *tuite*.  $\gamma$ -ТКФ має ромбодрічну структуру ( $R\bar{3}m$ ):  $a = 5.2487 \text{ \AA}$ ,  $c = 18.674 \text{ \AA}$  [32].  $\gamma$ -ТКФ отримують з  $\beta$ -ТКФ при тисках вище 4 ГПа і температурах понад 1000 °С [59].

Таблиця 1.2

### Кристаліграфічні дані деяких фосфатів кальцію [38, 55–57]

Сполука	Сингонія та просторова група	Параметри ґратки, $\text{\AA}$ кути, $^\circ$	Z	Густина, $\text{г} \cdot \text{см}^{-3}$
ДКФД	Моноклінна, $I_a$	$a = 5.812(2)$ , $b = 15.180(3)$ , $c = 6.239(2)$ ; $\beta = 116.42(3)$	4	2.32
ДКФА	Триклінна, $P\bar{1}$	$a = 6.910(1)$ , $b = 6.627(2)$ , $c = 6.998(2)$ ; $\alpha = 96.34(2)$ , $\beta = 103.82(2)$ , $\gamma = 88.33(2)$	4	2.89
$\beta$ -ПФК	Моноклінна, $P2_1/n$	$a = 12.66(1)$ , $b = 8.542(8)$ , $c = 5.315(5)$ ; $\beta = 90.3(1)$	8	3,09
$\alpha$ -ПФК	Орторомбична	$a = 8,524$ , $b = 12,646$ , $c = 5,309$ ;	4	2,95
$\alpha$ -ТКФ	Моноклінна, $P2_1/a$	$a = 12.887(2)$ , $b = 27.280(4)$ , $c = 15.219(2)$ ; $\beta = 126.20(1)$	24	2.86
$\beta$ -ТКФ	Ромбодрічна, $R\bar{3}c$	$a = b = 10.4183(5)$ , $c = 37.3464(23)$ ; $\gamma = 120$	21	3.07
ГА	Моноклінна, $P2_1/b$ або	$a = 9.84214(8)$ , $b = 2a$ , $c = 6.8814(7)$ ; $\gamma = 120$ (моноклінна)	4	3.16
	гексагональна, $P6_3/m$	$a = b = 9.4302(5)$ , $c = 6.8911(2)$ ; $\gamma = 120$ (гексагональна)	2	

Z — число структурних одиниць у елементарній комірці

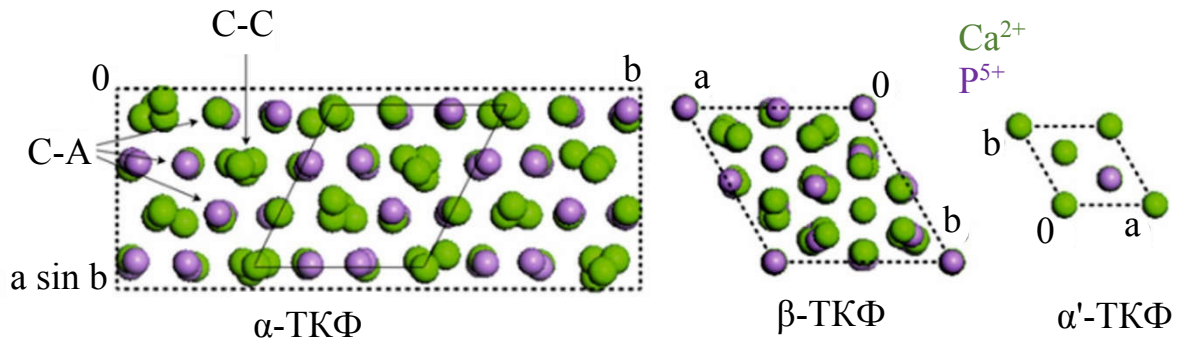


Рис. 1.1 Схематичні проєкції елементарної комірки  $\alpha$ -ТКФ,  $\beta$ -ТКФ та  $\alpha'$ -ТКФ уздовж напрямку  $[001]$ ; С-С катіон-катіонна колонка та С-А катіон-аніонна колонка [58]

## 1.2 Аморфний фосфат кальцію. Кластерна будова

Аморфні фосфати кальцію (АФК) є особливим класом ФК, що характеризуються відсутністю дальнього порядку упорядкування атомних позицій, але при цьому, на відміну від рідин, їх модуль зсуву не дорівнює нулю. Дослідження, показали що АФК не є сполукою зі змінним хімічним складом, а є аморфним станом інших ФК. Теоретично всі ФК можуть бути отримані в аморфному стані, проте в даний час відомі лише деякі з них (наприклад, аморфний ТКФ) [60–62].

Залежно від температури синтезу, АФК ділять на дві групи: низькотемпературні та високотемпературні. Низькотемпературні АФК описують хімічною формулою  $\text{Ca}_x\text{H}_y(\text{PO}_4)_z \cdot n\text{H}_2\text{O}$ ,  $n = 3-4.5$ . Вони часто утворюються як проміжні фази під час осадження інших ФК у водних розчинах [63]. Розмір частинок АФК обернено пропорційний ступеню пересичення і значенню рН розчинів і прямо пропорційний їхній температурі [64]. Низькотемпературні АФК містять велику кількість зв'язаної води [65]. Тривала витримка АФК у матковому розчині, як і підвищення температури, призводить до його поступової кристалізації й утворення кристалічних ФК, наприклад, КДГА [39].



Виявлено, що хімічний склад і стабільність АФК у водних розчинах залежить від наявності домішок, рівня рН, температури та концентрацій розчинів [63, 68]. Так присутність поліетиленгліколю,  $P_2O_7^{4-}$ ,  $CO_3^{2-}$  і  $Mg^{2+}$  іонів у розчинах під час осадження уповільнює кристалізацію АФК, тоді як присутність іонів  $F^-$  дає протилежний ефект [69–72]. Зазвичай низькотемпературний АФК залишається аморфним до 550–650 °С. Подальше нагрівання призводить до його кристалізації в  $\alpha$ - або  $\beta$ -ТКФ, або їхню суміш із ГА залежно від співвідношення Са/Р вихідного АФК [62].

Високотемпературні АФК утворюються під час швидкого охолодження розплавлених ФК, наприклад, при плазмовому напиленні ГА [73–75]. Зрозуміло, що високотемпературні АФК не містять води.

Оскільки АФК не мають кристалічної будови, дослідження їхньої структури рентгенівськими методами має багато складнощів. Головною проблемою є відокремлення дійсно аморфного ФК від нанокристалічної складової, що дає широкі дифракційні максимуми, які перекриваються [76]. Інфрачервоним спектром АФК також притаманні широкі нерозділені смуги поглинання [63].

Виходячи з результатів дослідження кривої радіального розподілу атомів в АФК, Posner A. S. запропонував, що основною структурною одиницею частинок АФК є сферичний кластер іонів діаметром 0.95 нм, який відповідає формулі  $Ca_9(PO_4)_6$  та має симетрію  $S_6$ . Згодом ці кластери отримали назву «кластери Познера» [77, 78] (рис. 1.2). Атоми в «кластері Познера» упорядковані таким чином: три іони кальцію на висотах  $Z = 0, \frac{1}{2}, 1$  перекриваються та формують стовпчик на осі  $C_3$ , що перпендикулярна до площини  $ab$ . Дві інші групи з трьох іонів кальцію знаходяться в позиціях  $Z = \frac{3}{4}$  і  $\frac{1}{4}$ . Іони фосфору розміщені в позиціях  $Z = \frac{1}{2}$  сумісно з двома іонами кисню з фосфатних тетраедрів.

Теоретичні дослідження кластерів із різною кількістю  $Ca^{2+}$  і  $PO_4^{3-}$  іонів підтвердили, що «кластер Познера» є найбільш стабільним формуванням [79]. Упорядкування атомів в «кластерах Познера» аналогічно тому, що було

виявлено в ГА та  $\beta$ -ТКФ. Зв'язок «кластера Познера» зі структурою апатита показано на рис. 1.2а. Розроблено теоретичну модель для опису кристалізації ГА, що ґрунтується на поетапному з'єднанні цих кластерів (т.з. «кластерна модель») [80]. За нею, елементарна комірка ГА складається із двох кластерів  $\text{Ca}_9(\text{PO}_4)_6$  з різною хіральністю: один центрується на Ca(1) на рівні  $Z = 0$ , а саме  $C_0$ , а інший центрується на Ca(1) на рівні  $Z = 1/2$ , а саме  $C_{50}$ , розділяючи половину свого об'єму один з одним (рис. 1.2б).

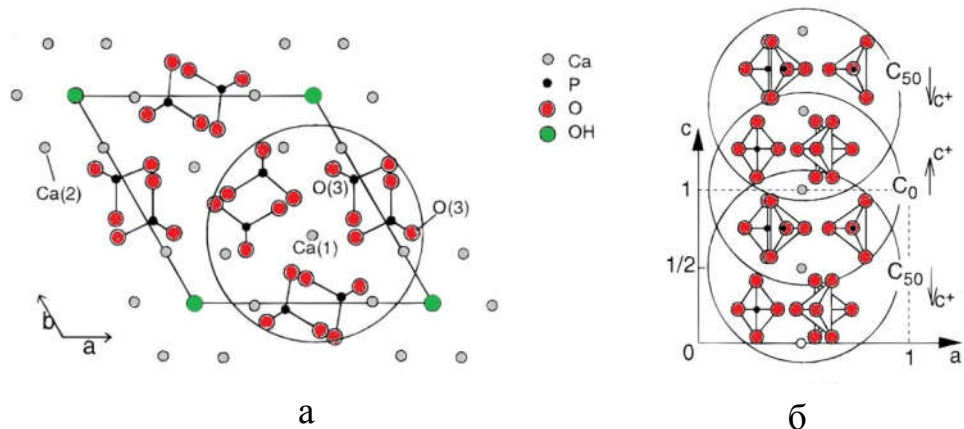


Рис. 1.2 Зв'язок «кластера Познера» зі структурою апатиту: а — проєкція на площину  $ab$  та б —  $ac$  на висотах  $Z = 0$  і  $1/2$  [80]

При цьому кластери можуть бути структуровані двома способами: перший полягає в тому, що кластери типу  $C_0$  і  $C_{50}$  утворюють два окремі шари, що розташовані один над одним та утворюють гексагональну примітивну комірку (рис. 1.3а); другий — кластери  $C_0$  знаходяться в заглибленнях кластерів  $C_{50}$ , утворюючи гексагональне щільне пакування (рис. 1.3б). Решта іонів, дві групи  $\text{OH}^-$  і один  $\text{Ca}(1)$ , входять у порожнечі кластерів. У такій структурі групи  $\text{OH}^-$  та іон  $\text{Ca}(1)$  мають пірамідальне та трикутне упорядкування з трьома кластерами. Середнє радіальне співвідношення для  $\text{OH}^-$  (0.14 нм) та  $\text{Ca}^{2+}$  (0.099 нм) до кластера (0.4212 нм) становить 0.323 і 0.235 відповідно. Ці значення добре узгоджуються з теоретичними радіальними співвідношеннями для пірамідального (0.414–0.225) і трикутного упорядкування (0.225–0.155) іонів [80].

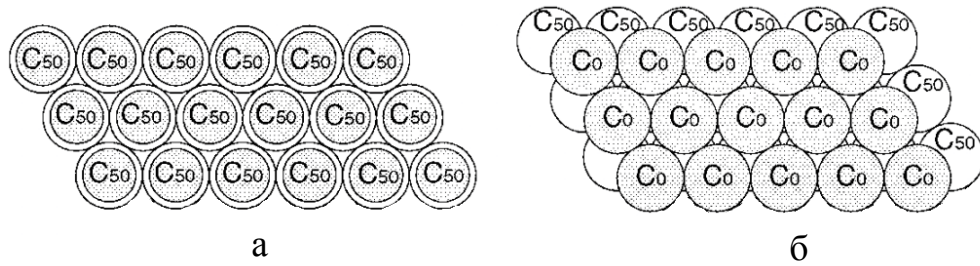


Рис. 1.3. Кластерна модель утворення структури апатиту: а – примітивне гексагональне та б – щільне гексагональне пакування [80]

Вважається, що кластери Познера не містять домішок  $\text{HPO}_4^{2-}$ , бо структури зі складом  $\text{Ca}_9(\text{HPO}_4)_6(\text{OH})_2$  ніколи не спостерігалися експериментально. Хоча результати недавніх обчислень показали, що кластери з шістьма іонами  $\text{HPO}_4^{2-}$  і двома  $\text{OH}^-$  є стабільними [81, 82].

Упорядкування кластерів у більші структури слабо досліджено. Звичайно осаджений АФК містить значну кількість води, яка знаходиться поміж кластерами, що дозволяє їм об'єднуватися у більші сферичні формування [62]. Вода також адсорбується на цих сферах, утворюючи суцільний шар. Показано, що сферичним формуванням передували дискові утворення [83]. Така морфологічна особливість застосовується для виявлення АФК у різних системах.

Визначена питома поверхня АФК має низькі значення. Це пов'язується із відносно великими розмірами сферичних утворень кластерів Познера, що перешкоджає адсорбції азоту на їхніх внутрішніх поверхнях [84].

У зв'язку з інтенсивними дослідженнями методами EXAFS біоміметичних АФК із різними Са/Р з'явилися сумніви, що АФК мають лише апатитну структуру, що добре описується моделлю Познера [85, 86].

У медицині АФК застосовують в кальцій-фосфатних цементах і в композитах з полімерами. АФК може застосовуватися як мінеральна добавка для вирощування клітин *in vitro* та інертний наповнювач у таблетованих ліках [62, 72]. Окрім цього, АФК застосовують як компонент протравлювачів, у харчовій промисловості для очищення сиропу, у виробництві скла, кераміки та деяких органічних фосфатів [63, 78].

### 1.3 Пірофосфати кальцію

Пірофосфат кальцію,  $\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$ , ПФК, відноситься до пірофосфатів — сполук, що складаються з пірофосфатних іонів  $\text{P}_2\text{O}_7^{4-}$  [87]. Пірофосфати кальцію були вперше ідентифіковані в 1840-х рр. [88]. З 1950–1960-х років інтенсивно вивчали їхні хімічні та біологічних властивості [89–91].

Відомі три поліморфні модифікації ПФК:  $\alpha$ ,  $\beta$  та  $\gamma$ .  $\gamma$ -ПФК утворюється з дикальцієвого фосфату ангідрату, монетиту,  $\text{CaHPO}_4$ , ДКФА, при 300–500 °С.  $\beta$ -ПФК утворюється з  $\gamma$ -ПФК в інтервалі 600–800 °С. За температур понад 1200 °С  $\beta$ -ПФК перетворюється у  $\alpha$ -ПФК [92, 93]. Температура перетворень поліморфів значно залежить від методу синтезу, наявності домішок у вихідних реагентах, атмосфери та тривалості відпалу при заданій температурі.

Більш детально вивчена структура  $\alpha$ - та  $\beta$ -ПФК [94, 95]. Кристали  $\beta$ - $\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$  належать до тетрагональної сингонії, просторова група  $\text{P4}_1$  (табл. 1.2). Атоми кисню та пірофосфатні групи розміщені вище і нижче площини атомів кальцію. Навколо кожного іона  $\text{Ca}$  знаходяться 6 тетраедрів  $\text{PO}_4$  з атомами  $\text{P}$  у вершинах. Кожна з двох незалежних пірофосфатних груп має еліпсоїдну конфігурацію (рис. 1.4). Середні значення довжин зв'язків у пірофосфатних групах для  $\text{P-O} = 1.615 \pm 0.017 \text{ \AA}$ ,  $\text{O-P} = 1.518 \pm 0.021 \text{ \AA}$ , а кути —  $131^\circ$  і  $138^\circ$  [94].

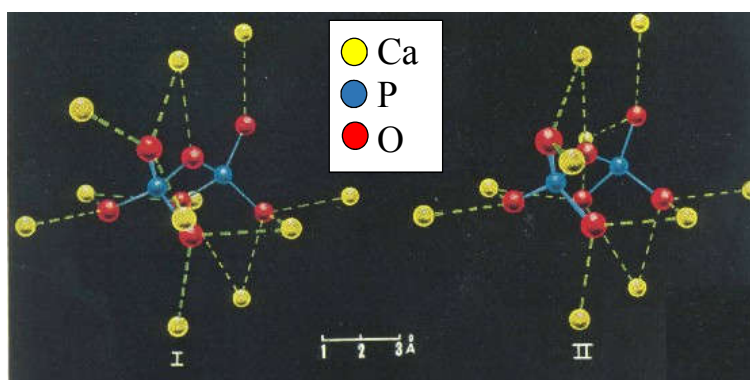


Рис. 1.4 Розташування атомів кальцію навколо пірофосфатних груп I і II  $\beta$ - $\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$  [94]

Високотемпературна модифікація ПФК,  $\alpha$ -Ca<sub>2</sub>P<sub>2</sub>O<sub>7</sub>, кристалізується в моноклінній сингонії, просторова група P2<sub>1</sub>/n (табл. 1.2). Обидва катіони мають 8 координаційних чисел із середньою довжиною атомарного зв'язку Ca-O 2.54 Å та 2.51 Å. Аніон лежить на площині *ab* і має еліпсоїдну конфігурацію з P-O-P кутом 130°. Довжина зв'язків P-O(-P) становить в середньому 1.60 Å. Атоми фосфору з двома кінцями аніона відхиляються на 13° від площини *ab*, так що O(6) та O(7) лежать на протилежних сторонах псевдодзеркальної площини при *z* = 1/4 та 3/4 (рис. 1.5). Ці аніони утворюють колони, які складають шари, паралельні до площини *ac* [95].

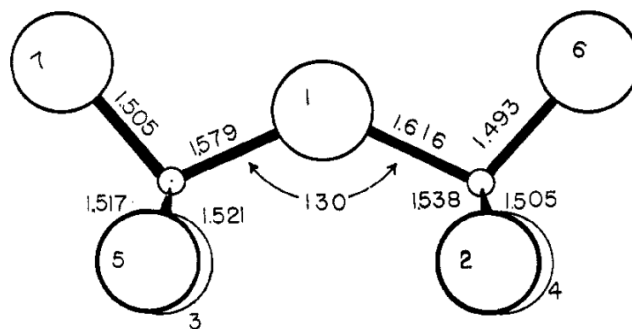


Рис. 1.5 Геометрія аніона  $\alpha$ -Ca<sub>2</sub>P<sub>2</sub>O<sub>7</sub> (великі кола позначають атоми кисню, маленькі — фосфору) [95]

Вихідні порошки для спікання кераміки ПФК зазвичай отримують високотемпературним твердофазним методом або ж осадженням з водних розчинів [96–99]. Отримання ПФК методом осадження з водних розчинів є синтезом дигідрат дикальційфосфату, брушиту, CaHPO<sub>4</sub>•2H<sub>2</sub>O, ДКФД чи ДКФА з їх подальшою термічною обробкою за температур 270–1300 °C залежно від бажаного поліморфу ПФК [100, 101, 92]. Також показана можливість виготовлення керамічних ПФК імплантів складної форми шляхом порошкового 3D друку матриці з ДКФД, що потім була термічно оброблена при 1100–1300 °C [98].

Як правило, кераміка ПФК, отримана за високих температур, складається з висококристалічних та крупних зерен. Це зменшує розчинність

кераміки, що небажано [102]. Показано, що відпал АФК із молярним відношенням Са/Р 1:1, отриманого за допомогою синтезу в полум'ї факела, призводить до утворення метастабільної фази, що кристалізується за температури близько 650 °С [103]. Хімічно та структурно ця фаза подібна до високотемпературного поліморфу  $\alpha$ -ПФК і отримала позначення  $\alpha'$ -ПФК. Очікується, що  $\alpha'$ -ПФК, як і всі метастабільні низькотемпературні фази, є більш дефектною і дисперсною, ніж високотемпературна фаза. Тому  $\alpha'$ -ПФК може мати вищі резорбційні властивості. На жаль, синтез у полум'ї факелу пов'язаний з використанням досить складного обладнання, вибухових функціональних газів. Золь-гельний синтез, який характеризується простотою та низькою вартістю, нещодавно використали для одержання нанокристалічного порошку  $\beta$ -ПФК [104]. Подібний порошок на основі ПКФ також можна одержати за допомогою швидкого нітратного синтезу [105].

*In vivo* ПФК регулює швидкість росту та розчинення кристалів кістки [106–110]. Як виявилось, патологічні відкладення гідратованого ПФК викликають такі захворювання, як псевдо-подагра, гострий артрит і запалення суглобів [111]. Екстракти рослинного походження (*Commiphora wightii*) пригнічують ріст кристалів ПФК [112]. ПФК резорбується в рідинах організму. Тому пірофосфат кальцію використовують як матеріал для виготовлення замінників кісткової тканини. При цьому, кераміка  $\beta$ -ПФК не тільки зчіплюються з кістковою тканиною, як кераміка ГА та ТКФ, а є ще більш біологічно активною та остеокондуктивною, а також швидше розсмоктується, ніж пориста кераміка ГА [114, 115].

У технічній сфері пірофосфат кальцію використовують як м'який абразив у продуктах для чищення зубів і компонент рідких миючих засобів [114]. Останнім часом повідомляється про застосування ПФК як вибіркового каталізатора при виробництві акрилової кислоти та  $\beta$ -меркаптокарбонільних похідних [116]. Крім того, композити хітозан/ПФК показали високу ефективність при адсорбції барвників [117].

#### 1.4 Іонні заміщення біологічного значення в кальцій-фосфатних апатитах

Основними компонентами кісткової тканини людини є мінеральна фаза (ФК), органічна фаза (колаген) та вода. Кістки та дентин складаються на 45–70 мас.% з мінеральної фази, на 10 мас.% з води, а решта — колаген з невеликою часткою білків. Склад емалі суттєво відрізняється браком води та колагену [118].

Мінеральний кістковий компонент близький за хімічним складом до апатиту. Проте він суттєво відрізняється від стехіометричного ГА наявністю значною кількістю домішкових іонів ( $\text{CO}_3^{2-}$ ,  $\text{HPO}_4^{2-}$ ,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{F}^-$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Sr}^{2+}$ ) і мікроелементів ( $\text{Si}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$ ,  $\text{Cr}^{3+}$ ,  $\text{Co}^{2+}$ ,  $\text{Mn}^{2+}$ ) (табл. 1.3), які відіграють важливу роль у біохімічних реакціях, пов'язаних із метаболізмом кісток. Хімічний склад кісткового апатиту може змінюватися. Концентрації іонів  $\text{Na}^+$  та  $\text{CO}_3^{2-}$  збільшуються з віком, тоді як концентрації іонів  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{K}^+$  та  $\text{Cl}^-$  зменшуються [119]. Ступінь кристалічності біологічних апатитів завжди низька. Середній розмір кристаліту в людей збільшується до 34 нм до 30 років, а потім майже не змінюється [120].

Біоapatит зазвичай має дефіцит груп  $\text{OH}^-$  [121]. Ще однією дуже помітною особливістю біологічних нанокристалічних апатитів є наявність гідратованих поверхневих шарів, що насичені іонами  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{HPO}_4^{2-}$ ,  $\text{CO}_3^{2-}$ . Вони сприяють утворенню білків та взаємодії кристалів біоapatиту з клітинами [122].

Основною домішкою біологічного апатиту є карбонати ( $\text{CO}_3^{2-}$ ) (табл. 1.3). Карбонатні іони можуть знаходитися у двох позиціях в апатитній структурі: на місці  $\text{OH}^-$  груп (А-тип) та замість  $\text{PO}_4^{3-}$  груп (Б-тип) [124]. Співвідношення А/Б типу заміщення в кістці залежить від ступеня насиченості карбонатами. У карбонат-заміщеному ГА Б-типу зменшується параметр  $a$  разом із одночасним збільшенням параметра  $c$  кристалічної ґратки; змінюється середній розмір кристалітів і величин мікронапруження,

заломлення та приводить до зміцнення кістки. При заміщенні А-типу збільшується параметр  $a$  та зменшуються розмір ґратки по осі  $c$  [125].

При карбонатних заміщеннях в апатиті виявлено зниження кристалічності [120]. Менший розмір кристаліту за рахунок підвищеної концентрації карбонатів призводить до набагато більшої розчинності кісткового апатиту порівняно з зубною емаллю. Більш високий ступінь остеопровідності також характерний для карбонізованих апатитів у порівнянні з гідроксиапатитом [126].

Таблиця 1.3

**Склад неорганічної складової твердих тканин дорослої людини [119, 123]**

Склад	Рівень конц.	Кістка	Емаль	Дентин
Кальцій, $\text{Ca}^{2+}$	мас %	34.80–36.60	37.6	40.3
Фосфор, як $\text{P}^{5+}$	—	15.20–17.10	18.3	18.6
Карбонат, як $\text{CO}_3^{2-}$	—	4.80–7.40	3.0	4.8
Натрій, $\text{Na}^+$	—	0.90–1.00	0.70	0.1
Магній, $\text{Mg}^{2+}$	—	0.60–0.72	0.2	1.1
Хлор, $\text{Cl}^-$	—	0.10–0.13	0.4	0.27
Фтор, $\text{F}^-$	—	0.03–0.10	0.01	0.07
Калій, $\text{K}^+$	—	0.03–0.07	0.05	0.07
Стронцій, $\text{Sr}^{2+}$	—	0–0.05	0.03	0.04
Кремній, $\text{Si}$	ppm, ( $10^{-6}$ )	0–500	—	—
Цинк, $\text{Zn}^{2+}$	—	0–39	263	173
Хром, $\text{Cr}^{3+}$	—	0–0.33	1	2
Марганець, $\text{Mn}^{2+}$	—	0–0.17	0.6	0.6

Синтетичний апатит А-типу отримують після обробки шляхом нагрівання певної суміші за дуже високої температури в атмосфері  $\text{CO}_2$ . Апатит В-типу синтезують методом осадження з водних розчинів, що містять іони карбонату за температур менших ніж  $100^\circ\text{C}$ . Крім того, припускають, що в мінералі кістки існує і третій тип карбонатних заміщень [127].

Тип карбонатного заміщення зручно ідентифікувати за модою коливання  $\nu_2 \text{CO}_3^{2-}$  в інфрачервоних спектрах. Смуґу поглинання при  $871 \text{ cm}^{-1}$



пов'язують із В-типом карбонатів, а смугу  $878\text{ см}^{-1}$  відносять до А-типу. Смуга  $866\text{ см}^{-1}$  відповідає лабільним карбонатним іонам в аморфному оточенні на ранніх стадіях утворення кристалів апатиту. Вважається, що карбонати належать до неупорядкованих доменів апатитного кристала. В біопатиті карбонати переважно заміщують фосфати [128].

Дефіцит негативного заряду, спричинений заміщенням груп  $\text{PO}_4^{3-}$  іонами  $\text{CO}_3^{2-}$  або  $\text{HPO}_4^{2-}$ , може компенсуватися втратою позитивного заряду, наприклад, шляхом видалення  $\text{Ca}^{2+}$  із ґратки. Іншим варіантом компенсації заряду є співзаміщення  $\text{Ca}^{2+}$  одновалентним іоном, як правило, натрію, оскільки іонні радіуси іонів  $\text{Ca}^{2+}$  та  $\text{Na}^+$  дуже близькі (відповідно  $0.099\text{ нм}$  та  $0.098\text{ нм}$ ) [129]. Іони натрію в біопатитах відіграють важливу роль в адгезії клітин, а також у процесі обміну кісток та процесу резорбції [130].

Дослідження показали, що в натрій-заміщеному ГА, Na-ГА, іони  $\text{Na}^+$  можуть заміщувати  $\text{Ca}^{2+}$  тільки з утворенням додаткових вакансій, або, що відбувається частіше, з додатковими заміщеннями іншими аніонами та катіонами у ґратці. Заміщення іонами натрію в ГА відбувається без зміни його гексагональної структури. Проте спостерігається незначне збільшення параметру  $c$ . Натрій переважно розташовується в положенні для Ca (II) [131, 132]. Зазвичай однофазний Na-ГА отримують при низьких температурах. Хоча можливо отримання натрій-заміщених двофазних сумішей із різним співвідношенням ГА/ $\beta$ -ТКФ шляхом осадження з водних розчинів при  $90\text{ }^\circ\text{C}$ . Очікується, що цей двофазний матеріал буде більш біоактивним, ніж однофазний [133].

Ще одним катіонним замінником є магній. Частка його іонів може сягати  $1.23\text{ мас.}\%$  і  $0.73\text{ мас.}\%$  у дентині та кістках відповідно на початковій стадії остеогенезу (табл. 1.3). [134]. Щонайменше  $60\%$  загальної кількості Mg в організмі осідає в кістці, яка діє як природний резервуар для цього металу. Скелетний Mg розташований на поверхні або в гідратованому шарі біоapatиту [135]. Дефіцит магнію призводить до гіпомагніємії та

остеопорозу. Також Mg контролює активність остеобластів і остеокластів [136, 122].

Включення іонів  $Mg^{2+}$  до структури апатиту призводить до скорочення осі  $c$  через значно менший радіус іона  $Mg^{2+}$  (0.069 нм), ніж  $Ca^{2+}$ . Крім того, домішки магнію сповільнюють кристалізацію апатиту та дестабілізують апатитну структуру. Це сприяє його термічному перетворенню в  $\beta$ -ТКФ [137, 138].

ГА з домішками Mg отримують золь-гельним, гідротермальним, мікрохвильовим методами або осадженням з водних розчинів. Осадження з водних розчинів, звичайно, відбувається в свіжодистильованій воді та в атмосфері  $N_2$  щоб уникнути включення карбонатів в Mg-заміщений ГА [139–143].

Виявилося, що чим менший розмір кристаліту ГА та чим більше атомне розупорядкування в межах елементарної комірки кристала, тим менш енергетично сприятливим є включення  $OH^-$  в аніонні канали [144]. Цей канал може бути зайнятий аніонами  $F^-$  або  $Cl^-$ . Іони фтору найкраще вбудовуються в канал при  $z = \frac{1}{4}$  і  $\frac{3}{4}$ . Іони  $OH^-$  в стехіометричному ГА зміщені вздовж осі  $c$  відносно центру трикутників  $Ca(II)$  на  $z \pm 0.198 \text{ \AA}$  та  $0.302 \text{ \AA}$ . Менший радіус  $F^-$  іону (0.119 нм) дозволяє йому займати більш симетричне та стабільне положення в каналі [145]. Фторапатит, ФА, є апатитом із найбільшою симетрією (просторова група  $R\bar{6}_3/m$ ). Включення  $F^-$  замість  $OH^-$  призводить до стискування елементарної комірки вздовж напрямку осі  $a$ . Заміщення іонами фтору відбувається легко навіть при кімнатній температурі або при температурі тіла [146]. Оскільки ФА є більш стабільним, ніж гідроксиapatит, він повільніше розчиняється в кислому середовищі. Показано, що паста з ФА при нейтральному рН значно підвищує твердість та збільшує шорсткість поверхні емалі, а також запобігає втраті маси емалі [147]. Крім того, фтор-заміщений ГА є важливим терапевтичним агентом при лікуванні остеопорозу завдяки корозійній стійкості у рідинах організму [148]. Фтор-заміщений ГА отримують методом осадження з водних розчинів, що

містять іони  $F^-$ , золь-гельним методом, шляхом гідролізу, а також занурення ГА у розчин фториду натрію [149–53].

Іони  $Cl^-$  слабо заміщує  $OH^-$  групи в біоапатиті кісток і зубів через більший іонний розмір (0.167 нм). Аніон  $Cl^-$  зміщується вздовж осі  $c$  на  $z \pm 0.432 \text{ \AA}$  та  $0.068 \text{ \AA}$  відносно центру кальцієвого трикутника [145]. Таким чином, у хлорапатиті  $Cl^-$  утворює з  $Ca(II)$  майже октаедр. Включення  $Cl^-$  у структуру апатиту викликає одночасне збільшення параметрів  $a$  та  $c$ . Іони  $Cl^-$  здатні викликати кислотне середовище на поверхні кістки, що активізує остеокласти у процесі резорбції кісткової тканини. Хлор-заміщений ГА отримують методом осадження з водних розчинів і механоактивованим способом [154, 155].

Калій суттєво впливає на процес біомінералізації апатиту [156]. Калій-заміщений ГА, К-ГА, можна отримати внаслідок витримки ГА в розчинах карбонату калію та хлориду калію протягом 8 тижнів [157]. Повідомляли, що присутність іонів  $K^+$  в кристалічній ґратці ГА може змінювати адсорбційні властивості білка [158]. Заміщення іонами  $K^+$  може відбуватися без суттєвих змін структури ГА. Проте при заміщенні калієм параметр  $a$  елементарної комірки ГА скорочується, а  $c$  зазнає нерегулярних змін [157, 159, 160]. Експерименти показали, що атоми калію переважно розташовувалися в положеннях  $Ca(I)$ , і тільки приблизно 17% — у положеннях  $Ca(II)$ . Заміщення калієм робить ГА стабільним до  $1300 \text{ }^\circ\text{C}$  [159].

Стронцій є ще одним елементом, який присутній у кістках у значних кількостях. Новоутворена кістка містить більші концентрації Sr, ніж зріла. Низькі дози стронцію сприяють правильному формуванню кістки, тоді як велика кількість викликає остеомаліцію [160]. Нещодавно було показано, що ранелат стронцію є ефективним засобом лікування остеопорозу [161, 162]. Стабільний Sr нетоксичний, навіть якщо він вводиться у великих дозах у організм людини протягом тривалого часу. При заміщенні стронцієм, параметри ґратки (як  $a$ , так і  $c$ ) неухильно зростають [163,164].

Стронцій-заміщений гідроксиапатит, Sr-ГА, отримують за допомогою золь-гельного синтезу, осадження з водних розчинів і гідротермального методу. Для отримання покриттів Sr- ГА використовують також мікродугову обробку, імпульсно-лазерне осадження та лазерну абляцію [164–168].

### **1.5 Градієнтні кальцій-фосфатні біоматеріали**

Функціональні градієнтні матеріали (ФГМ) — композиційні матеріали з певною властивістю, яка постійно змінюється в просторі у певному напрямку, утворюючи градієнт (рис. 1.14). Найчастіше це градієнт хімічного складу або структури матеріалу [169]. Існує два типи ФГМ: неперервні та ступінчасті. У першому випадку зміна складу чи мікроструктури відбувається неперервно. У другому — на границі між окремими шарами структури відбувається різкий стрибок властивості і вона змінюється східцями [170, 171]. ФГМ були вперше запропоновані для виготовлення термічної ізоляції космічного літака типу Shattle. Ця концепція пізніше була розширена для покриттів, оптики та біомедицини [172].

Кістка є прикладом ФГМ біологічного походження, бо, зазвичай, зовнішня частина довгих кісток складається з щільної та жорсткої кортикальної тканини, щільність якої зменшується усередину, де знаходиться м'яка та пориста трабекулярна тканина [173]. Із метою імітувати унікальну структуру природньої кістки були виготовлені біоматеріали з ФК із градуйованою пористістю [174–180]. Це так званий структурний підхід до виготовлення ФГМ.

Через особливості біомедичного застосування ФГМ із градуйованою пористістю можуть мати різну форму та схеми з'єднання частин [174]. Градієнтну пористу кераміку ФК отримували шляхом лиття тонких шарів з різними розмірами пор з їх подальшим з'єднанням і відпалом [175]. Такий композит продемонстрував вищу на 50 % міцність на вигин та набагато кращі остеокондуктивні властивості, ніж пориста ГА кераміка без градієнтної

структури. Цей спосіб також використовували для отримання градієнтного пористого ГА з щільним наповнювачем з метою поліпшення міцності. Відомі й інші технології виготовлення, як от процес формування пресуванням із подальшим просоченням і спіканням [176]. Градієнтна пористість імпланту також забезпечує керований процес резорбції та вrostання нової тканини [177]. Наприклад, Шіллер й інші розробили біорезорбційні функціонально-градієнтні (ФГ) імпланти черепа із трьох шарів на основі полілактиду (ПЛА) та суміші ФК і карбонату кальцію [178]. Фехмоллет та інші запропонували ФГ імплант черепа із двох шарів. Зовнішній щільний шар складався з суміші ПЛА та АФК. Внутрішній шар, що забезпечував біокондуктивні властивості, був представлений пористою сумішшю ПЛА та карбонату кальцію [179].

Крім структурного підходу до виготовлення ФГМ, існує композиційний підхід. За ним, ФГМ має градієнт за хімічним складом [180]. Прикладом такого підходу є ГА/Ті ФГ імпланти, виготовлені методом порошкової металургії, що мали ГА зі сторони кістки для біосумісності та Ті із зовнішньої сторони для механічної міцності [181, 182]. Принциповий вигляд і властивості цього імпланту показано на рис. 1.6.

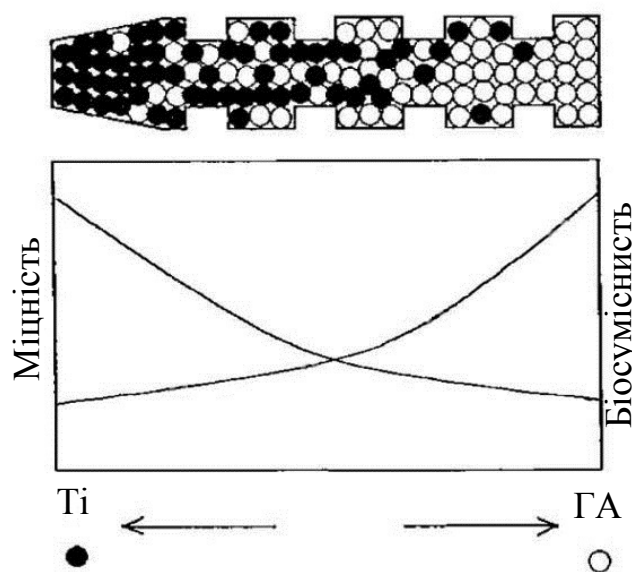


Рис. 1.6 Зміна міцності та біосумісності ФГМ зубного імпланту залежно від його фазового складу [182]

ФГМ ГА/Ті виготовляють також шляхом лазерного напилювання ГА на підкладку з титану чи його сплавів [183]. Модифіковане покриття, в якому ГА поступово перетворювався на  $\beta$ -ТКФ, мало високу міцність а також показало вищі показники клітинної активності та кращу біосумісність, ніж імплант з чистого титану [184].

ФГ покриття з Ag можуть сприяти антибактеріальній активності імплантів. Наприклад, відпал срібного покриття на пористому ГА а також ГА/Ag композиту, осадженого за допомогою іонного пучка, утворює градієнт концентрації Ag від поверхні до підкладки [185, 186]. Були також запропоновані ФГМ, що складаються із ГА, ТКФ,  $\text{TiO}_2$  та  $\text{Ag}_2\text{O}$  [187].

Існують також ФГМ із градієнтом фазового складу. Наприклад, щільна кераміка з поступовою зміною фазового складу від  $\alpha$ -ТКФ до ГА була отримана шляхом спікання ГА з вуглецевим покриттям при  $1280\text{ }^\circ\text{C}$  [188]. ФА/ $\beta$ -ТКФ ФГМ отримали з чотирьох шарів завтовшки близько 1 мм з різним фазовим складом (рис. 1.7а). В іншому випадку ФГМ складався з двох наборів шарів (рис. 1.7б). Кінцевий продукт отримали після спікання при  $1300\text{ }^\circ\text{C}$  упродовж 2 годин [189]. Застосовуючи ГА та КДГА, за допомогою тієї ж технології отримували композити із градієнтною кристалічністю [190].

ФГМ із ФК й органічних полімерів не тільки показали високу біосумісність, але й мали пружні властивості, що близькі до кісткової тканини. ФГ композит колаген/ГА отримано методом дифузії *in situ*.

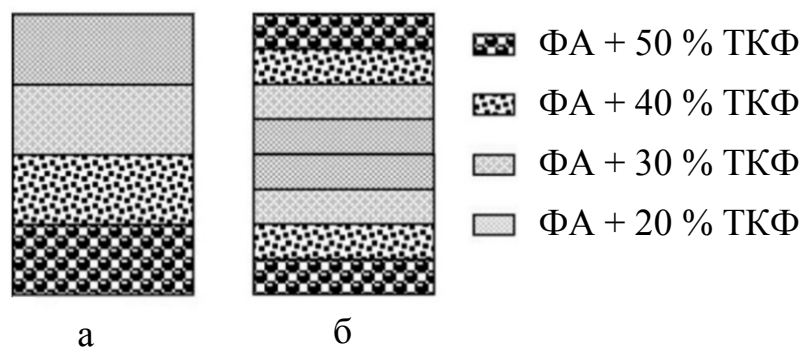


Рис. 1.7 Схематичне зображення розташування шарів у ФГМ із ФА/ $\beta$ -ТКФ: а — несиметричне, б — симетричне [189]

Аналіз виявив градієнт співвідношення Ca/P. Збагачена кальцієм сторона мала низьку пористість та складалась з наночастинок ГА, тоді як кальцій-дефіцитна сторона була більш пориста, а кристали ГА формували з колагеновими волокнами мережеву структуру [191]. Тришаровий композит на основі карбонатапатиту, колагену та полілактигліколієвої кислоти був виготовлений методом лиття шар за шаром [192]. За допомогою гібридного подвійного екструдювання отримали ФГ сітки з полікапролактону з включеннями нанорозмірних частинок  $\beta$ -ТКФ. ФГ біокомпозит ГА/шовк виготовили шляхом спікання імпульсним електричним струмом [193].

### **Висновки до розділу 1**

1. Огляд літератури показав, що хімічна схожість ГА та інших ФК з мінеральним компонентом кісток людини спричинила великий інтерес до них як матеріалу для виготовлення кісткових замінників. Наукові дослідження ГА підтвердили його біосумісність і біоактивність. Однак, кераміка на основі чистого ГА показала низьку розчинність, тому його частіше застосовують як покриття металічних імплантатів, абразив та в хроматографії біологічних сполук.

2. Біфазна кераміка на основі більш розчинного ТКФ і ГА показала темпи резорбції порівнювані з ростом нової кісткової тканини. Проте, слабкі механічні характеристики та ускладнений процес отримання таких матеріалів привів до дослідження ПФК. Вони виявилися не тільки високо розчинними, але й набагато біоактивнішими ніж кераміка на основі ГА.

3. До переваг ФК з  $1.0 \leq \text{Ca/P} < 1.5$  зараховують можливість утворення низки метастабільних аморфних і кристалічних фаз, які є перспективним матеріалом для виготовлення нанокристалічної кераміки за значно менших температур .

4. Імітування структури та складу природної кістки привело до розробки біоматеріалів з низкою іонних заміщень і ФГМ, що мали як значно розширені біологічні функції так і покращені механічні властивості.

## РОЗДІЛ 2

### СИНТЕЗ ФОСФАТІВ КАЛЬЦІЮ З ВІДНОШЕННЯМ $1.0 \leq \text{Ca/P} < 1.67$

#### І МЕТОДИ АНАЛІЗУ

##### 2.1 Методики приготування зразків для досліджень

###### 2.1.1 Хімічне осадження розчинів

Аморфні зразки фосфатів кальцію зі значеннями  $1.0 \leq \text{Ca/P} \leq 1.67$  були отримані за допомогою швидкої варіації нітратного осадження з водних розчинів [194, 195, 108]. 75 мл водного розчину тетрагідрату нітрату кальцію  $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  концентрацією 1 мол.% швидко змішували з 300 мл водного розчину гідрофосфату амонію  $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$  концентрацією 1 мол.%, унаслідок чого в реакційному розчині утворилося відношення  $\text{Ca/P} = 1$ . Водневий показник у обох розчинах до зливання піднімали до  $\text{pH} = 10 \div 11$  розчином нашатирного спирту  $\text{NH}_4\text{OH}$ . Синтез відбувався за реакцією



з формуванням гідрофосфату кальцію  $\text{CaHPO}_4$  та побічного продукту нітрату амонію  $\text{NH}_4\text{NO}_3$ . Із попередніх досліджень, у тім числі — виконаних у нашій лабораторії [196, 197], було відомо, що внаслідок синтезу за кімнатних температур і тривалості понад 15 хв у осаді утворюються частково нанокристалічні ФК [198]. Тому для отримання аморфних продуктів умови синтезу були більш помірними — температура реакції  $5^\circ\text{C}$ , а час осадження 5 хв, 3 хв і 1 хв. Відповідно, порошки, отримані з осадів за таких умов, позначили індексами «5», «3» і «1». Отримані осадки як найскоріше поміщали в морозильну камеру та заморожували за температури  $-20^\circ\text{C}$  для того, щоб зупинити процес кристалізації. Зразки знаходилися в морозильній камері упродовж 48 годин для того щоб їхня маса стабілізувалася. Для встановлення впливу процедури вимивання побічного продукту синтезу та залишкових реактивів на розвиток термічних процесів у порошках кожен осад розділили навпіл. Одну частину промивали у 500 мл попередньо охолодженій до  $5^\circ\text{C}$



дистильованій воді, що мала  $\text{pH} = 10 \div 11$ . Суспензії давали деякий час (приблизно 30 хв) отстоятися при  $5^\circ\text{C}$ . В результаті осад падав на дно посудини. Промивальну рідину декантували. Процедуру промивки проводили 6 разів. Промиті зразки позначали індексом — «п». Іншу частину осаду, що не промивали, позначили індексом — «н». Промиті та непромиті зразки потім піддавали ліофілізації (сушіння виморожуванням) в лабораторній вакуумній камері при розрідженій атмосфері ( $p = 10^{-3}$  Па) упродовж 48 годин. Наприклад, порошок  $1_5^{\text{п}}$  отримано з осаду, який синтезували упродовж 5 хв і промивали, а порошок  $2_1^{\text{н}}$  — упродовж 1 хв і не промивали (рис. 2.1).

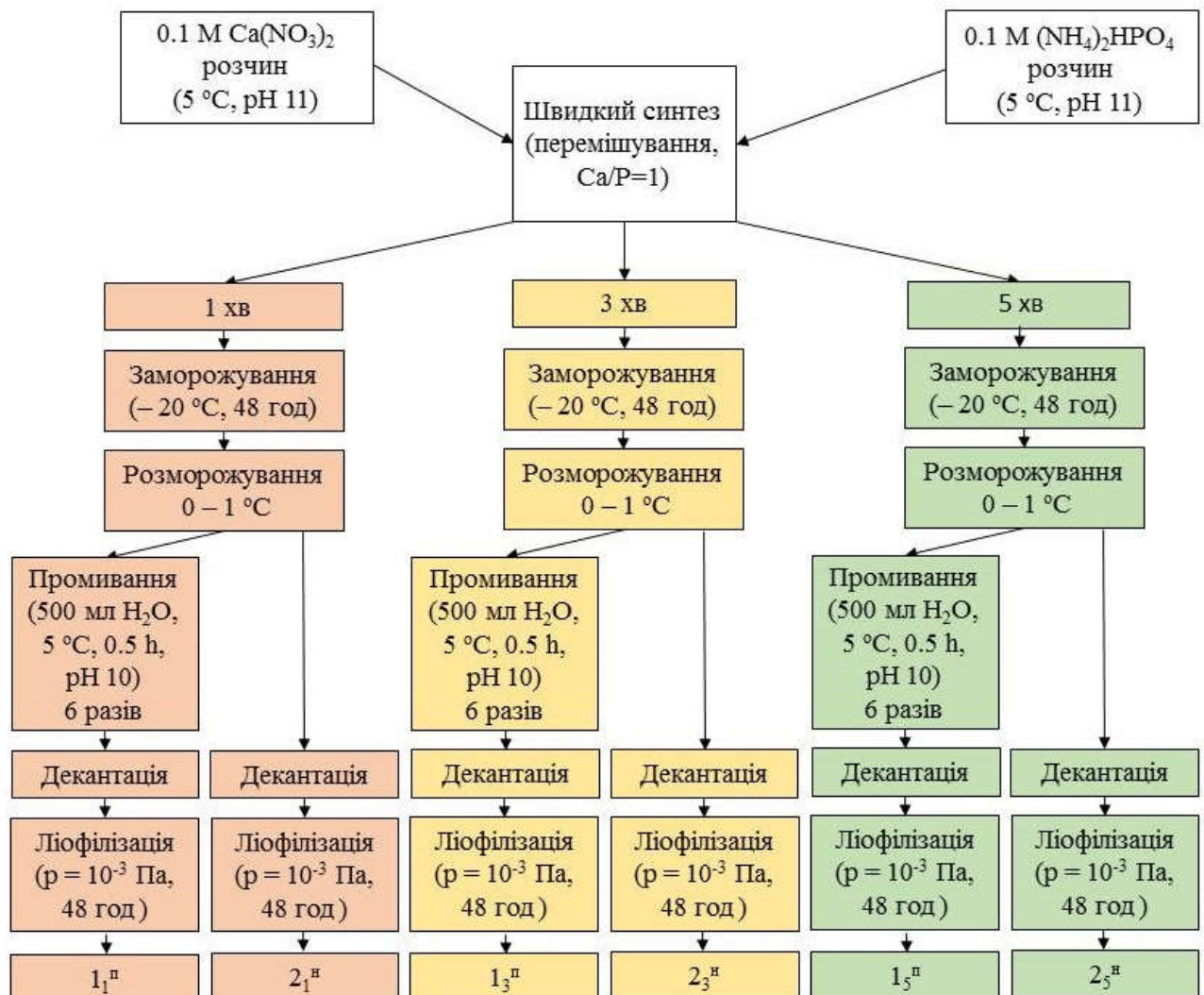


Рис. 2.1 Схема синтезу аморфних зразків методом хімічного осадження з водних розчинів

### 2.1.2 Твердофазний синтез

Аналітично чисті порошки фосфату натрію,  $\text{Na}_3\text{PO}_4$ , та тетрагідрату нітрату кальцію,  $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ , застосовували як вихідні матеріали для твердофазного високотемпературного синтезу. Їх окремо подрібнювали в фарфоровій ступці упродовж приблизно 5 хв, потім змішували в молярному співвідношенні Ca/P 1.67:1 і знову перетирали в ступці при кімнатній температурі до утворення однорідної маси (приблизно 15 хв). Невелику кількість суміші поміщали в корундові човники та відпалювали при 600 °C упродовж 1 години в муфельній електропечі СУОЛ-044/12-М2-У4.2. Швидкість нагрівання була 5 °C/хв та задавалася високоточним регулятором температури ВРТ-2, що дозволяло контролювати температуру з точністю 0.5 °C (рис. 2.2).



Рис. 2.2 Схема твердофазного синтезу зразків

### 2.1.3 Мікрохвильовий синтез

Як вихідні матеріали для мікрохвильового синтезу, подібно до твердофазного синтезу, застосовували  $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  та  $\text{Na}_3\text{PO}_4$ . Процедура підготовки вихідної суміші та співвідношення реагентів ідентичні описаним у підрозділі 2.2. Однакові кількості суміші насипали в закриті (негерметично) ємності з політетрафторетилену та поміщали в побутову мікрохвильову піч (LG, MS-2079, 2.45 ГГц, 700 Вт). Зразки опромінювали при різних вихідних потужностях ( $P = 350$  Вт, 500 Вт, 750 Вт) й упродовж різного часу ( $t = 1$  хв, 3 хв, 6 хв) (рис. 2.3). Усі опромінені суміші

подрібнювали, просіювали через 100-мікронне сито та зберігали в ексікаторі до аналітичних досліджень.



Рис. 2.3 Схема мікрохвильового синтезу зразків

## 2.2 Рентгеноструктурний аналіз

Дослідження проводили за допомогою дифрактометра ДРОН — 2.0 у режимі зйомки зразка на відбивання з фокусуванням пучка по методу Бреґга–Брентано (рис. 2.4). Застосовували мідне  $K_\alpha$  випромінювання з середньою довжиною хвилі  $\lambda = 1.542 \text{ \AA}$ . Для відокремлення  $K_\beta$  випромінювання використовували нікельований фільтр. Прискорювальна напруга становила 30 кВ, струм трубки дорівнював 10 мА. Для фокусування первинного рентгенівського пучка використовували щілини 0.5 мм, відбитого — 0.25 мм і щілини Соллера з розбіжністю  $0.25^\circ$ . Зйомку зразків проводили в інтервалі кутів дифракції  $2\theta$   $20\text{--}55^\circ$ . Для визначення фазового складу зразків застосовували безперервний режим зйомки зі швидкістю  $0.5 \text{ }^\circ/\text{хв}$ . Для корекції зміщення нуля дифрактометра зйомку вели зі

стандартом (хімічно чистий  $\text{SiO}_2$  99.99 %). Для рентгенівських досліджень порошкові зразки пресували в циліндричній пресформі діаметром 7 мм під тиском 100 МПа за допомогою гідравлічного пресу. Також використовували спечені циліндричні зразки попередньо спресовані в цій же формі.

Контрольні дифрактограми отримували в Німеччині (університет Дуйсбург–Ессена) на рентген-апаратах Bruker AXS D8 Advance (Siemens, Germany) та Philips APDW 40С у режимі зйомки на відбивання з фокусуванням пучка по Бреггу–Брентано. Всі зразки подрібнювали та перетирали в агатовій ступці. Потім до них додавали певну кількість 96 % розчину  $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ . Отриману суспензію наносили на тонку пластину монокристалу  $\text{SiO}_2$ , що був вирізаний вздовж площини (911), яка мінімізує рентгенівське розсіяння та не дає дифракційної картини. Розчин етанолу випаровували в сушильній шафі.

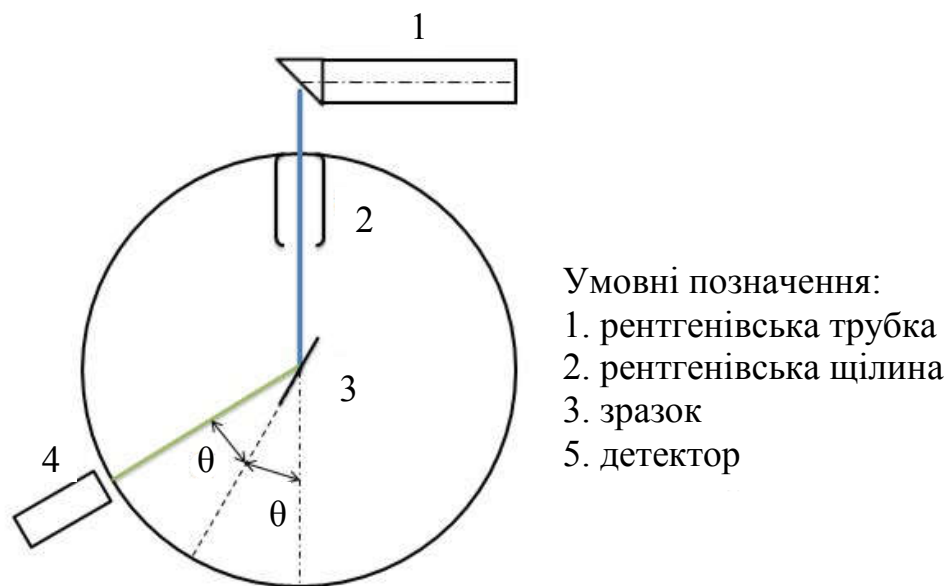


Рис. 2.4 Схема зйомки зразка на відбивання з фокусуванням пучка за Бреггом–Брентано [199]

Для отримання монохроматичного випромінювання (мідне  $K_{\alpha 1}$  випромінювання з довжиною хвилі  $\lambda = 1.5056 \text{ \AA}$ ) застосовували графітовий монохроматор. Прискорювальна напруга становила 40 кВ, струм трубки —

40 мА. Зйомку зразків проводили в інтервалі 5–90° кутів 2 $\theta$ . Зйомку вели в безперервному режимі з кроком 0,0143° і часом експозиції 2 сек. Для кількісного фазового аналізу використовували програму Diffrac.Suite EVA V1.2, що входить до комплекту дифрактометра Bruker AXS D8 Advance, сумісно з рентгенівськими даними про моноклінний  $\alpha$ -Ca<sub>2</sub>P<sub>2</sub>O<sub>7</sub> ( $\alpha$ -СРР, № 00-009-0345) і тетрагональний  $\beta$ -Ca<sub>2</sub>P<sub>2</sub>O<sub>7</sub> ( $\beta$ -СРР, № 00-009-0346), моноклінний  $\alpha$ -Ca<sub>3</sub>(PO<sub>4</sub>)<sub>2</sub> ( $\alpha$ -ТСР, № 01-009-0348) і тригональний  $\beta$ -Ca<sub>3</sub>(PO<sub>4</sub>)<sub>2</sub> ( $\beta$ -ТСР, № 00-009-0169), гексагональний Ca<sub>10</sub>(PO<sub>4</sub>)<sub>6</sub>(OH)<sub>2</sub> (Ca<sub>10</sub>(PO<sub>4</sub>)<sub>6</sub>(OH)<sub>2</sub>, № 00-009-0432), орторомбічний  $\beta$ -CaNaPO<sub>4</sub> ( $\beta$ -CaNaPO<sub>4</sub>, № 00-029-1193), Na<sub>3</sub>Ca<sub>9</sub>(PO<sub>4</sub>)<sub>6</sub> (Na<sub>3</sub>Ca<sub>9</sub>(PO<sub>4</sub>)<sub>6</sub>, № 00-011-0236) та ромбоедричний NaNO<sub>3</sub> (NaNO<sub>3</sub>, № 00-036-1474) із бази даних ICDD в якості еталонних зразків. Програмний пакет TOPAS 4.2 із комплекту рентген-апарата Bruker AXS D8 Advance застосовували для визначення відносної кількості кристалічної та аморфної фаз, параметрів та кристалічної ґратки за методом Рітвельда. Для кожного розрахунку сталих кристалічної ґратки за методом Рітвельда, було враховано інструментальну корекцію, яку визначали за допомогою порошку LaB<sub>6</sub> від NIST (National Institute of Standards and Technology) як стандартного довідкового матеріалу [SRM 660b; a(LaB<sub>6</sub>) = 4.15689 Å]. Розміри кристалітів розраховували за допомогою рівняння Шеррера:

$$D = K \cdot \alpha / (\text{FWHM} \cdot \cos\theta) \quad (2.2)$$

де  $K$  — стала, що дорівнює 0.89,  $\alpha$  — довжина хвилі рентгенівського випромінювання, FWHM — повна ширина на половині висоти дифракційного максимуму та  $\theta$  — кут дифракції. Усі дифрактометричні вимірювання проводили за температури навколишнього середовища 20–25 °С.

### 2.3 ІЧ-спектроскопія

Інфрачервоні спектри зразків знімали на спектрометрі SPECORD 75IR (Німеччина), оптична схема якого приведена на рис 2.5, в інтервалі

хвильових чисел  $400\text{--}4000\text{ см}^{-1}$  у режимі пропускання. Зразки готували шляхом пресування суміші, що складалася з  $1\text{--}1.5$  мг досліджуваного порошку та  $100$  мг порошку  $\text{KBr}$ , під тиском  $1.6$  ГПа упродовж  $1$  хв. Як еталон при записі спектрів застосовували полістирол із характерними смугами поглинання  $1602\text{ см}^{-1}$  і  $3028\text{ см}^{-1}$ . Роздільна здатність спектрометра складала  $4\text{ см}^{-1}$ . Контрольні інфрачервоні спектри отримували в Німеччині (університет Дуйсбург–Ессена) на FT-IR спектрометрі Bruker VERTEX 70 в інтервалі хвильових чисел  $425\text{--}4000\text{ см}^{-1}$  у режимі пропускання ( $30$  сканувань).

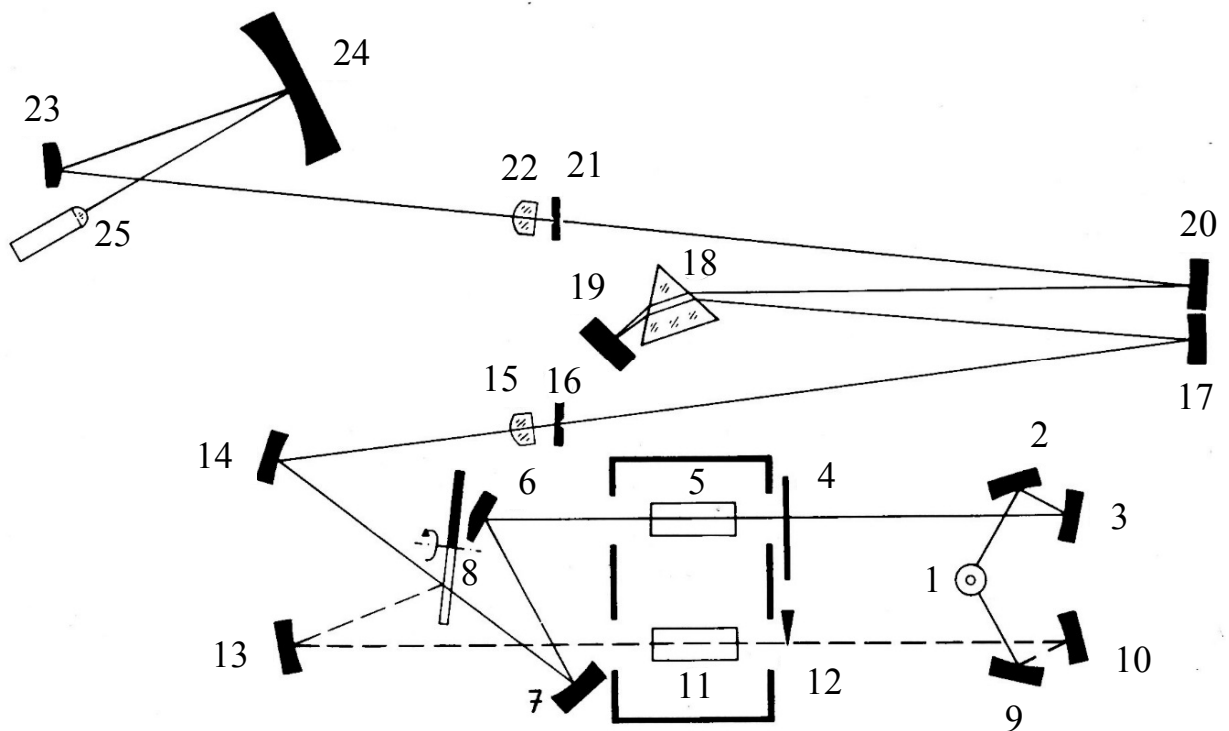


Рис. 2.5 Оптична схема двопроменевого ІЧ-спектрометра SPECORD 75IR: 1 — пальник, 2, 3, 9, 10 — сферичні дзеркала, 4 — вимірювальна діафрагма, 5 — проба порівняння, 6 — плоске дзеркало, 7, 13 — сферичні дзеркала, 8 — дзеркало, що обертається, 11 — проба вимірювання, 12 — діафрагма 100 % корекції, 14 — торичне дзеркало, 15, 22 — лінзи з бромистого калію, 16 — вхідна щілина, 17, 20 — увігнуті дзеркала, 18 — призма, 19 — дзеркало Літрова, 21 — вихідна щілина, 23, 24 — освітлювальні дзеркала, 25 — термоелемент [200]

## 2.4 Термогравіметричний і диференціальний термічний аналізи

Дослідження втрати маси зразків у процесі нагрівання (термогравіметрія, ТГ) і диференціальний термічний аналіз (ДТА) виконували на дериватографі Q-DERIVATOGRAPH (Hungary) (рис. 2.6). Порошок масою 0.5 г поміщали в корундовий тигель. Як еталон використовували кераміку ГА, спечену при 1150 °С. Зразки нагрівали в повітряній атмосфері від кімнатної температури до 1000 °С при швидкості нагрівання 5 °/хв. Контрольні вимірювання провадили в Німеччині (університет Дуйсбург–Ессена) на дериватографі Netzsch STA 449 F3 Jupiter в атмосфері азоту в інтервалі від кімнатної температури до 1000 °С при швидкості нагрівання 5 °С/хв.

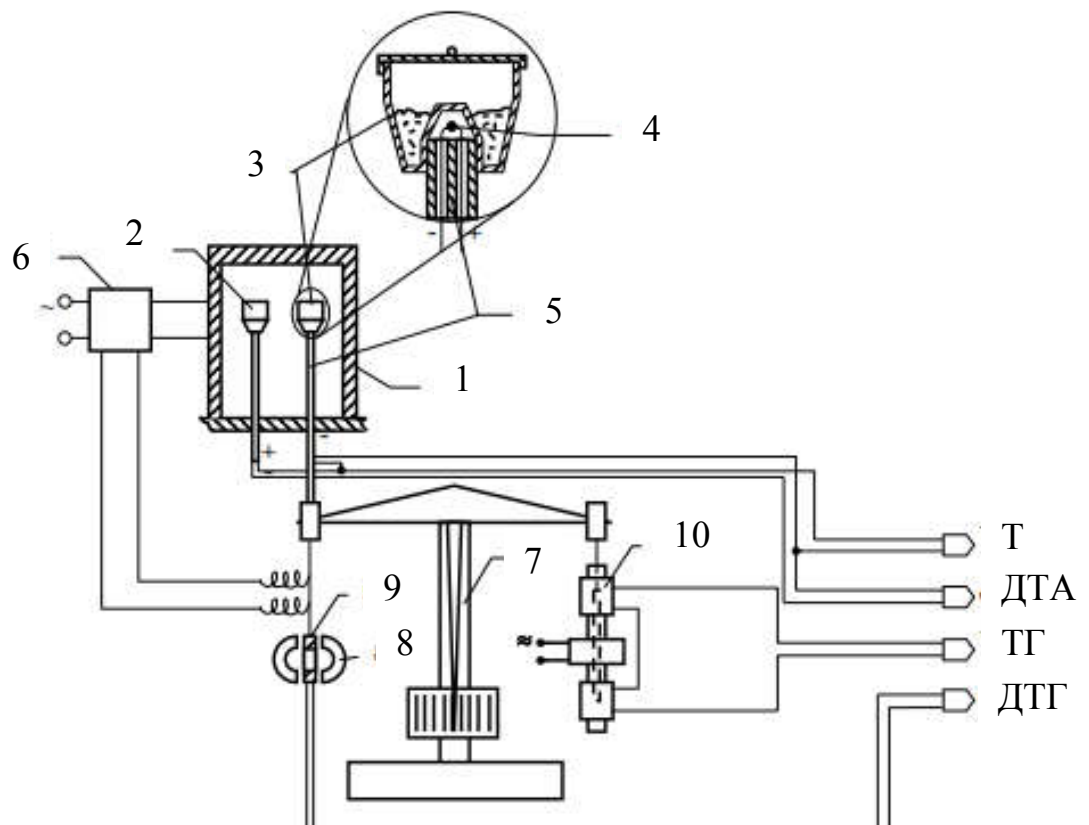


Рис. 2.6 Принципова схема дериватографа: 1 — електрод; 2 — тримач інертної речовини; 3 — тримач зразка; 4 — термопара; 5 — керамічна трубка; 6 — регулятор нагрівання; 7 — ваги; 8 — магніт; 9 — котушка; 10 — диференціальний трансформатор перетворення сигналу ТГ [201]

## 2.5 Мас-спектрометрія

Десорбцію газів із порошоків в процесі нагрівання досліджували за допомогою мас-спектрометра МХ-7304 (рис. 2.7) в діапазон масових чисел 1–200 та з порогом чутливості по Ar —  $10^{-9}$  Па. Зразок поміщали в ампулу з нержавіючої сталі (7). Відкачували за допомогою форвакуумного насосу (15) до тиску  $10^{-3}$  Па. Тиск вимірювали термопарною вакуумною лампою ПМТ-2 (11), що була підключена до вакуумметра термопарного ВИТ-1 (13). Потім перекривали вакуумний кран (10) та відкривали натікач системи напуску СНА-2 (6). Таким чином сполучали ампулу зі зразком з аналізатором (1) мас-спектрометра МХ-7304. Робочий об'єм аналізатора та електрометра (2) були попередньо відкачені магніторазрядним насосом НОРД-250 (16) до  $10^{-9}$  Па. Тиск контролювали термопарною вакуумною лампою ПМТ-2 (5) та іонізаційною вакуумною лампою ПМИ-2 (4), що були підключені до вакуумметра іонізаційного ВИТ-2 (12). Зразки нагрівали в муфельній електропечі (8). Блок регулювання нагріву печі (14) забезпечував швидкість нагрівання  $5\text{ }^{\circ}\text{C}/\text{хв}$ . Поточну температуру вимірювали хромель-алюмелієвою термопарою (9). Кожні  $20\text{ }^{\circ}\text{C}$  за допомогою мас-спектрометра МХ-7304 та самописного потенціометра (17) реєстрували спектр десорбованих газів в діапазон масових чисел 1–200. Відпал зразків проводили до  $1000\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Найбільший робочий тиск в камері мас-спектрометра досягав  $10^{-3}$  Па.

## 2.6 Растрова електронна мікроскопія та рентгенівський мікроаналіз

Морфологію частинок порошку та відколів кераміки вивчали на растровому електронному мікроскопі ESEM Quanta 400 FEG (Germany) за прискорюючої напруги 25 кВ. Оскільки усі зразки були ізоляторами, на них напилювали тонку золото-паладієву плівку для забезпечення стоку електронів із поверхні. Співвідношення Au/Pd дорівнювало 80/20. Товщина плівки досягала 2–15 нм, що залежало від питомої площі поверхні зразка. При цьому слідкували, щоб плівка не була помітна при обраному збільшенні.



Тонку кремнієву пластину, попередньо промиту ацетоном, застосовували як підкладку. Її прикріплювали вуглецевою клійкою стрічкою до алюмінієвого тримача зразка. Найбільше збільшення досягало 200 000 разів.

Співвідношення Ca/P у відпалених (спечених) зразках визначали методом енергодисперсійної рентгенівської спектроскопії (EDX) за допомогою приставки Genesis 4000 (SUTW — Sapphire детектор). Для визначення відносної кількості елементу на кожному зразку обирали випадковим чином п'ять непересічних ділянок. Результат усереднювали. Похибка визначення вмісту кожного елементу не перевищувала  $\pm 0.01\%$ .

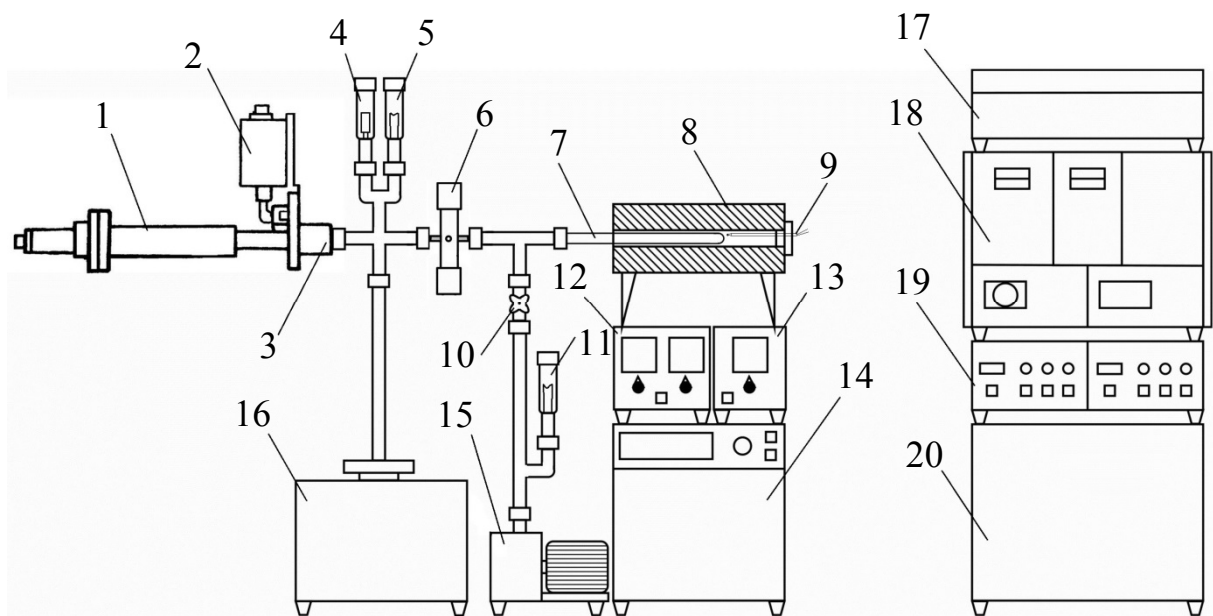


Рис. 2.7 Принципова схема мас-спектрометра МХ-7304: 1 — аналізатор; 2 — генератор високої частоти; 3 — електрометр; 4 — іонізаційна вакуумна лампа ПМИ-2; 5, 11 — термопарна вакуумна лампа ПМТ-2; 6 — натікач СНА-2; 7 — ампула зі зразком; 8 — муфельна електропіч; 9 — термопара; 10 — вакуумний кран; 12 — вакуумметр іонізаційній ВИТ-2; 13 — вакуумметр термопарний ВИТ-1; 14 — блок регулювання нагріву печі; 15 — форвакуумний насос; 16 — насос магніторазрядний НОРД-250; 17 — самописний потенціометр; 18 — стійка мас-спектрометра; 19 — блок управління СНА-2; 20 — блок живлення насосу НОРД-250

## 2.7 Атомна абсорбційна спектроскопія та колориметрія

Кількість кальцію у порошкових пробах визначали за допомогою атомно-абсорбційної спектроскопії (Thermo Electron Corporations, M-series AA spectrometer). Межа виявлення для кальцію становила  $1 \text{ мкг} \cdot \text{л}^{-1}$ . Перед аналізом порошок фосфату кальцію розчиняли соляною кислотою. Потім розчин розводили до необхідної концентрації. Досліджуваний зразок переходив в газоподібний стан шляхом розпорошування за допомогою термічної дисоціації (розбрикування в полум'я). Атоми в основному стані поглинають оптичне випромінювання, яке вони випромінюють у збудженому стані. Джерело світла — порожниста катодна лампа, яка виготовлена з елемента, що визначається. Стандарт з відомим вмістом кальцію необхідні для встановлення зв'язку між вимірюваним поглинанням та концентрацією компонента. Це відношення спирається на закон Ламберта-Бера. Відповідна кількість ортофосфатних іонів була виміряна за допомогою колориметрії з використанням амонія молібденовокислого у присутності  $\text{C}_6\text{H}_6\text{O}_2$  і  $\text{Na}_2\text{SO}_3$ . В результаті хімічної реакції фосфору з цими речовинами розчин, що досліджували забарвлювався синім кольором. Інтенсивність цього забарвлення визначали фотометрично за допомогою спектрофотометра Varian Cary Win UV spectrophotometer ( $\lambda = 725 \text{ нм}$ ). Кожне вимірювання повторювали п'ять разів. Точність вимірювання становила  $\sim 0.2 \%$  для кальцію,  $\sim 0.02 \%$  для фосфору та  $\sim 0.2 \%$  для відношення Ca/P.

### Висновки до розділу 2

У розділі описано методи та умови отримання експериментальних зразків, а також режими роботи експериментальних установок і обладнання, що використовували для дослідження зразків при виконанні дисертаційної роботи.

1. Методами водного та твердофазного синтезів отримано та досліджено нанорозмірні порошки ФК із різним значенням Ca/P у межах 1.0–1.5;

2. Вперше розроблено методику отримання нано- та субмікросталічних порошків, що склалися з однофазного  $\beta$ -ПФК та його сумішей із  $\alpha'$ -ПФК, а також поліфазних сумішей  $\beta$ -ПФК і  $\beta$ -ТКФ із метастабільними  $\alpha'$ -ПФК та  $\alpha'$ -ТКФ;

3. Розроблено методику швидкого та простого мікрохвильового безводного синтезу нанокристалічного кальцій-дефіцитного гідроксиапатиту з домішками натрію;

4. Визначено умови отримання моно- та поліфазних, однорідних і функціонально-градієнтних біоматеріалів на основі ФК із значеннями  $1.0 \leq \text{Ca/P} < 1.67$ , що склалися з метастабільних і стабільних фаз.

Матеріали, які наведено в розділі 2, опубліковано в [10, 11, 13, 16, 18, 21, 23].

### РОЗДІЛ 3

## СИНТЕЗ, СТРУКТУРА, КРИСТАЛІЗАЦІЯ ТА ТЕРМІЧНІ ФАЗОВІ ПЕРЕХОДИ В ФОСФАТАХ КАЛЬЦІЮ

### 3.1 Синтез і кристалізація пірофосфатів кальцію та утворення трикальційфосфату в аморфному фосфаті кальцію з відношенням $\text{Ca/P} = 1$

Під час водного синтезу ФК склад і структура осаджень суттєво залежать від низки факторів, із яких, за решти заданих, визначальними є температура, тривалість осадження, процедура видалення побічних продуктів реакції та перетворення осаду в порошок (сушіння) [202]. Ураховуючи попередній досвід, для визначення оптимальних умов отримання початково аморфних ФК дослідили сукупність зазначених чинників [203]. Як зазначалося в підпунктах 1.2 та 2.1 тривале знаходження аморфного ФК в матковому розчині за нормальної температури приводить до утворенні в такому осаді нанокристалічних осередків. Підвищення температури прискорює цей процес. Цими властивостями АФК пояснюються вибір досить низької температури синтезу ( $5\text{ }^{\circ}\text{C}$ ), а також короткого часу осадження (5 хв, 3 хв і 1 хв). Відповідні порошки, позначили індексами «5», «3» і «1», що характеризують час упродовж якого вихідні розчини зливали та швидко перемішували. Оскільки однією з цілей дослідження було встановлення впливу процедури обробки осадів на розвиток термічних процесів у порошках, кожен зразок мав другий індекс. Індекс «п» означає, що осад перед ліофілізацією шестикратно промивали у дистильованій воді. Відповідно індекс «н» означає, осад не зазнавав обробки. Наприклад, порошок  $1_1^{\text{п}}$  отримано з осаду який синтезували упродовж 1 хв і промивали, а порошок  $2_5^{\text{н}}$  — упродовж 5 хв і не промивали. Процедура синтезу з водних розчинів і схема позначення зразків детально описана в розділі 2.1.

Найбільш поширеними є керамічні біоматеріали. Їхні властивості визначаються фізико-хімічними характеристиками застосованого порошку та умовами спікання пресувань (компактів) із них [204]. Значення середнього розміру зерна та густини пресовок збільшуються зі збільшенням температури спікання. В свою чергу від густини кераміки лінійно залежать такі характеристики як модуль Юнга, коефіцієнт Пуассона, ударна в'язкість та міцність на згинання. Спікання, наприклад, ГА кераміки може проводитися при температурі, що нижча ніж температура його термічного розкладання. Спікання за надвисоких температур 1250–1400 °C звісно покращує щільність, але одночасно призводить до дегідратації ГА та утворення сторонніх фаз, таких як ТКФ, що погіршують механічні властивості кераміки [205]. Для запобігання дегідратації застосовують спікання ГА кераміки у вологій атмосфері. Це робить ГА стабільним до температури 1350 °C. Механічні властивості також лінійно зростають і досягають максимуму при 1300 °C, але нижче 1200 °C вони були нижчі, ніж у ГА, що спікають у повітрі при відповідних температурах. Спікання кераміки у вакуумі спричиняє розкладання ГА за більш низьких температурах, і, отже, механічні властивості будуть гірше, ніж властивості ГА кераміки, що спікають у повітрі. [206, 207]. З тієї ж причини співвідношення Са/Р вихідного порошку суттєво впливає на механічні характеристики спеченої кераміки. Як зазначалося в підпункті 1.1, при Са/Р < 1,67 утворюється КДГА, який при нагріванні розкладається на стехіометричний ГА та β-ТКФ. Кількість останнього обернено пропорційна відношенню Са/Р. Наявність же β-ТКФ в кількості >20 мас.% дуже згубна для спікання щільної кераміки. Отже, чим ближче відношення Са/Р до 1,67 тим щільніше отримують кераміку [208, 209]. Попереднє кальцинування порошку ГА за температури 800 °C і 900 °C робить розподіл частинок за розміром більш однорідним за рахунок злиття малих та дефектних частинок. При цьому фазовий склад порошку не змінюється під час кальцинування, а більш ідеальні частинки ефективніше упаковуються, що дає кращі механічні властивості кінцевої кераміки [210].

Збільшення концентрації вихідних реагентів при синтезі методом осадження з водних розчинів також дає вихід гомогенного кінцевого продукту [211]. Також щільність кераміки обернено пропорційна розміру частинок порошку [212]. Зазвичай, при зменшенні розмірів частинок збільшується їхня питома поверхня, що також сприяє спіканню [213]. Спечені компакти з порошку ГА, одержаного через ліофілізацію, мають значно вищу щільність, міцність і твердість, ніж компакти з висушеного порошку, оскільки є більш дрібнозернистими та гомогенними [214]. Наявність аморфної фази значно знижує температуру спікання компактів [215].

У зв'язку з цим досліджували характеристики вихідних порошків і їхню термічну поведінку. Порошок  $1_5^{\text{II}}$ , вихідний порошок (тобто, після отримання) був дифракційно-аморфним, про що свідчить характерне дифузне гало в інтервалі  $20\text{--}35^\circ 2\Theta$ , та складався зі з'єднаних між собою наночастинок діаметром приблизно  $30\text{--}50\text{ нм}$  (рис. 3.1а і 3.2а).

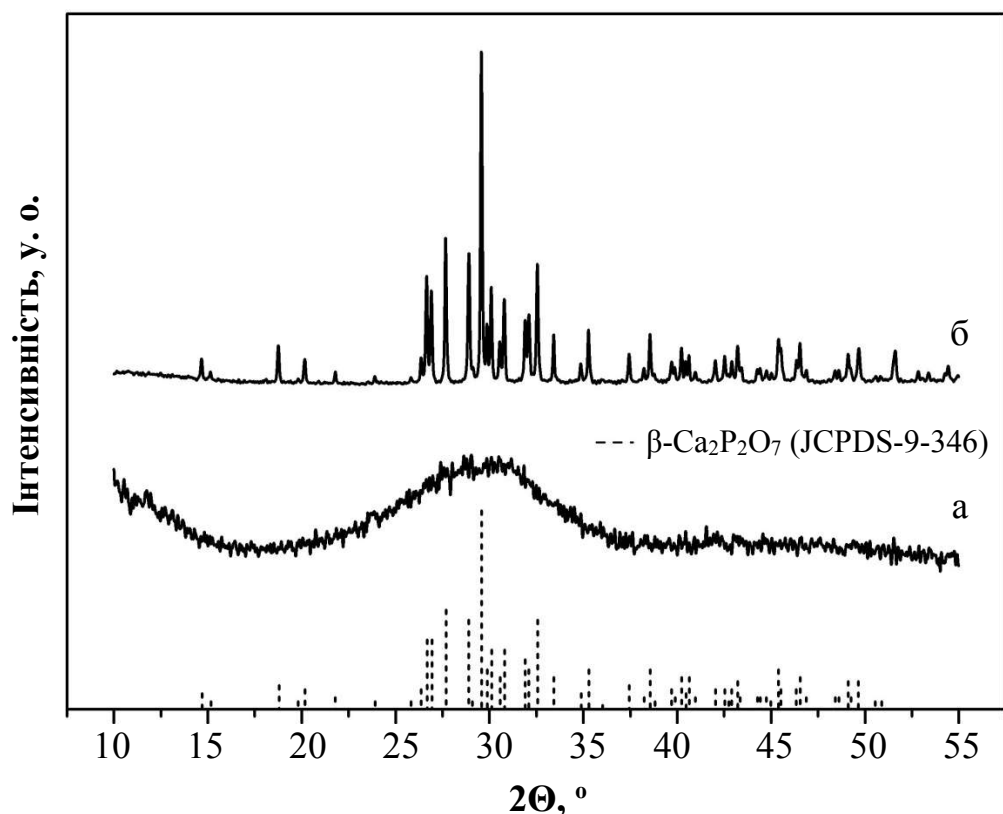


Рис. 3.1 Дифрактограми: а — вихідного порошку  $1_5^{\text{II}}$ , б — після нагрівання до  $980^\circ\text{C}$

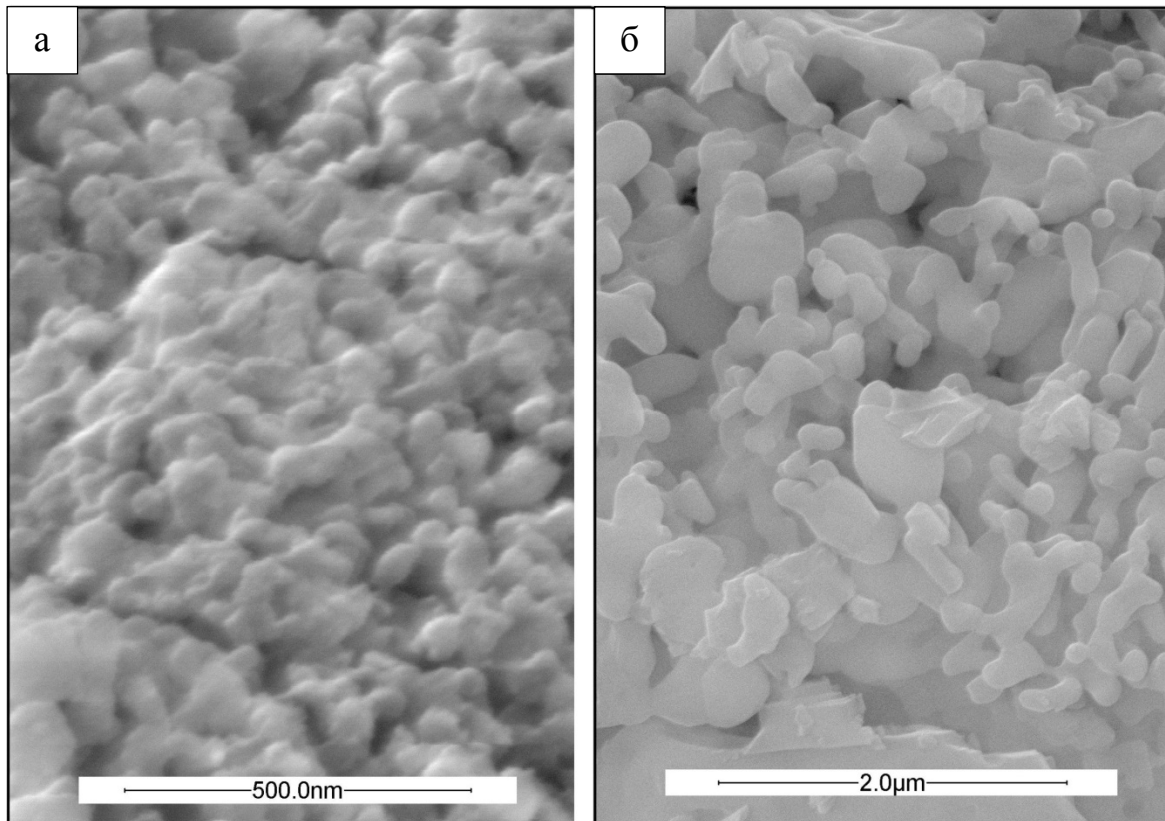


Рис. 3.2 Мікроснімки: а — вихідного порошку  $15^{\text{п}}$ , б — після нагрівання до  $980\text{ }^{\circ}\text{C}$

Аморфний стан порошку зберігався до температури  $600\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Про що свідчить все ще інтенсивне аморфне гало, але на ньому вже можна розрізнити слабкі та широкі дифракційні максимуми. (рис. 3.3а). Починаючи з  $620\text{ }^{\circ}\text{C}$  інтенсивність цих дифракційних максимумів зростає, тобто починається процес кристалізації (рис. 3.3б). Зразок повністю кристалізувався в інтервалі температур  $620\text{--}720\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Інтенсивність дифракційних максимумів, що збільшилась, і їхнє звуження шляхом порівняння з еталонними дифрактограмами дозволили однозначно ідентифікувати фази, що утворилися.

Отримані дифракційні картини співпадали з  $\alpha$ - та  $\beta$ -поліморфними модифікаціями пірофосфату кальцію (рис. 3.3б–в). Виявлений  $\alpha$ -ПФК є високотемпературним поліморфом і зазвичай, як вказувалося в підпункті 1.3, утворюється внаслідок переходу  $\beta$ -ПФК за температур понад  $1200\text{ }^{\circ}\text{C}$  [93]. Цю фазу, як метастабільну за середніх температур, позначено  $\alpha'$ -ПФК.

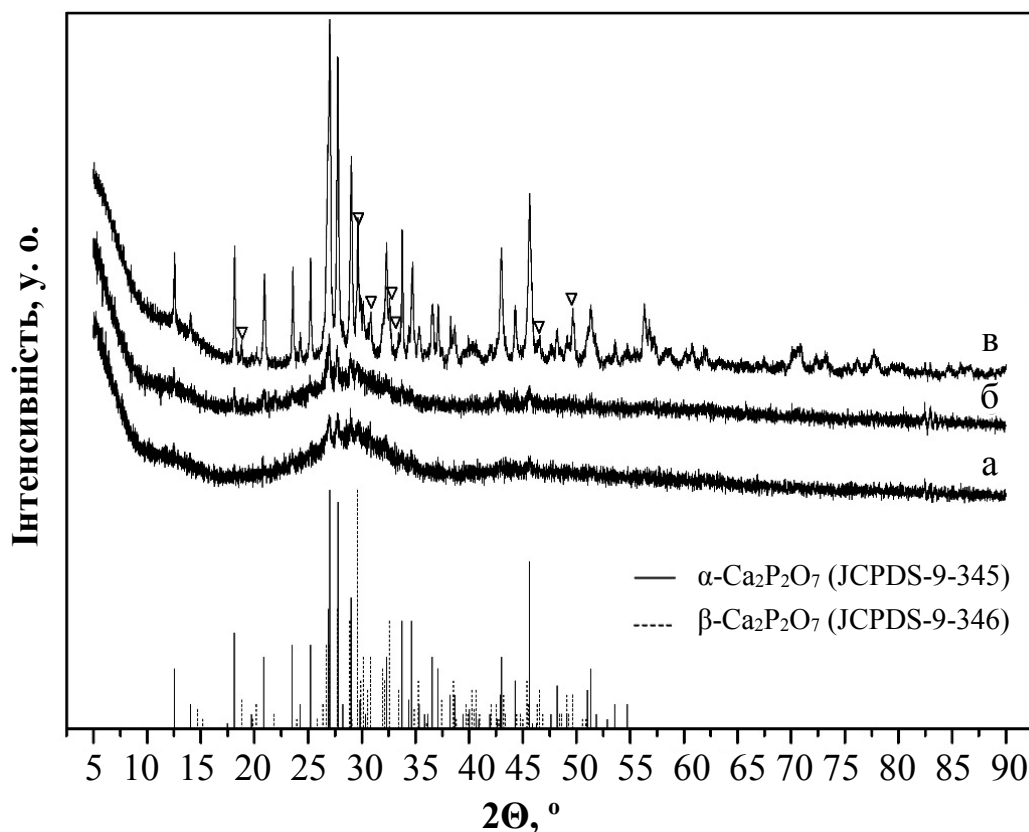


Рис. 3.3. Дифрактограми порошку після нагрівання до: а — 600 °С, б — 640 °С і в — 680 °С (максимуми β-ПФК позначено ▽ )

За підвищення температури нагрівання порошку понад 800 °С, α'-ПФК поступово переходив у рівноважний за цих температур поліморф β-ПФК. Це показують як дифрактограми (рис. 3.1б), так і ІЧ-спектри (рис. 3.4, табл. 3.1). В початковому зразку, під час переходу та в кінцевому продукті β-ПФК (рис. 3.5а, б) відношення  $\text{Ca/P} = 0.97 \pm 0.02$ , що добре корелює з розрахунковим відношенням  $\text{Ca/P}$  в синтетичному розчині ( $\text{Ca/P} = 1$ ) (підпункт 2.1).

Скорочення тривалості синтезу до трьох хвилин за результатами рентгенофазового аналізу здавалося б не вплинуло на вихідний стан порошку (Порошок 1<sub>3</sub><sup>п</sup>) та фази після його кристалізації. Як і в попередньому випадку, вихідний порошок був дифракційно-аморфним і кристалізувався при 640–740 °С у α'-ПФК і β-ПФК (рис. 3.6в–г). Однак наслідками подальшого нагрівання були не тільки поступове перетворення α'-ПФК → β-ПФК, але й утворення невеликої кількості β-ТКФ за температури понад 800 °С (рис. 3.6).



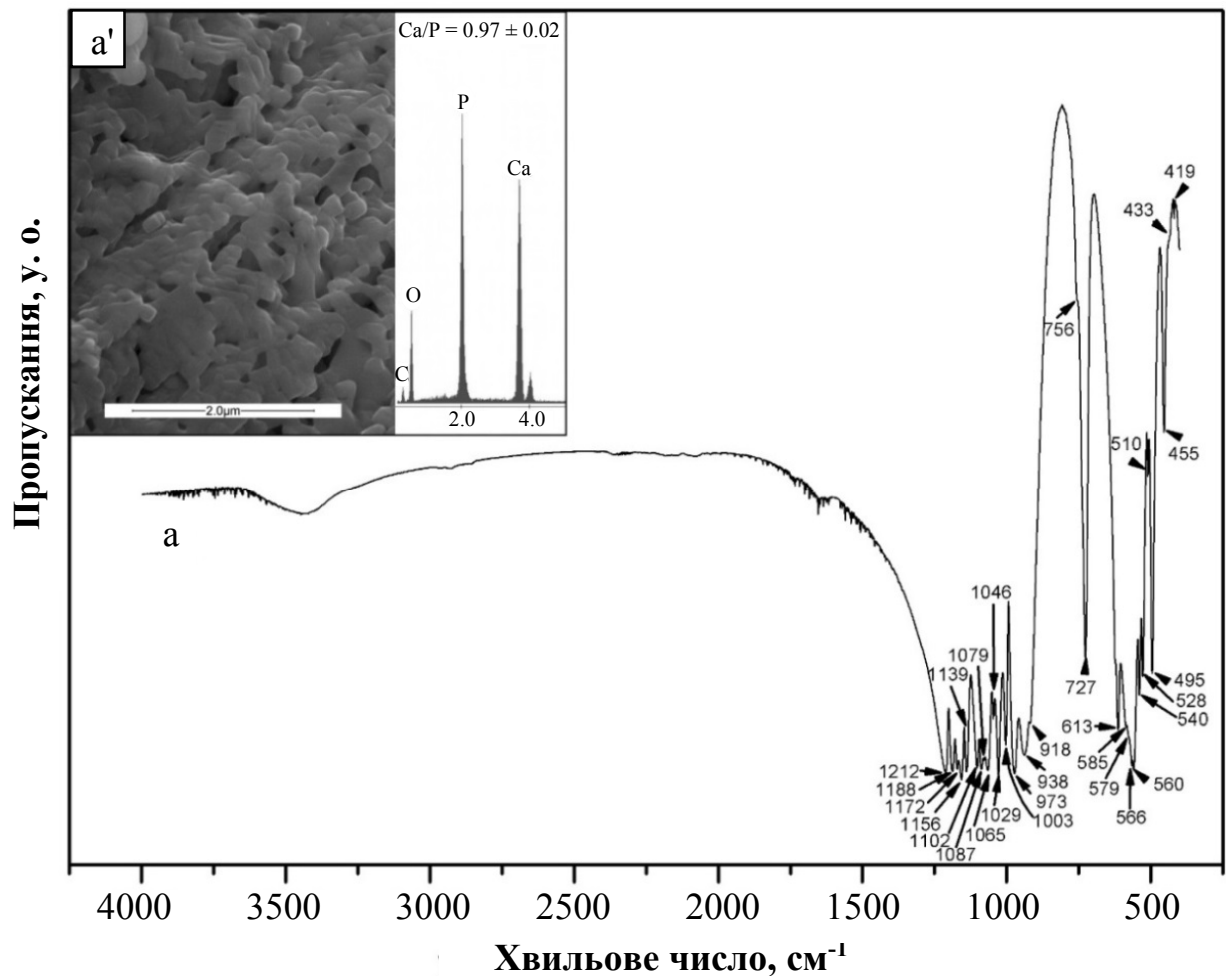


Рис. 3.4 ІЧ — а та мікрорентгенівський — а' спектри порошку  $15^{\text{II}}$  після нагрівання до  $980\text{ }^{\circ}\text{C}$  [3]

Цей результат був неочікуваним, так як для  $\beta$ -ТКФ характеризується співвідношення  $\text{Ca/P} = 1.5$ , позаяк у реакційному розчині реактиви були тільки у співвідношенні  $\text{Ca/P} = 1$ .

Аналіз кривих структурного фазового переходу показує, що вони не суворо симетричні (рис. 3.7). Темп зменшення  $\beta$ -ПКФ повільніший ніж збільшення кількості  $\alpha'$ -ПКФ. Тобто під час нагрівання одна з фаз (чи обидві) були також пов'язані з іншими процесами, окрім фазового перетворення. Так як вміст  $\beta$ -ТКФ ( $\sim 12$  мас.%) не залежить від динаміки переходу, причина цих процесів могла бути зароджена ще на докристалізаційній стадії. Однак дифрактограми на цій стадії не виявляли ніяких відмінностей від властивих порошку  $15^{\text{II}}$  (такий же дифузійний максимум). Тому процеси та можливі зміни в порошку до кристалізації вивчали за допомогою ІЧ-спектрів.

ІЧ-поглинання у спектрі порошку 1<sub>5</sub><sup>п</sup> після нагрівання до 800 °С та 980 °С

Максимуми (см <sup>-1</sup> )		Табличні (довідкові) максимуми (см <sup>-1</sup> )		Ідентифікація	
800 °С	980 °С	α-ПФК	β-ПФК		
419	419	—	422	δPO <sub>2</sub>	
433	433 <i>пл</i>	430	—		
455	455	—	457		
495	495	—	498		
503 <i>пл</i>	—	500	—		
—	528	—	529		
535	—	533	—		
—	540	—	541		
—	566	570	568		
575	579 <i>пл</i>	580	—		
—	585 <i>пл</i>	—	587		
613	613	—	615		
728	727	—	728		ν <sup>s</sup> PO <sub>P</sub>
757	756 <i>пл</i>	752	—		
—	918 <i>пл</i>	—	923	ν <sup>a</sup> PO <sub>P</sub>	
940	938	—	946		
981	973	980	978		
1003 <i>пл</i>	1003	—	1004	ν <sup>a</sup> PO <sub>3</sub>	
1028	1029	1025	1029		
1043	1046	1041	1049	ν <sup>s</sup> PO <sub>3</sub>	
1063	1065	1060	1068		
—	1079 <i>пл</i>	—	1079	ν <sup>a</sup> PO <sub>3</sub>	
1089 <i>пл</i>	1087	—	1089		
1103 <i>пл</i>	1102	—	1105		
1121 <i>сл</i>	—	1120	—		
1138 <i>сл</i>	1139	—	1141		
1159	1156	1155	1160		
—	1172	1172	1175		
1186 <i>пл</i>	1188	—	1190		
1209	1212	1205	1215		

Примітки: *пл* — плече, *сл* — слабке

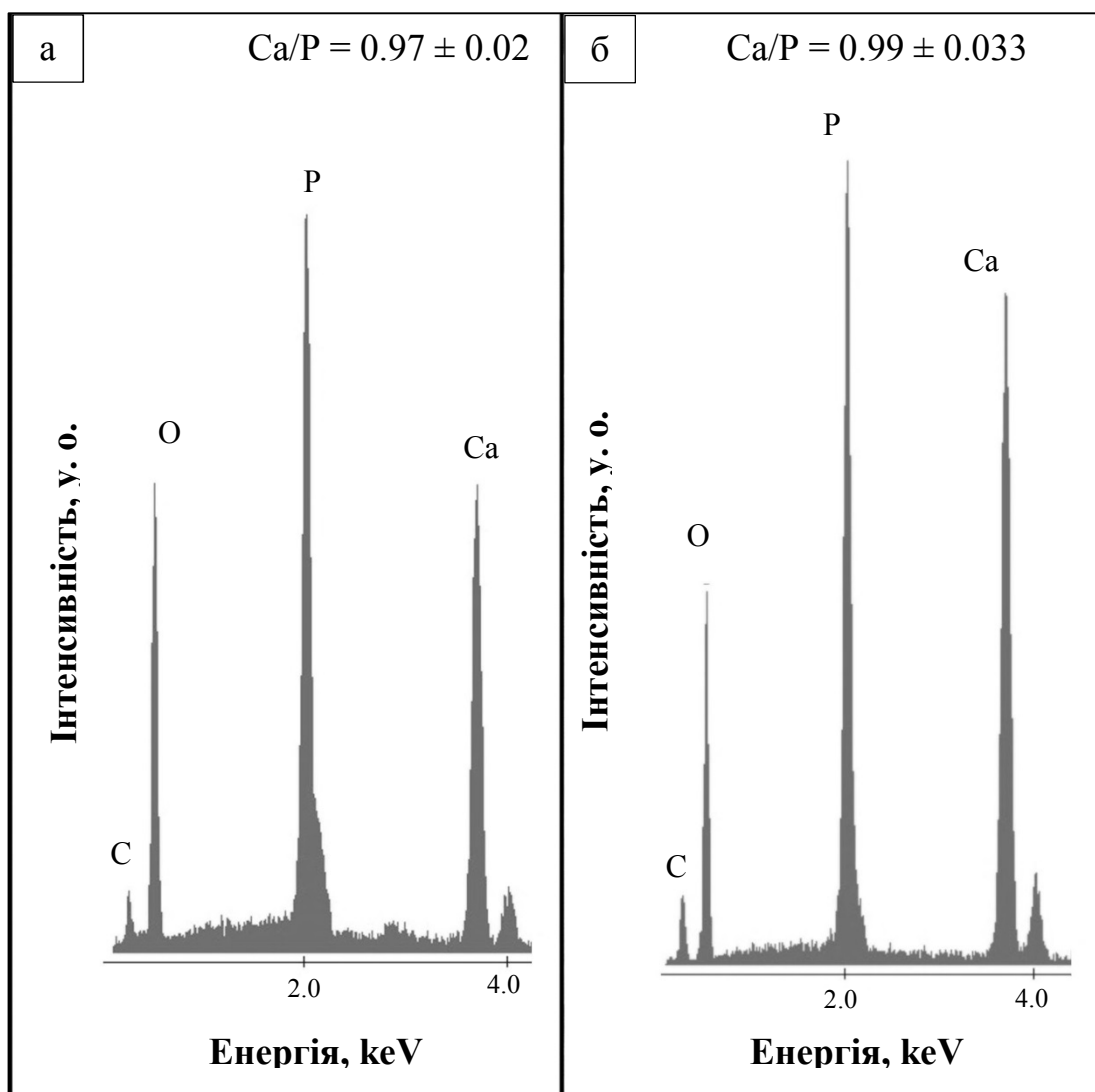


Рис. 3.5 EDX-спектри: а — вихідного порошку  $1_5^{\text{II}}$ , б — після нагрівання до 980 °C

ІЧ-спектр вихідного порошку (рис. 3.8 а) містив нерозділені смуги поглинання при 442  $\text{cm}^{-1}$ , 547  $\text{cm}^{-1}$ , 875  $\text{cm}^{-1}$ , 1006  $\text{cm}^{-1}$ , 1072  $\text{cm}^{-1}$  і 2390  $\text{cm}^{-1}$ , які належать аморфному гідрофосфату кальцію,  $\text{CaHPO}_4$  [216]. Лінії поглинання, що належать домішкам, також були присутні. Смуга 1458  $\text{cm}^{-1}$  є типовою для карбонатних іонів, а слабке поглинання 2348  $\text{cm}^{-1}$  свідчить про поверхнево-адсорбований вуглекислий газ [217].

Нагрівання порошку до 300 °C (рис. 3.8 в) призвело до наступних змін. Первісно інтенсивні поглинання 3410  $\text{cm}^{-1}$ , 3200  $\text{cm}^{-1}$ , 3140  $\text{cm}^{-1}$  і 3075  $\text{cm}^{-1}$  і гострий максимум 1400  $\text{cm}^{-1}$  стрімко слабнули, і, окрім першого, зникали.

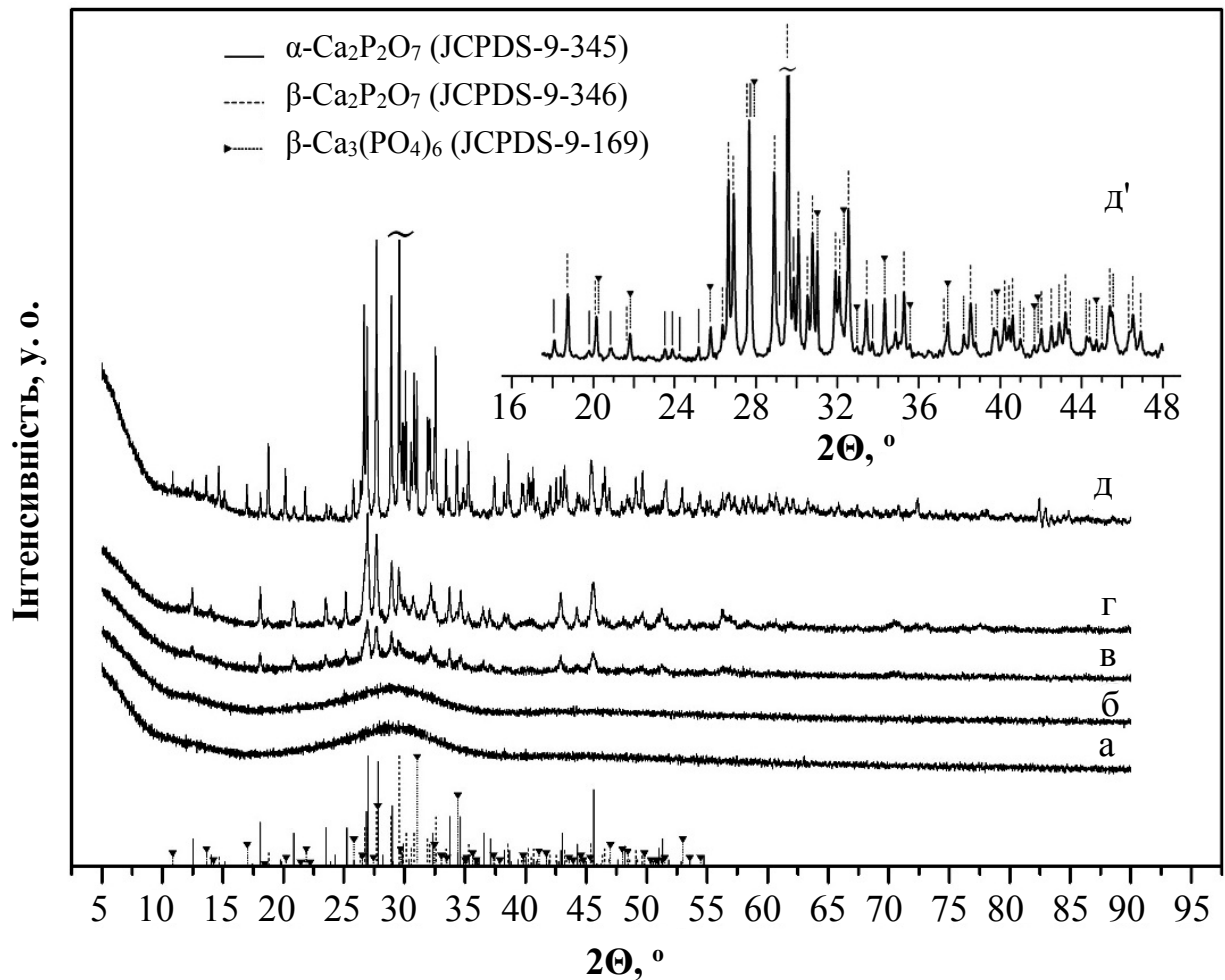


Рис. 3.6 Дифрактограми порошку 13<sup>П</sup>: а — у вихідному стані, б — після нагрівання до 500 °С, в — 640 °С, г — 800 °С і д — 980 °С, д' — розширена частина дифрактограми д для полегшення ідентифікації фаз [4]

Після нагрівання порошку до 200 °С (рис. 3.8 б) спектр містить нерозділені смуги 458 см<sup>-1</sup>, 548 см<sup>-1</sup>, 1010 см<sup>-1</sup> і 1084 см<sup>-1</sup> від ν<sub>2-</sub>, ν<sub>4-</sub>, ν<sub>1-</sub> і ν<sub>3-</sub> мод PO<sub>4</sub><sup>3-</sup> та 878 см<sup>-1</sup> і слабке широке поглинання поблизу 2390 см<sup>-1</sup> від Р–О(Н) та Н–О(Р) розтягувальних мод HPO<sub>4</sub><sup>2-</sup> в аморфному СаНРО<sub>4</sub>. Фіксуються також залишки домішкових частинок абсорбованої води (3430 см<sup>-1</sup> і 1654 см<sup>-1</sup>) та карбонатних іонів (поблизу 1400 см<sup>-1</sup>). Унаслідок, порошок є аморфним СаНРО<sub>4</sub> із незначними домішками (рис. 3.6 б). Нагрівання до більших температур призводить до помітних змін.

Спектр порошку після нагрівання до 300 °С показує зсув нерозділених смуг до більших хвильових чисел. Смуга 878 см<sup>-1</sup> зникає, а 2390 см<sup>-1</sup> слабне.

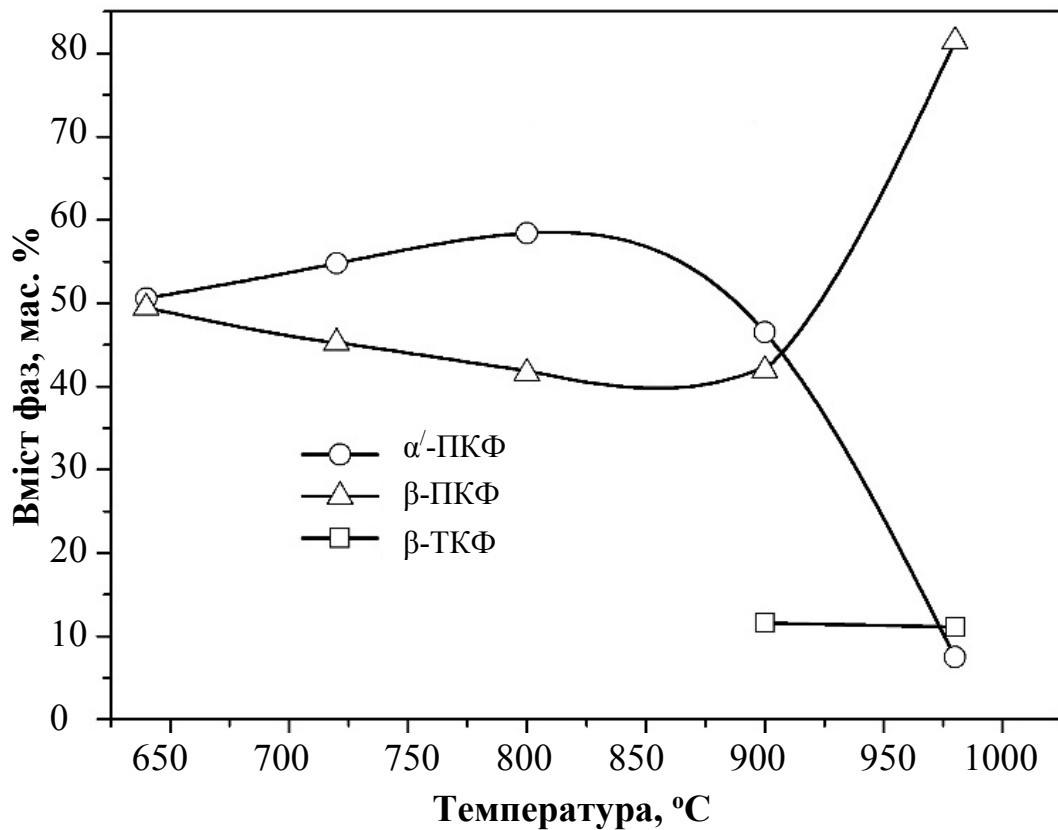
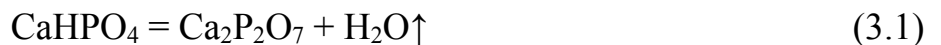


Рис. 3.7 Відносний вміст кристалізованих фаз під час нагрівання порошку  $13^{\text{II}}$  (похибка вимірювання не більша за розмір маркерів)

Натомість з'являється чітко виражений максимум  $738\text{ см}^{-1}$ , який належить іону  $\text{P}_2\text{O}_7^{4-}$  у ПФК. Зсув і інтенсивність максимуму посилюється водночас із ослабленням поглинань  $\text{HPO}_4^{2-}$  зі збільшенням температури (рис. 3.8 в, г).

У спектрі порошку після нагрівання до  $600\text{ }^\circ\text{C}$  (рис. 3.8 г) поглинання  $1460\text{ см}^{-1}$  відсутнє, бо карбонатні домішки, якими воно обумовлено, розкладаються та десорбують. Широка смуга  $\text{HPO}_4^{2-}$  при  $2390\text{ см}^{-1}$  також не фіксується. Ці зміни відображають завершення реакції переходу (конденсації) монетиту в пірофосфат кальцію у порошку:



Нерозділені смуги починають розщеплюватися (як от, з'являється поглинання  $1027\text{ см}^{-1}$  і  $982\text{ см}^{-1}$ ), а при  $640\text{ }^\circ\text{C}$  фіксується спектр із тонкою структурою, за яким надійно ідентифікуються кристалічні пірофосфати кальцію  $\alpha$ -ПФК і  $\beta$ -ПФК (рис. 3.8 г, д і табл. 3.2) [104].

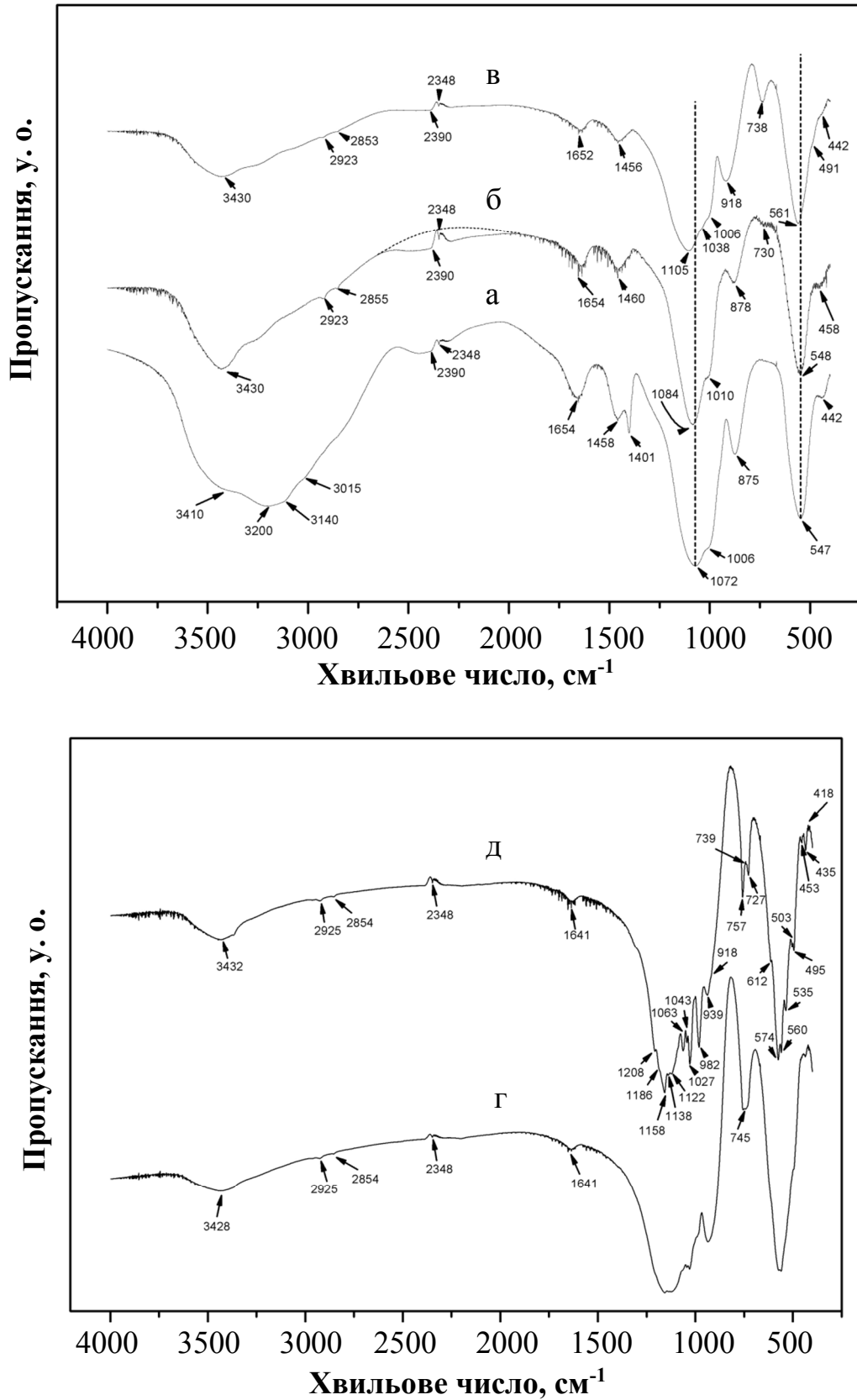


Рис. 3.8 ІЧ-спектри: а — вихідного порошку  $13P$ , та після його нагрівання до температур б —  $200\text{ }^\circ\text{C}$ , в —  $300\text{ }^\circ\text{C}$ , г —  $600\text{ }^\circ\text{C}$  і д —  $640\text{ }^\circ\text{C}$  [4]

Унаслідок, результати ІЧ-досліджень прояснили хімічні та фазові перетворення у процесі нагрівання порошку, проте, як і рентгенівські, не дали відповіді на причину виникнення додаткового джерела кальцію для утворення  $\beta$ -ТКФ і його механізм. Робочою гіпотезою стала можлива присутність у порошок незначної кількості деякої сполуки кальцію, аморфний стан якої не проявляє її на дифрактограмах, а відсутність компонентів із дипольним моментом — в ІЧ-спектрах. Для відповіді досліджували ФК, одержані з осадів на найбільш технічно-можливих ранніх стадіях синтезу.

Таблиця 3.2

ІЧ-поглинання порошку 1<sub>3</sub><sup>н</sup> після нагрівання до 640 °С

Поглинання (см <sup>-1</sup> )	Довідкові поглинання (см <sup>-1</sup> )		Поглинання залишкове від Ca <sub>2</sub> P <sub>2</sub> O <sub>7</sub> (см <sup>-1</sup> )
	$\alpha$ -ПФК	$\beta$ -ПФК	
418		422	
435	430		
453		457	
495		498	
503	500		
535	533		
560			561
574	570		
612		615	
727		728	
739			738
757	752		
918			918
939		946	
982	980		
1027	1025		
1043	1041		
1063	1060		
1122	1120		
1138		1141	
1158	1155		
1186		1190	
1208	1205		

Для порошку  $1_1^{\text{II}}$  отримано суттєві відмінності від результатів для попередніх порошків як за рентгенівськими, так і за ІЧ-спектрометричними даними. Спочатку аморфний порошок кристалізувався в приблизно такому ж інтервалі 630–740 °С, однак із утворенням чотирьох фаз:  $\alpha'$ -ТКФ і  $\beta$ -ПФК,  $\beta$ -ТКФ,  $\alpha'$ -ПФК (рис. 3.9, табл.3.3).

Три з них описано вище, а  $\alpha$ -ТКФ є високотемпературним поліморфом, у який переходить  $\beta$ -ТКФ за температур понад 1200 °С (див. підпункт 1.2). Аналогічно до поліморфу  $\alpha$ -ПФК, він є метастабільним за середніх температур і позначений як  $\alpha'$ -ТКФ. Для виявлення можливого впливу газового оточення на результати, кристалізацію провели у трьох середовищах: на повітрі, у вакуумі та в парах води. В усіх трьох середовищах результати були порівняними (табл. 3.3).

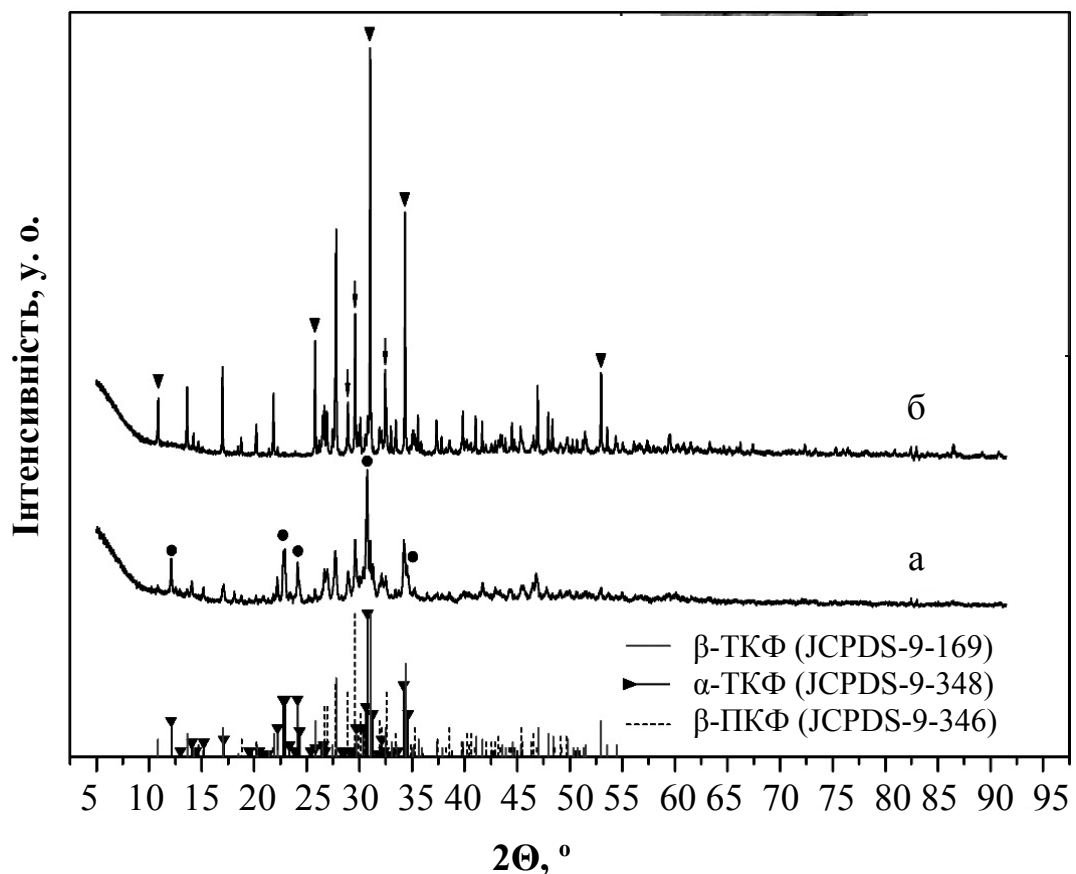


Рис. 3.9 Дифрактограми порошку  $1_1^{\text{II}}$  після нагрівання у повітрі до а — 720 °С (показано як ● тільки максимуми основної фази  $\alpha'$ -ТКФ) і б — 980 °С (показано основні фази  $\beta$ -ТКФ як ▼ і  $\beta$ -ПФК як ↓)



Під час збільшення температури після кристалізації метастабільні фази поступово переходили в стабільні та поблизу 1000 °С частково спечений порошок був двофазним із  $\beta$ -ТКФ і  $\beta$ -ПФК (часом із залишком  $\alpha'$ -ПФК). Основною була фаза  $\beta$ -ТКФ, що підтверджувалося також відношенням  $\text{Ca/P} = 1.48$  (рис. 3.10). Звідси впливало, що скорочення часу синтезу визначально сприяло утворенню ТКФ.

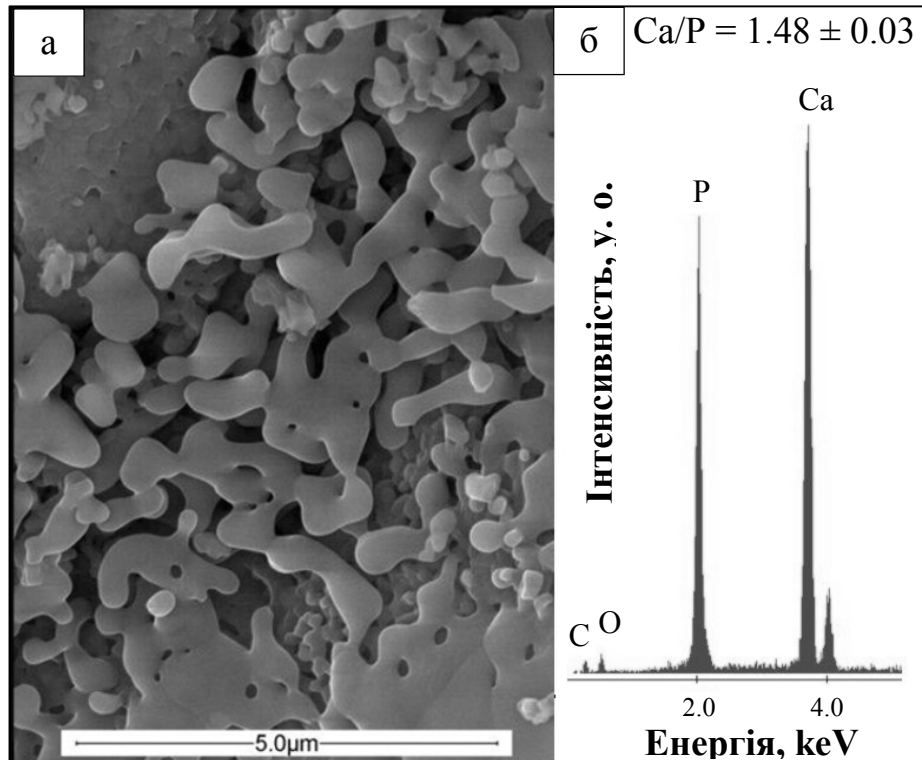


Рис. 3.10 Порошок  $1_I^{\text{II}}$  після нагрівання у повітрі до 980 °С:  
а — мікрознімок та б — EDX-спектр

Результати ІЧ-спектрометричного дослідження виявили причину такого кардинального впливу. Спектр порошку  $1_I^{\text{II}}$  подібний до спектру порошку  $1_3^{\text{II}}$  за виключенням інтервалів, виділених як ділянки а на рис. 3.11. При великих хвильових числах сюди входять поглинання  $3530 \text{ cm}^{-1}$ ,  $3625 \text{ cm}^{-1}$ ,  $3670 \text{ cm}^{-1}$ ,  $3715 \text{ cm}^{-1}$ ,  $3875 \text{ cm}^{-1}$  і  $3930 \text{ cm}^{-1}$  від гідроксиду кальцію  $\text{Ca}(\text{OH})_2$ . За середніх і малих значень позначені поглинання  $1430 \text{ cm}^{-1}$  і  $710 \text{ cm}^{-1}$  від карбонату кальцію  $\text{CaCO}_3$  [218]. Звідси впливає походження додаткового кальцію для утворення ТКФ.

Термічна еволюція фаз у порошку 1<sup>н</sup> за прецизійним аналізом Рітвельда

ФК / мас.%	$\alpha$ -ПФК	$\beta$ -ПФК	$\alpha$ -ПФК + $\beta$ -ПФК	$\alpha$ -ТКФ	$\beta$ -ТКФ	$\alpha$ -ТКФ + $\beta$ -ТКФ
$T / ^\circ\text{C}$						
720, повітря	9.7 (65)	27.9 (64)	37.6	45.8 (74)	16.6 (58)	62.4
720, пари H <sub>2</sub> O	7.2 (90)	31.2 (94)	38.4	38.3 (129)	23.3 (113)	61.6
800, вакуум	10.8 (95)	28.8 (80)	39.6	41.6 (84)	18.8 (63)	60.4
980, повітря	1.7 (120)	36.6 (170)	38.3	—	61.7 (360)	61.7

У дужках — середній розмір кристалів у нм

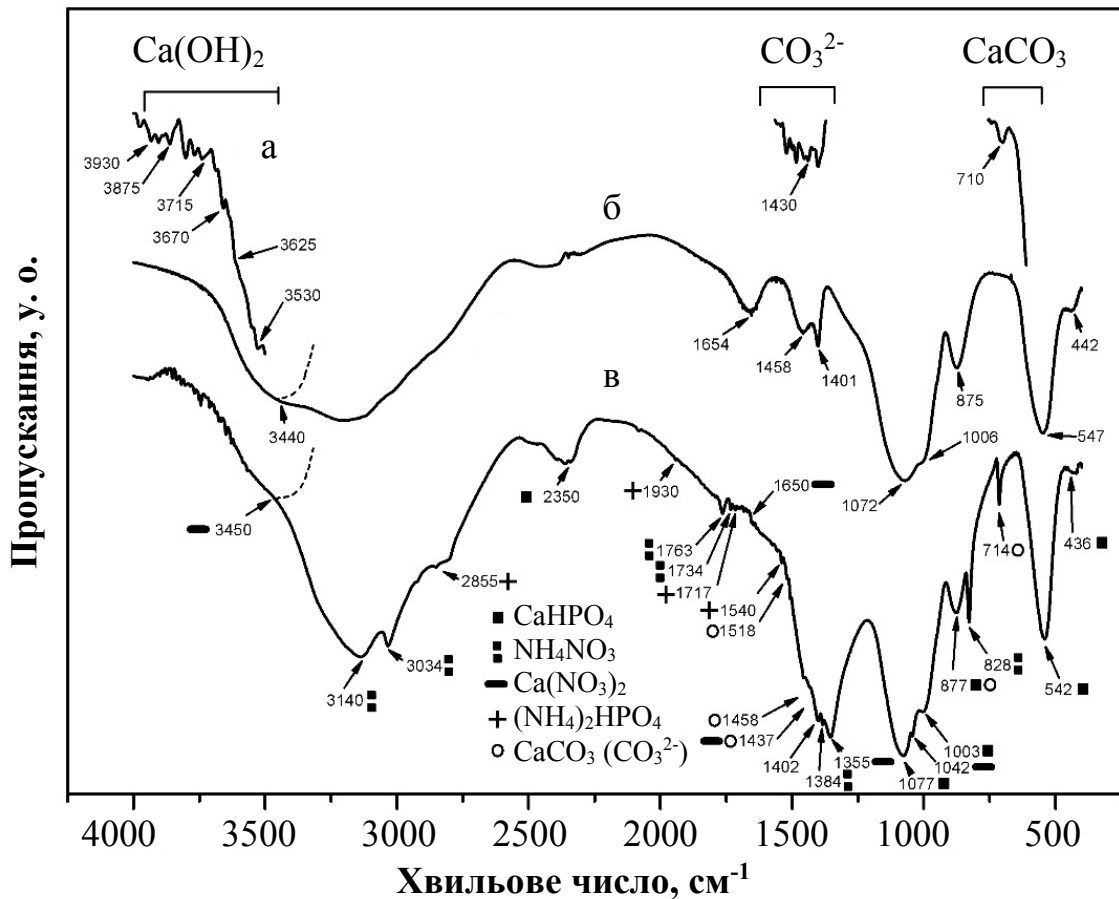


Рис. 3.11 ІЧ-спектри порошоків: а — 1<sup>н</sup>, б — 1<sub>3</sub><sup>н</sup> та в — зістареного порошку 2<sub>1</sub><sup>н</sup> [3]

За надто малих тривалостей ( $< 5$  хв) і відносно низької температури ( $5\text{ }^\circ\text{C}$ ) реакція синтезу не встигає завершитися. Залишаються вихідні реагенти, які не прореагували. Високорозчинні  $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$  та побічний продукт реакції  $\text{NH}_4\text{NO}_3$  видаляються з осаду під час промивання, проте не повністю видаляється  $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$ .

Розчинність  $\text{NH}_4\text{NO}_3$  (208 г/100 г води) майже вдвічі більша за таку для  $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$  (121 г/100 г води) та значно вища за розчинність  $\text{Ca}(\text{OH})_2$  (0,1 г/100 г води), не кажучи вже про  $\text{CaCO}_3$  ( $14 \cdot 10^{-4}$  г/100 г води) при  $18\text{ }^\circ\text{C}$  [219]. Термічний розклад  $\text{Ca}(\text{OH})_2$  починається при  $520\text{ }^\circ\text{C}$ , а  $\text{CaCO}_3$  — при  $850\text{--}900\text{ }^\circ\text{C}$ , так що деяка кількість утвореного внаслідок  $\text{CaO}$  була присутня в порошках  $1_3^{\text{п}}$  і  $1_1^{\text{п}}$  у процесах кристалізації та подальших фазових перетвореннях. У випадку свіжих порошоків додатковим джерелом кальцію є  $\text{CaO}$  із термічного розкладу  $\text{Ca}(\text{OH})_2$  за середніх температур, а зістарених — розкладу  $\text{CaCO}_3$  за підвищених;  $\text{Ca}(\text{OH})_2$  активно реагує з атмосферним вуглекислим газом із утворенням  $\text{CaCO}_3$ .  $\text{CaO}$  і  $\text{CaCO}_3$  є аморфними, тому рентгенівськи не виявляються. Окис кальцію не проявляється також в ІЧ-спектрах, проте  $\text{CaCO}_3$  фіксується вельми переконливо завдяки карбонат-іону  $\text{CO}_3^{2-}$  (рис. 3.11 а–в). Унаслідок, ТКФ утворюються за відомою реакцією твердофазного синтезу



Окрім значного впливу тривалості осадження, що викладено вище, величина  $\text{Ca/P}$  в осадженому ФК може залежати від процедури видалення побічного продукту синтезу. Повідомляли, що під час цього може відбуватися неконгруентне розчинення основного продукту, тобто ФК [220]. Питання виясняли шляхом дослідження вихідного стану та термічних змін у порошках типу 2, отриманих із іншої половини осадів, тобто ліофілізованих без промивання, проте за інших однакових чинників впливу. Отримані результати зведено в табл. 3.4. Вони показують, що якісно порошки типу 2 мали такі ж характеристики структури, кристалізації та термічних фазових перетворень, як і властиві порошкам типу 1.

Таблиця 3.4

**Термічні фазові перетворення у порошках 1 і 2, отриманих за умов швидкого ( $1_5^H$ ,  $2_5^H$ ) та надшвидкого ( $1_1^H$ ,  $2_1^H$ ) синтезів (у дужках — вміст у мас.%)**

Зразок	Температура, °C					
	20	400	600	720	800	980
Порошок $2_1^H$	АФК	АФК	АФК	$\alpha'$ -ПФК, $\beta$ -ПФК, $\alpha'$ -ТКФ, АФК	$\alpha'$ -ПФК, $\beta$ -ПФК, $\alpha'$ -ТКФ	$\beta$ -ПФК, $\beta$ -ТКФ
Порошок $2_5^H$	АФК	АФК	АФК	$\alpha'$ -ПФК $\beta$ -ПФК	$\alpha'$ -ПФК (69) $\beta$ -ПФК (31)	$\beta$ -ПФК
Порошок $1_1^H$	АФК	АФК	АФК	$\alpha'$ -ПФК (9.7), $\beta$ -ПФК (27.9), $\alpha'$ -ТКФ (45.8), $\beta$ -ТКФ (16.6)	$\alpha'$ -ПФК (10.8), $\beta$ -ПФК (28.8), $\alpha'$ -ТКФ (41.6), $\beta$ -ТКФ (18.8)	$\alpha'$ -ПФК (1.7), $\beta$ -ПФК (36.6), $\beta$ -ТКФ (61.7)
Порошок $1_5^H$	АФК	АФК	АФК	$\alpha'$ -ПФК, $\beta$ -ПФК	$\alpha'$ -ПФК, $\beta$ -ПФК	$\beta$ -ПФК

Отримані порошки можуть розглядатися як вихідні для виготовлення біоцерамік. Відповідні процеси спікання для них передбачається дослідити надалі. Однак уже з даних про термічні морфологічні зміни можна дійти попередніх висновків про їхню високу активність до консолідації. Усі порошки виявили тенденцію до ущільнення уже при середніх температурах після кристалізації (рис. 3.12 а), а при 1000 °C утворювали спечені блоки, які було важко дезінтегрувати (рис. 3.12 б).

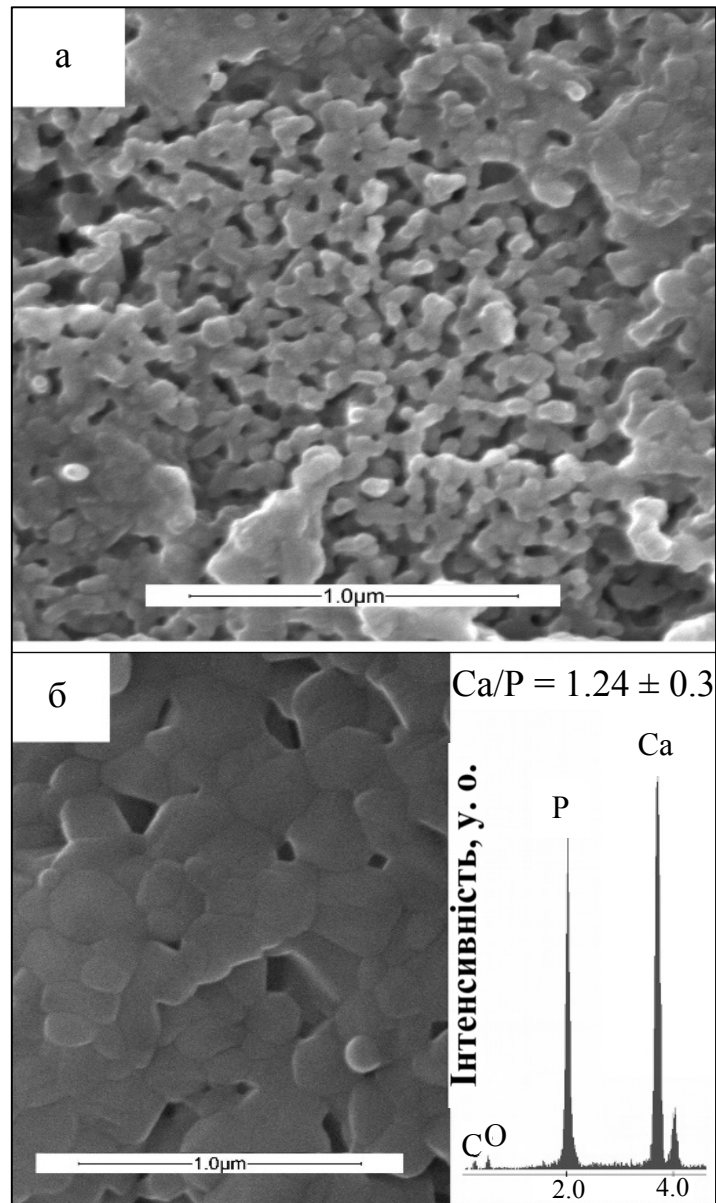


Рис. 3.12 Морфологія порошоків  $13^{\text{P}}$  після нагрівання до: а —  $720\text{ }^{\circ}\text{C}$  та б —  $980\text{ }^{\circ}\text{C}$

Такі спечені фрагменти, як і поєднання частинок, добре помітні у зразках усіх типів порошоків. Ці температури на  $150\text{--}200\text{ }^{\circ}\text{C}$  менші за відому температуру спікання  $1150\text{--}1200\text{ }^{\circ}\text{C}$  для порошоків на основі ГА.

Підвищену здатність до спікання виявили порошки ПФК із вмістом ТКФ. Після нагрівання до  $1000\text{ }^{\circ}\text{C}$  вони були вельми ущільненими та мали пористість не більшу за  $60\%$ . Висновок про високу активність до спікання посилюється ще й тим, що йдеться про активність у порошках, які не було попередньо спресовано в компакти, що сприяє консолідації.

### 3.2 Фазові перетворення в аморфному фосфаті кальцію з відношенням $\text{Ca/P} = 1$ (швидкий нітратний синтез) в інтервалі температур 20–1000 °С

З метою підтвердження результатів, отриманих в попередньому розділі та відокремлення внеску тривалості осадження від процедури видалення побічного продукту синтезу більш детально дослідили вихідний стан та фазові перетворення у порошках типу 2, отриманих із іншої половини осадів, тобто ліофілізованих без промивання, проте за інших однакових чинників впливу, в інтервалі температур 20–1000 °С.

Крива ТГ порошку  $2_5^H$  має втрату маси 27,5 мас.% (Рис. 3.13 а). Відповідна крива ДТГ показала інтенсивні втрати маси за температур близько 100 °С і 620 °С (рис. 3.14 а). Ряд слабких піків були зафіксовані за приблизно 180 °С, 230 °С, 270 °С, 320 °С, 400 °С і 490 °С та були представлені невеликими втратами маси. Ендотермічні мінімуми на кривій ДТА, здається, локалізуються за тих же температур (рис. 3.14 а). Однак вони перекривалися, і це ускладнювало однозначну ідентифікацію. Екзотермічний пік з вершиною близько 630 °С також був присутній.

Щоб дослідити початкові стадії синтезу, непромитий осад (що застосовували для отримання порошку  $2_5^H$  і містить багато адсорбованої води) піддавали тривалому старінню в морозильній камері. Крива ТГ порошку  $1_5^H$  з осаду, витриманого упродовж 2 років в морозильній камері, мала секційну структуру (рис. 3.13 б). Крива попередньо була розділена на кілька ділянок: АБ (20–120 °С), БВ (120–240 °С), ВГ (240–290 °С), ГД (290–530 °С) і ДЕ (530–650 °С). У цих діапазонах температур спостерігалися підвищені темпи втрати маси порівняно з порошком  $2_5^H$  (рис. 3.14 б). Ставали чітко вираженими ендотермічні мінімуми (рис. 3.15 в). Однак, екзотермічний пік був подовжений і зміщений в область більш низьких температур (500–600 °С).

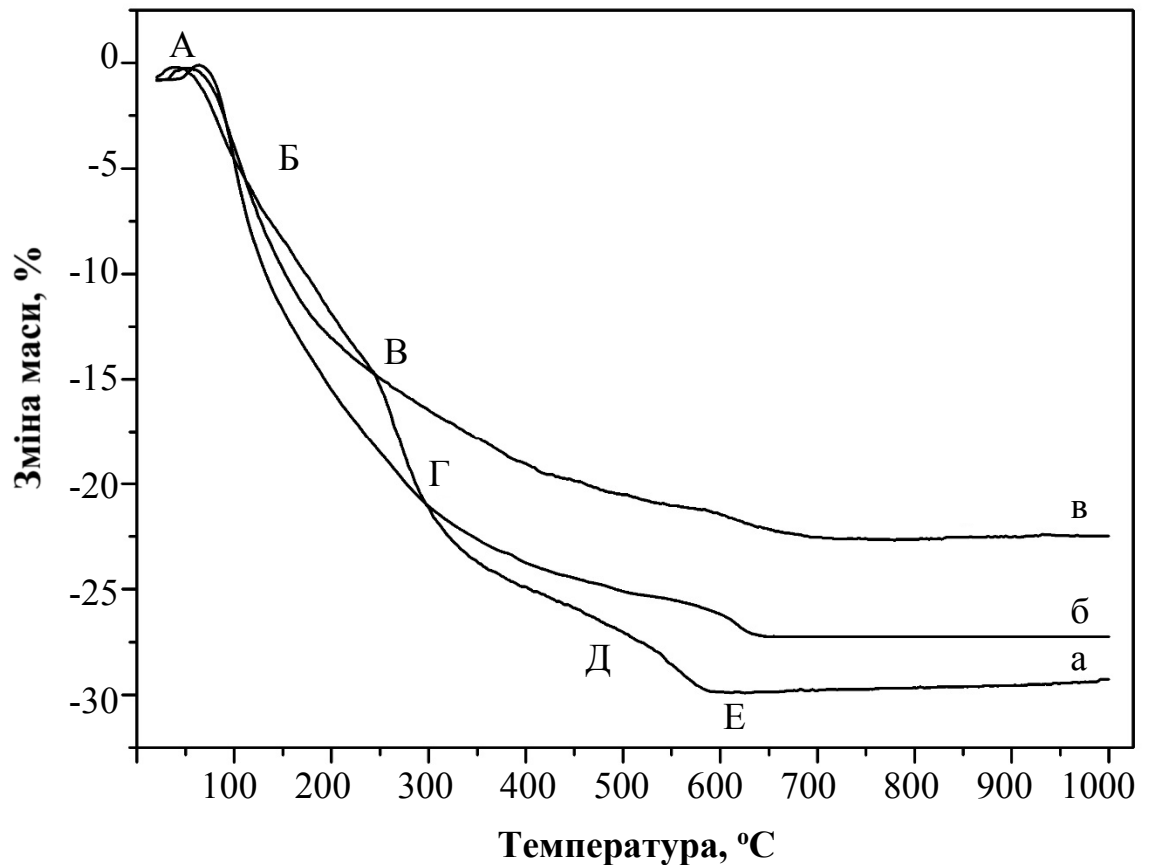


Рис. 3.13 Криві втрати маси порошків: а —  $2_5^H$ , б —  $2_5^H$ , що витримували 2 роки в морозильній камері та в —  $2_1^H$

Щойно отриманий порошок  $2_5^H$  був рентгеноаморфним, і аморфний стан спостерігався в порошку, нагрітому до 600 °C (рис. 3.16 а). Перші слабкі піки з'являлися за температури вище 600 °C, ставали сильнішими за 630 °C і подекуди різкішими за 720 °C. Були ідентифіковані дві фази,  $\alpha'$ -ПФК і  $\beta$ -ПФК (рис. 3.16 б). Ці дані добре узгоджуються з екзотермічним піком при 630 °C (рис. 3.15 а), який, таким чином, був викликаний кристалізацією фаз. Відносна кількість  $\alpha'$ -ПФК дещо збільшувалась при нагріванні до більш високої температури і досягла максимуму при 800 °C (рис. 3.16 в); Згідно з уточненням Рітвельда, порошок складався з 69 мас.%  $\alpha'$ -ПФК і 31 мас.%  $\beta$ -ПФК. Співвідношення  $\alpha'$ -ПФК/ $\beta$ -ПФК поступово зменшувалося при більш високій температурі, і порошок, нагрітий при 980 °C упродовж 15 хв, складався тільки з  $\beta$ -ПФК (рис. 3.16 г; невелика кількість  $\alpha'$ -ПФК присутня для більш короткого часу перебування за цієї температури).

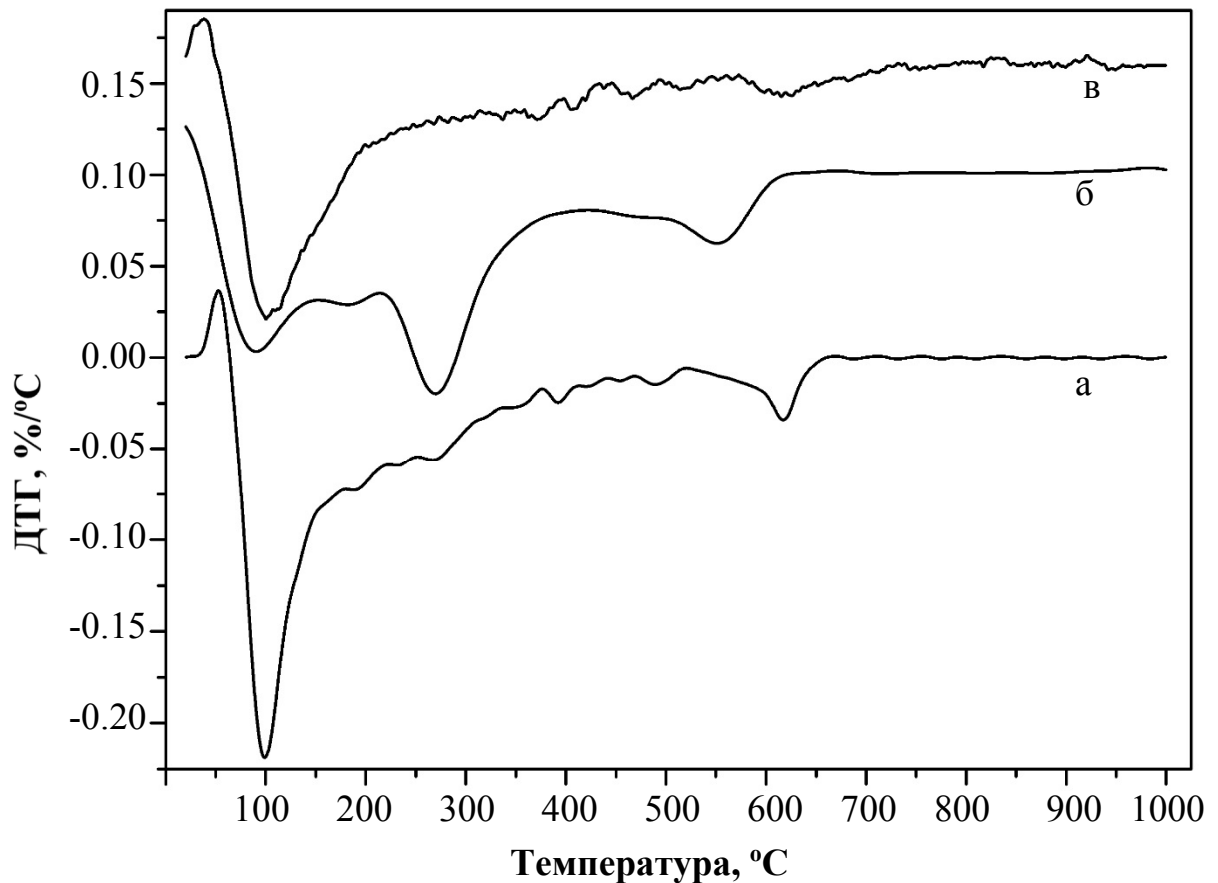


Рис. 3.14 Криві швидкості втрати маси порошоків: а —  $2_5^H$ , б —  $2_5^H$ , що витримували 2 роки в морозильній камері та в —  $2_1^H$

Термічні фазові перетворення порошку  $2_5^H$ , що витримували 2 роки в морозильній камері, в низькотемпературній області відрізнялися від зразка  $1_5^H$ . На дифрактограмі щойно отриманого порошку  $2_5^H$ , що витримували 2 роки в морозильній камері, типовий дифузний пік АФК при  $30^\circ 2\Theta$  [51, 197] (спостерігався також для порошку  $2_5^H$ ) був зміщений до  $29^\circ 2\Theta$  і з'явився новий відносно вузький пік приблизно при  $22^\circ 2\Theta$ . Також були присутні гострі дифракційні піки  $\text{NH}_4\text{NO}_3$  (рис. 3.17 а). Відмінності в структурі, виявлені рентгенофазовим аналізом, вплинули на термічну поведінку порошку  $2_5^H$ , що витримували 2 роки в морозильній камері. У порівнянні з порошком  $2_5^H$ , кристалізація почалася за помітно більш низькій температурі, тобто  $400^\circ\text{C}$ , замість більш, ніж  $600^\circ\text{C}$ . Фази, що кристалізувалися, представляли собою  $\gamma$ -ПФК з невеликою кількістю  $\beta$ -ПФК замість  $\alpha$ -ПФК і  $\beta$ -ПФК (рис. 3.17 б і 3.16 б).



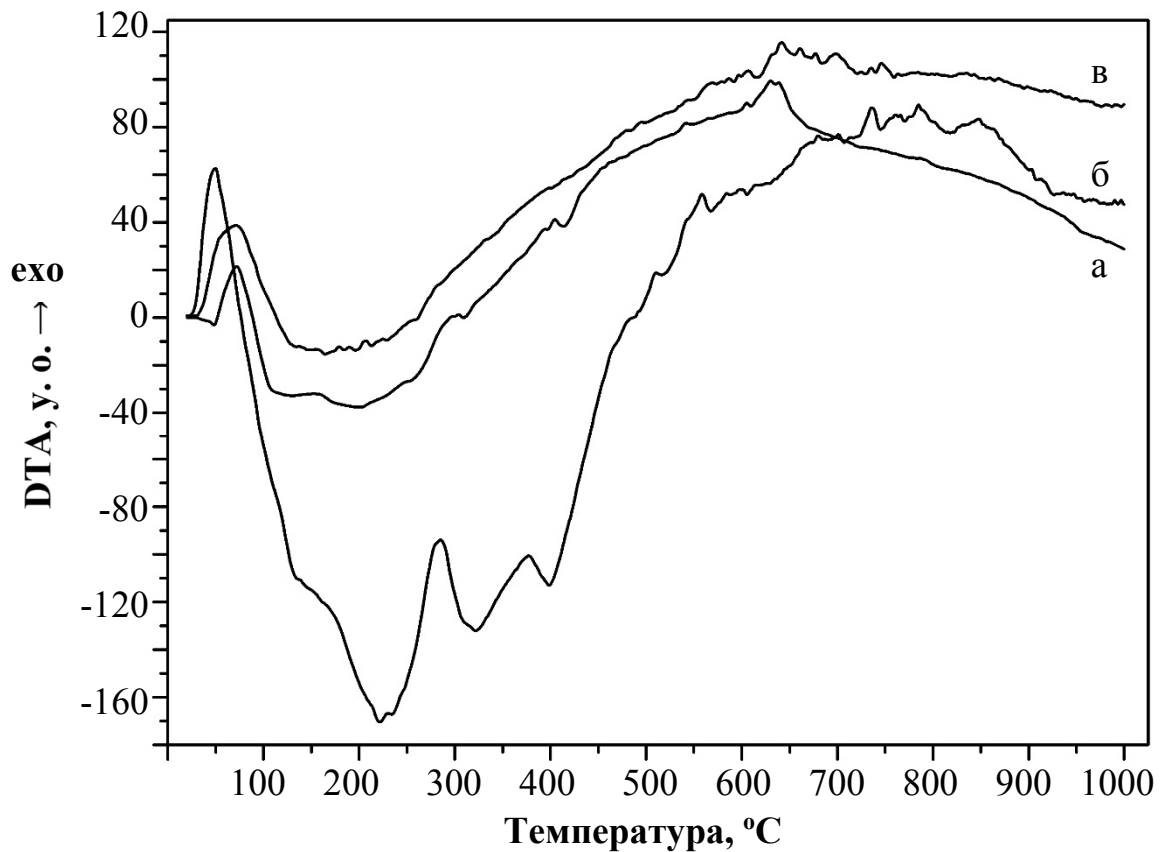
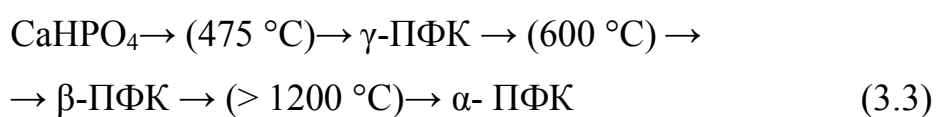


Рис. 3.15 Криві диференціального термічного аналізу порошків: а —  $2_5^H$ , б —  $2_5^H$ , що витримували 2 роки в морозильній камері та в —  $2_1^H$

Зі збільшенням температури нагріву  $\gamma$ -ПФК поступово перетворювався в  $\beta$ -ПФК. Слабкі піки  $\alpha'$ -ПФК з'являлися вище  $500\text{ }^\circ\text{C}$  і ставали чітко помітними при  $600\text{ }^\circ\text{C}$  (рис. 3.17 в). Фазове перетворення порошку  $2_5^H$ , що витримували 2 роки в морозильній камері, за більш високих температур було таким же, як і в порошку  $2_5^H$ . Двофазна суміш  $\alpha'$ -ПФК і  $\beta$ -ПФК утворилася при  $800\text{ }^\circ\text{C}$ , а однофазний порошок  $\beta$ -ПФК утворився після нагрівання до  $980\text{ }^\circ\text{C}$  (рис. 3.17 г). Отже, слабкі розділені екзотермічні піки на кривій ДТА для порошку  $2_5^H$ , що витримували 2 роки в морозильній камері, (рис. 3.15 б) були пов'язані з кристалізацією метастабільного  $\alpha'$ -ПФК і його подальшим поступовим перетворенням в термодинамічно стабільний зразок  $\beta$ -ПФК.

Процеси при нагріванні порошків  $2_5^H$  і  $2_5^H$ , що витримували 2 роки в морозильній камері, можна пояснити наступним чином. Різка втрата маси і пов'язаний з нею ендотермічний мінімум (ділянка АБ) були викликані

виділенням адсорбованої води (рис. 3.13) [221]. Помірна втрата маси й ендотермічний мінімум, що перекривається, при температурі близько 180 °С (ділянка БВ) є результатом десорбції структурної води [222]. Втрата маси і ендотермічний мінімум в діапазоні 240–290 °С (секція ВГ) були викликані виділенням газоподібних продуктів розкладання побічного продукту  $\text{NH}_4\text{NO}_3$  (осад не промивають перед його ліофілізацією) в цьому діапазоні [197, 219]. Втрата маси і широкий ендотермічний мінімум в діапазоні 300–500 °С (ділянка ГД) були відносно складними. Типовий термічний фазовий перехід для кристалічного монетиту можна представити таким чином [101]:



Мінімум близько 320 °С був віднесений до реакції конденсації монетиту, тому що реакція зміщується в бік більш низької температури близько 300 °С в АФК [223]. Походження мінімуму при 400 °С, широкого екзотермічної піку близько 550 °С (інтервал ДЕ) і слабких окремих екзотермічних піків в діапазоні 650–900 °С обговорюються нижче.

Згідно з ТГ-ДТА, відсутність дифракційних піків для побічного продукту на дифрактограмах щойно отриманих порошків  $2_5^H$ ,  $2_5^H$  і  $2_1^H$  пояснюється тим, що  $\text{NH}_4\text{NO}_3$  є дуже гігроскопічною (і розчинною) сіллю [219]. Згідно з дослідженням ТГ-ДТА (рис. 3.13 а), втрата маси до 240 °С близько 18 мас.% була пов'язана з десорбцією води. Побічний продукт був аморфним через те, що був гідролізований. Тривале старіння порошку  $2_5^H$ , що витримували 2 роки в морозильній камері, одночасно було процесом сушіння шляхом сублімації, в результаті чого  $\text{NH}_4\text{NO}_3$  втратив абсорбовану воду та кристалізувався. Зсув основного дифракційного дифузійного піку та поява іншого (рис. 3.17 а), швидше за все, були також викликані втратою води. Менша швидкість десорбції порошку  $2_5^H$ , що витримували 2 роки в морозильній камері, в діапазоні 20–200 °С в порівнянні з порошками  $2_5^H$ ,  $2_5^H$  і  $2_1^H$  (рис. 3.13 а, б) підтвердили цей висновок.

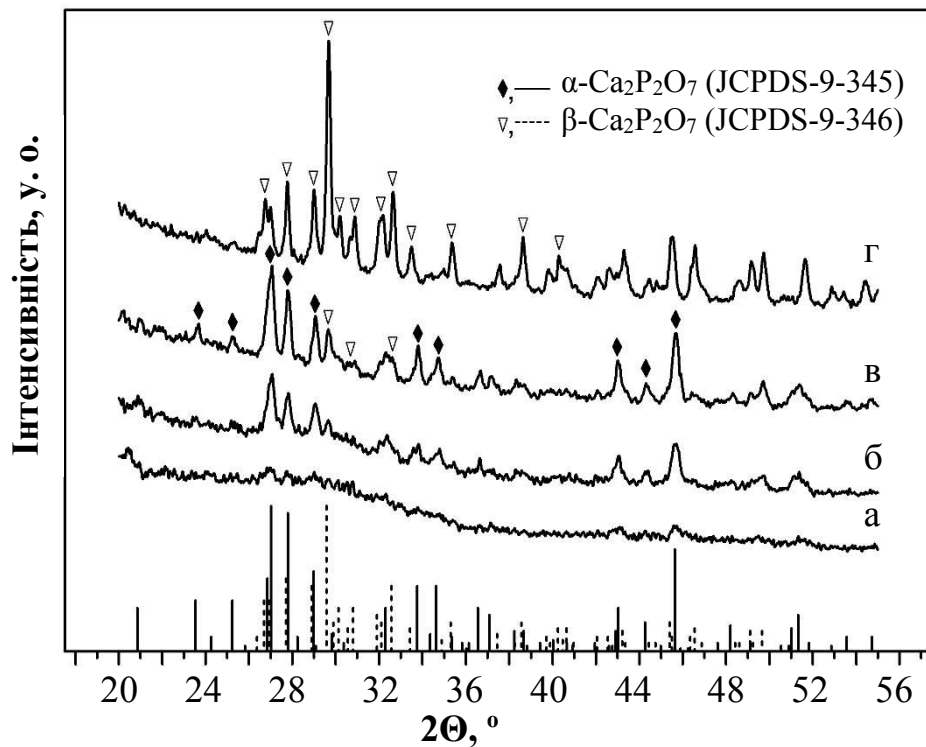


Рис. 3.16 Дифрактограми порошку  $2_5^H$  після нагрівання до а — 600 °С, б — 720 °С, в — 800 °С та г — 980 °С

Оскільки основний екзотермічний пік порошку  $2_5^H$ , що витримували 2 роки в морозильній камері, знаходився в діапазоні температур ДЕ (рис. 3.13, 314), можна зробити висновок, що метастабільна фаза  $\alpha'$ -ПФК кристалізувалася з аморфної частини порошку.  $\gamma$ -ПФК утворився з іншої частини порошку  $2_5^H$ , що витримували 2 роки в морозильній камері, який кристалізувався під час старіння. Конденсація  $\text{CaHPO}_4$  в  $\gamma$ -ПФК за температури вище 300 °С і перетворення  $\gamma$ -ПФК в  $\beta$ -ПФК за більш високої температури добре відомі для кристалічного монетиту [101, 224]. Отже, широкий ендотермічний мінімум з вершинами вище 300 °С і 400 °С був обумовлений цими процесами (рис. 3.15, б). Це узгоджується з даними рентгенофазного аналізу. Хоча дифрактограма порошку  $2_5^H$ , що витримували 2 роки в морозильній камері, типова для аморфної речовини, зрушення основного піку до більш низького кутку дифракції від типового положення для ПФК припускає присутність кристалічної частини (рис. 3.17 а і 3.16 а). Подібний зсув, викликаний кристалізацією ПФК, спостерігався раніше [225].

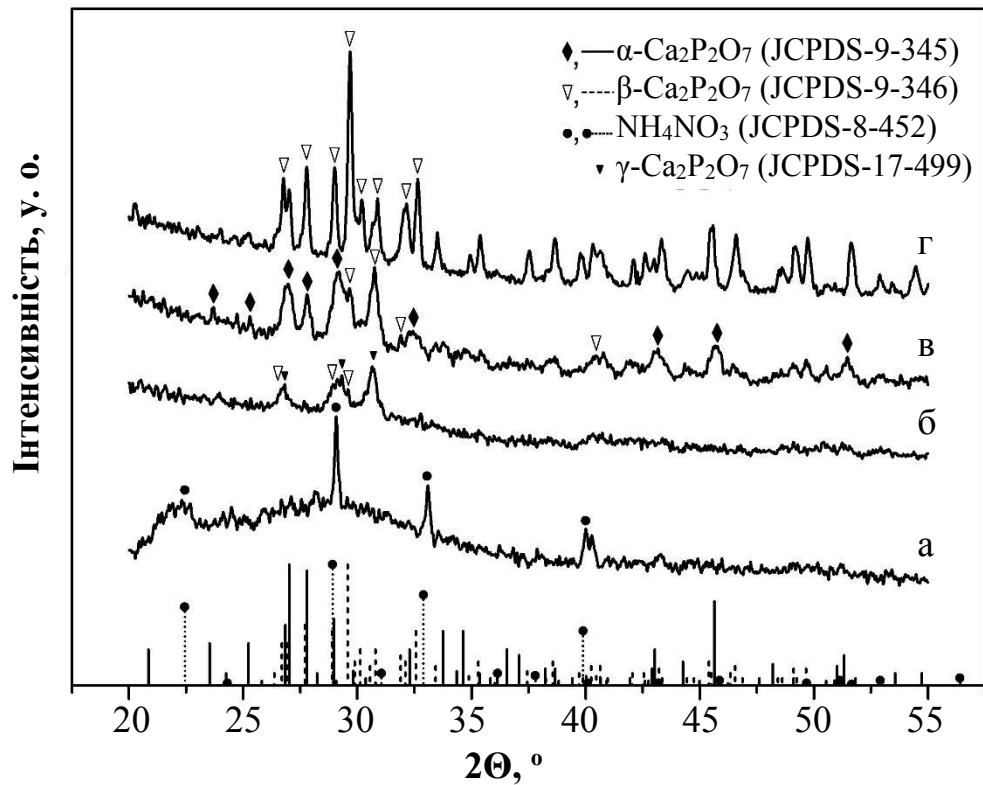


Рис. 3.17 Дифрактограми: а — порошку  $2_5^H$ , що витримували 2 роки в морозильній камері та після його нагрівання до б — 400 °С, в — 600 °С та г — 980 °С

Інший підхід також приводить до вищезазначеного висновку. Відомо, що дійсно аморфний ФК з  $\text{Ca/P} = 1$  кристалізується в високотемпературний поліморф  $\alpha$ -ПФК. Однак, оскільки кристалізація відбувалася в інтервалі температур 600–700 °С поліморф був визначений як метастабільний при цих проміжних температурах ( $\alpha'$ -ПФК) [103]. Кристалізація порошку  $2_5^H$  за аналогічних температур, також переважно в  $\alpha'$ -ПФК дає підставу припустити, що основна частина порошку  $2_5^H$  аморфна.

Термальна конденсація кристалічного  $\text{CaHPO}_4$  за 400–600 °С призводить до утворення поліморфу  $\gamma$ -ПФК, який поступово перетворюється в поліморф  $\beta$ -ПФК при підвищенні температури [101] (див. також послідовність фаз в порошку  $2_5^H$ , що витримували 2 роки в морозильній камері, рис. 3.17 б, в) [219]. Оскільки вторинною фазою в кристалізованому порошку  $2_5^H$  був  $\beta$ -ПФК, ми припустили, що менша частина щойно

отриманого порошку  $2_5^H$  являє собою нанокристалічний фосфат кальцію з  $Ca/P = 1$ , який не проявляється на дифрактограмі через надзвичайно дрібний розмір кристалітів і таким чином порошок  $2_5^H$  був рентгеноаморфним.

Ґрунтуючись на цих даних і припущеннях, термічні фазові послідовності в порошках  $2_5^H$  можна пояснити наступним чином. У разі короткого (5 хв) синтезу (порошок  $2_5^H$ ) при підвищенні температури метастабільний поліморф  $\alpha'$ -ПФК поступово трансформувався в  $\beta$ -ПФК, і, нарешті, був сформований термодинамічно стабільний поліморф  $\beta$ -ПФК. У разі зістареного порошку (зразок  $2_5^H$ , що витримували 2 роки в морозильній камері) основною фазою, що утворилася та рекристалізувалася з крихітних нанокристалів за температури вище  $400\text{ }^\circ\text{C}$ , була  $\gamma$ -ПФК. Відповідно до типової послідовності фаз, що характерна для монетиту,  $\gamma$ -ПФК перетворюється в  $\beta$ -ПФК при підвищенні температури. Однак невелика кількість АФК залишилася в порошку  $2_5^H$ , що витримували 2 роки в морозильній камері. Цей залишковий АФК кристалізувався за температури близько  $600\text{ }^\circ\text{C}$  в  $\alpha'$ -ПФК, і подальші фазові перетворення були аналогічні таким в порошку  $2_5^H$ .

Криві диференціального термічного аналізу та диференційованої термогравіметрії порошку  $2_3^H$  (отриманого в результаті синтезу тривалістю 3 хв) також можна умовно розділити на температурні інтервали: АБ, БВ, ВГ та ГД у межах  $450\text{--}900\text{ }^\circ\text{C}$  (рис. 3.18 а, вставка, та б, в) Процеси до початку інтервалу АБ (рис. 3.18 б) від кімнатної температури до приблизно  $450\text{ }^\circ\text{C}$ , як і в попередньому випадку, були обумовлені втратою адсорбованої та більшості пов'язаної вод, а також газоподібних продуктів розкладу побічного продукту  $\text{NH}_4\text{NO}_3$  [108] До температури  $300\text{ }^\circ\text{C}$  порошок, ймовірно, складався з аморфного дикальційфосфату (АДКФ), який поступово перетворювався в аморфний пірофосфат кальцію (АПФК) за температури приблизно  $500\text{ }^\circ\text{C}$ . Порошок, нагрітий до приблизно  $450\text{ }^\circ\text{C}$ , має вигляд агломерованих наночастинок з залишковою водою, оскільки виділення водяних парів давало малу втрату маси при цій температурі (рис. 3.18 в). В

інтервалі АБ видно збільшення інтенсивності втрати маси та слабкий ендотермічний ефект. Максимум при 490 °С вже набагато краще корелює з температурою розкладання дикальційфосфату ангідриду за температури близько 480 °С при динамічному нагріванні внаслідок реакції конденсації із вивільненням води та утворення поліморфу β-КПФ, який є стабільним за проміжних температур:

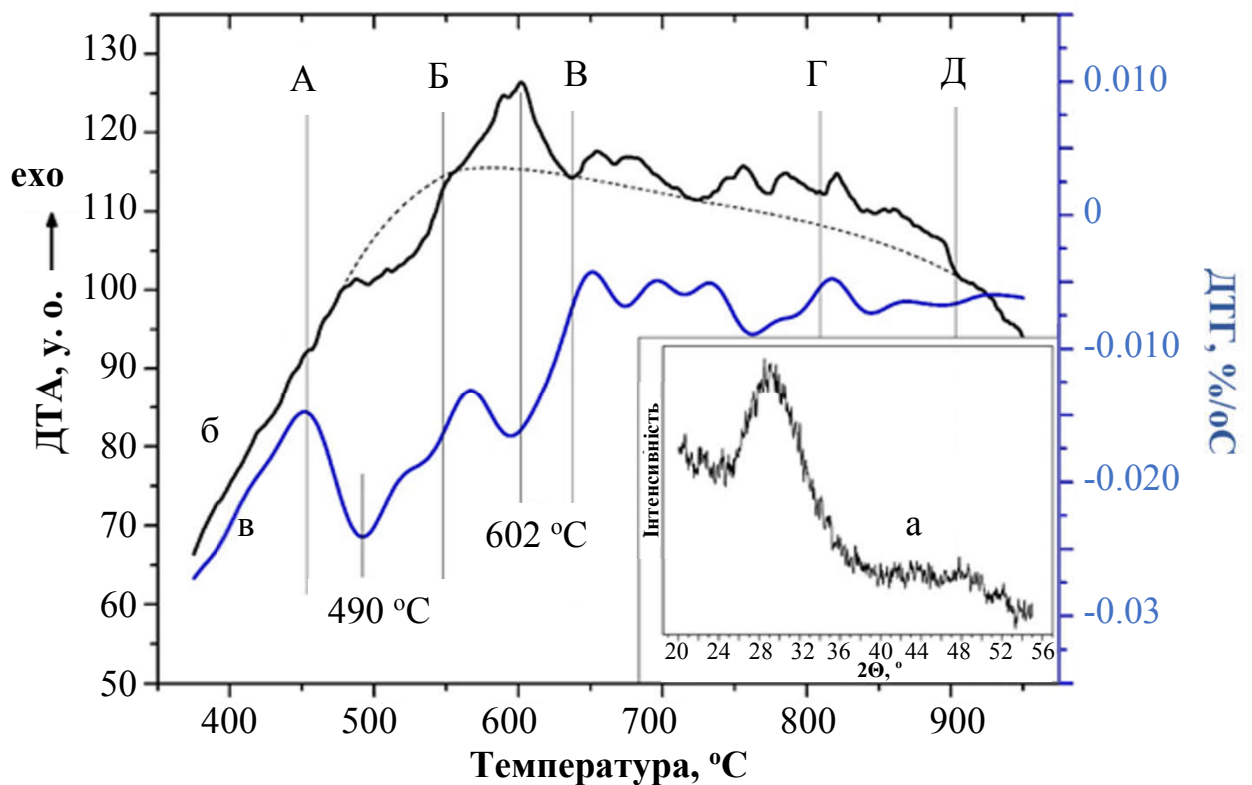


Рис. 3.18 Характерні спектри та криві вихідного порошку: а — дифрактограма, б — DTA та в — DTG в інтервалі 300–950 °С (пунктир є базовою лінією) [6]

Порошок  $2_3^H$ , нагрітий до 500 °С, також все ще був рентгеноаморфним, оскільки мав характерне аморфне гало на дифрактограмі як і вихідний порошок (рис. 3.18 а, 3.19 а). Крихітні піки на аморфному гало були порівняними з коливаннями рентгенівського розсіювання та навряд чи можуть розглядатися як дифракційні максимуми (рис. 3.19 а). Перші

дифракційні піки з'явилися на дифрактограмі порошку, нагрітого дещо вище 550 °С, й однозначно були пов'язані з  $\alpha'$ -ПФК, (рис. 3.19 б). Кристалізація АДКФ в  $\alpha'$ -ПФК дала чіткий екзотермічний ефект в інтервалі БВ (рис. 3.18 б–в) та пов'язане з ним збільшення інтенсивності масових втрат через виділення залишкової води з оточення кристалічних частинок за температури приблизно 600 °С.

Додаткову інформацію отримали з дифрактограм на рис. 3.19 б, в. Деяка кількість некристалізованого АДКФ залишилася в порошку, тому що невелика частина аморфного гало все ще упізнається над фоном (пунктирна лінія). Потім, окрім основної фази  $\alpha'$ -ПФК, деяка кількість  $\beta$ -ПФК утворювалися в порошку, оскільки найсильніший максимум (008)  $\beta$ -ПФК на  $29.6^\circ 2\theta$  був чітко проявлений на дифрактограмі (рис. 3.19).

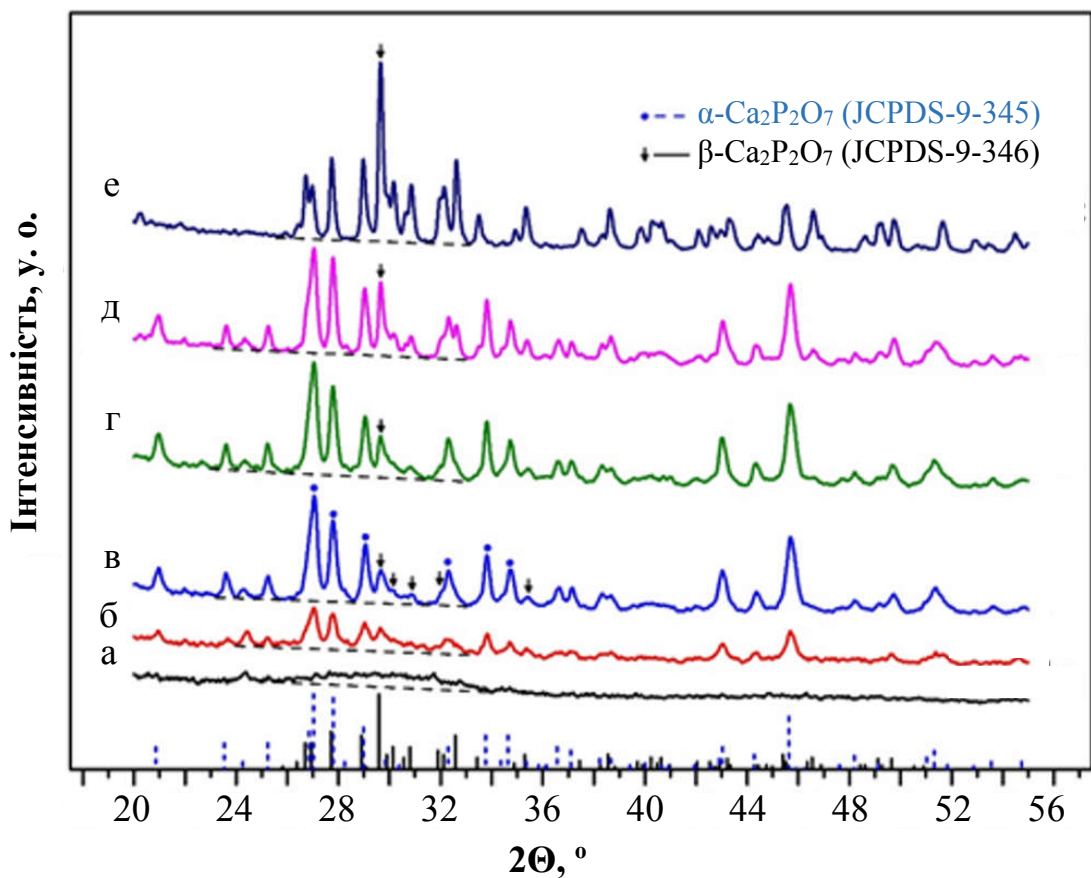


Рис. 3.19 Дифрактограми вихідного порошку  $2_3^H$  та після нагрівання до різних температур і заковки. Фонове розсіювання показано пунктирною лінією

Завершення кристалізації залишків АДКФ відбувалося при підвищеній температурі, що дало низку невеликих екзопіків і супутніх їм піків утрати маси в інтервалі ВГ (рис. 3.18 б–в). Додаткове підтвердження безперервного та помірного збільшення співвідношення  $\alpha'$ -ПФК/ $\beta$ -ПФК було виявлено до температури 800 °С (за прецизійним аналізом Рітвельда) [198]. Відносна кількість  $\alpha$ -ПФК була найвищою в зразку, що відпалили за температури 800 °С, а прогресивна трансформація  $\alpha$ -ПФК в  $\beta$ -ПФК відбувалася при більш високих температурах. Однофазний  $\beta$ -ПФК сформувався вище 950 °С (рис. 3.19 г–е). Прогресивне перетворення супроводжувалося низкою слабких екзопіків і втратою маси (інтервал ГД рис. 3.18 б–в). Інтенсивні теплові процеси з виділенням чи поглинанням теплоти вище температури 900 °С помічені не були.

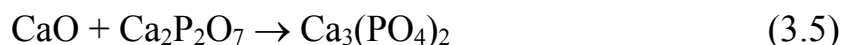
На відміну від порошків  $2_5^H$ ,  $2_3^H$  і, особливо, порошку  $2_5^H$ , що витримували 2 роки в морозильній камері, крива ТГ для порошку  $2_1^H$  в основному була гладкою (рис. 1.13 в). ДТГ також виявив лише одну значну втрату маси за температури близько 100 °С і погано розділені піки за більш високих температур (рис. 3.14 в). Аналіз ДТА показав відносно слабкий та нерозділений ендотермічний мінімум в інтервалі 100–300 °С та екзотермічну подію в інтервалі 630–760 °С (рис. 3.15 в).

Щойно отриманий порошок  $2_1^H$  був рентгеноаморфним (рис. 3.20 а) і зберігав цей стан до 600 °С. На дифрактограмах порошку, нагрітого до більш високої температури, перші піки дифракції з'явилися при 640 °С (рис. 3.20 б). Вони збільшувалися при 680 °С і ставали помітними при 720 °С. Ці дані відповідають протяжному екзотермічному піку в діапазоні 630–760 °С (рис. 3.15 в). Були ідентифіковані три фази, а саме  $\alpha'$ -ПФК,  $\beta$ -ПФК і  $\alpha'$ -ТКФ. Також був присутній деякий залишковий АФК, що дає горб під піками (показаний пунктирною лінією на рис. 3.20 в). Остаточо АФК кристалізувався за більш високої температури, а порошок при нагріванні до 800 °С являв собою трифазну суміш  $\alpha'$ -ПФК,  $\beta$ -ПФК і  $\alpha'$ -ТКФ (рис. 3.20 г). При нагріванні вище 800 °С  $\alpha'$ -ПФК поступово перетворювався в  $\beta$ -ПФК, а



$\alpha'$ -ТКФ в  $\beta$ -ТКФ, тобто дві метастабільні фази перетворювалися в стабільні поліморфи при цих температурах. Нарешті, порошок  $2_1^H$  при нагріванні до  $980^\circ\text{C}$  являв собою двофазну суміш  $\beta$ -ПФК і  $\beta$ -ТКФ (рис. 3.20 д).

Термічно активовані процеси перед кристалізацією, які спостерігаються в порошках  $2_5^H$  і  $2_5^H$ , що витримували 2 роки в морозильній камері, в порошок  $2_1^H$  розвинені слабо. Це означало, що в порошок  $2_1^H$  було присутня лише невелика кількість продуктів реакції, оскільки синтез був дуже коротким і не перевищував 1 хв. Зсув діапазону кристалізації в бік більш високих температур також передбачає, що фазовий склад повинен бути іншим. Однак, крім деякого залишкового АФК,  $\alpha'$ -ПФК і  $\beta$ -ПФК, при  $720^\circ\text{C}$  було виявлено помітну кількість  $\alpha'$ -ТКФ (таблиця 1). При кристалізації залишкового АФК в інтервалі  $720\text{--}800^\circ\text{C}$  інтенсивність максимумів  $\alpha'$ -ПФК в основному зростає. Кристалізація метастабільного  $\alpha'$ -ПФК з АФК може бути пов'язана з правилом кроків Оствальда [226]. Якщо метастабільний  $\alpha'$ -ТКФ також кристалізувався з АФК через це правило, слід прийняти, що області, збагачені кальцієм, присутні в АФК. Це цілком ймовірно, тому що синтез був ультракоротким, а в осаді була присутня похідна кальцію, що не прореагувала, або  $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$ . Остаточний нітрат кальцію з ранньої стадії осадження розкладається до  $\text{CaO}$  приблизно при  $480^\circ\text{C}$  в АФК [197]. Отже, в областях, де з'являються відповідні кількості  $\text{CaO}$  і ПФК, ТКФ утворюється відповідно до реакції [224]:



Навряд чи  $\alpha'$ -ТКФ кристалізувався з АФК з  $\text{Ca/P} = 1.5$ , що утворився під час мокрого синтезу (і складався з кластерів Познера). В цьому випадку також слід було б очікувати кристалізацію фосфатів кальцію з  $\text{Ca/P} < 1$ , тому що співвідношення  $\text{Ca/P}$  в матковому розчині становило лише 1:1. Однак утворення таких фаз не спостерігали. Отже, метастабільний поліморф  $\alpha'$ -ПФК, кристалізувався з АФК із  $\text{Ca/P} = 1$  і  $\alpha'$ -ТКФ з АФК з  $\text{Ca/P} = 1.5$ , який виник в результаті реакції першого і залишку кальцію (тобто у вигляді  $\text{CaO}$ ).

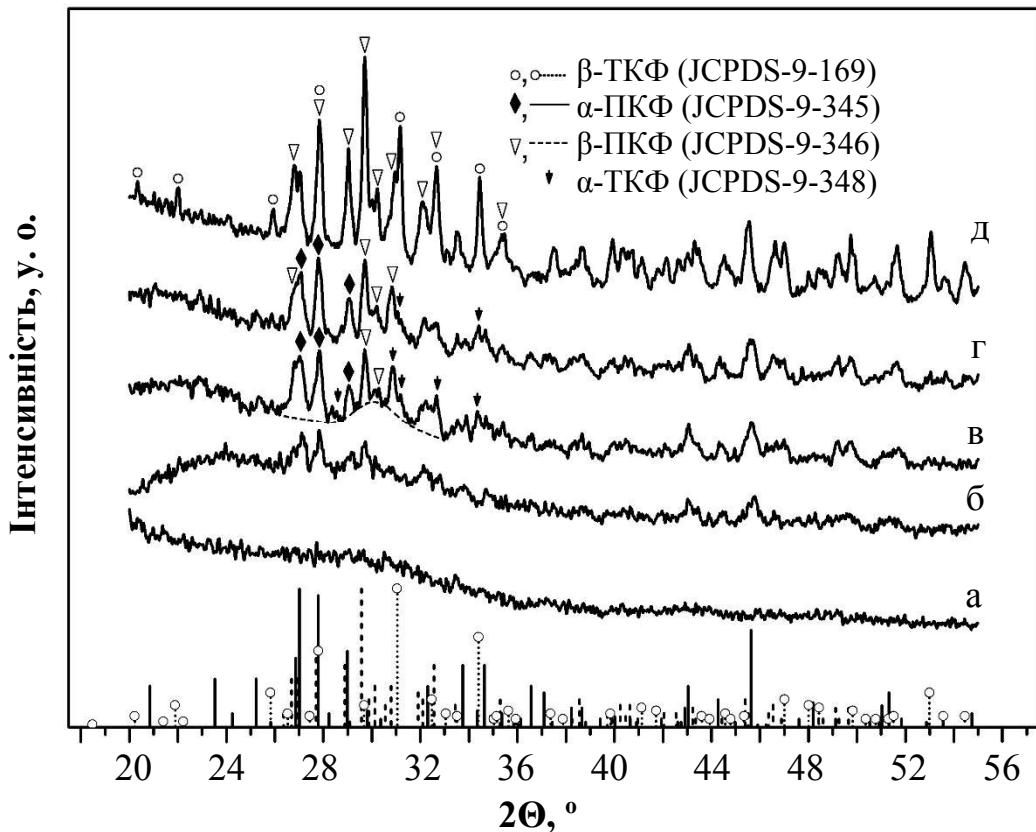


Рис. 3.20 Дифрактограми: а – порошку  $2_1^H$  та після його нагрівання до б — 640 °С, в — 720 °С, г — 800 °С та д — 980 °С. Фонове розсіювання показано пунктирною лінією

Середнє відношення Ca/P в порошку  $2_5^H$  після нагрівання до 900 °С становило  $1.04 \pm 0.05$  (рис. 3.21 а). Співвідношення трохи вище, ніж в матковому розчині (Ca/P = 1.0). Це означає, що таке співвідношення може бути результатом присутності невеликої кількості залишкового кальцію в порошку. Однак різниця в співвідношенні була досить невеликою, щоб зробити однозначний висновок. Відносини Ca/P в різних областях порошку  $2_1^H$  після високотемпературної обробки становили 0.91, 0.95, 1.24, 1.48 і 1.64 при середньому співвідношенні  $1.24 \pm 0.25$  (рис. 3.21 б). Нижчі відхилення від середнього значення близькі до співвідношення у вихідному розчині, в той час як більш високі відхилення не можна віднести до експериментальної помилки ( $\pm 0.02$ ). Вищі відносини пов'язано з присутністю ТКФ в порошку  $2_1^H$  в повній відповідності з даними рентгенофазового аналізу (рис. 3.20 д).

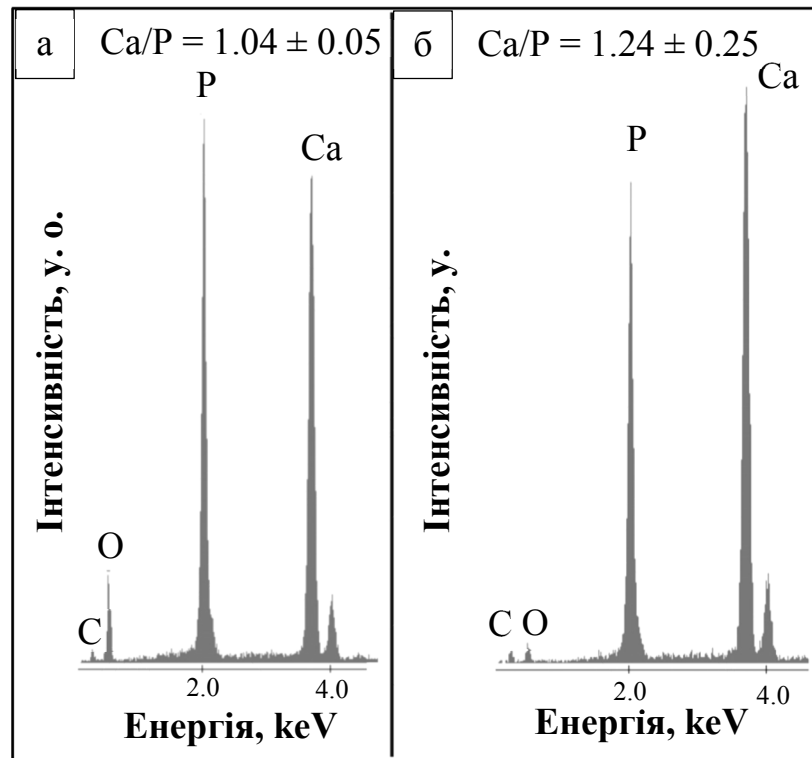


Рис. 3.21 EDX-спектри: а — порошку  $2_5^H$  після нагрівання до  $900\text{ }^\circ\text{C}$  та б — порошку  $1_5^H$  після нагрівання до  $980\text{ }^\circ\text{C}$

Спінання отриманих порошків ще не вивчено. Однак деякі відповідні результати по спінанню нанокристалічного кальцій-фосфатного порошку з  $\text{Ca/P} < 1.67$  можуть бути прийняті до уваги [208, 227]. Оскільки досліджувані порошки в першу чергу призначалися для отримання кераміки, була оцінена їх здатність до спінання. Частинки в порошку  $2_1^H$  були округлої форми і нанометрового розміру при  $600\text{ }^\circ\text{C}$  безпосередньо перед кристалізацією, стали трохи менше за розміром зі сферичною морфологією після кристалізації при  $630\text{--}700\text{ }^\circ\text{C}$  і явно почали з'єднуватися і рости вище  $700\text{ }^\circ\text{C}$  (рис. 3.22 а–в ). Згідно з уточненням Рітвельда, середній розмір кристалітів для фаз в порошку знаходився в нанодіпазоні (74–93 нм) при  $800\text{ }^\circ\text{C}$ , трохи вище (120–160 нм) при  $900\text{ }^\circ\text{C}$  і субмікронних розмірах при  $980\text{ }^\circ\text{C}$  (рис. 3.21 г). Порошок  $2_5^H$  мав аналогічні тенденції в розмірах після такої ж термічної обробки. Середнє відношення  $\text{Ca/P}$  становило  $1.04 \pm 0.05$  в порошку  $2_5^H$  і  $1.24 \pm 0.25$  в порошку  $2_1^H$  після нагрівання порошків до  $900\text{ }^\circ\text{C}$  і  $980\text{ }^\circ\text{C}$  відповідно (рис. 3.22 г, д).

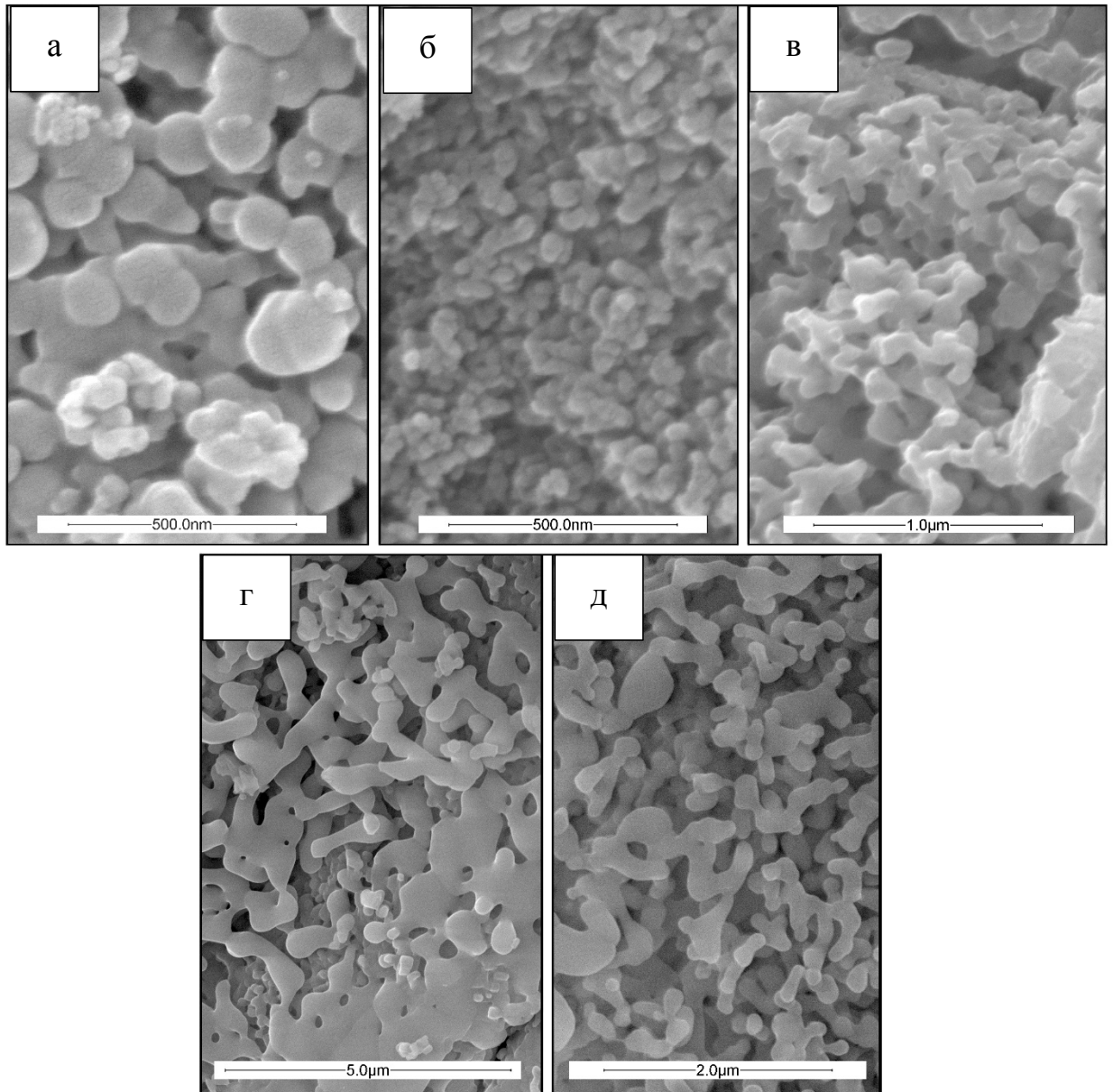


Рис. 3.22 Морфологія порошку  $2_1^H$  після нагрівання до: а – 600 °С, б —640 °С, в — 720 °С, г — 980 °С та порошку  $2_5^H$  після нагрівання до 900 °С

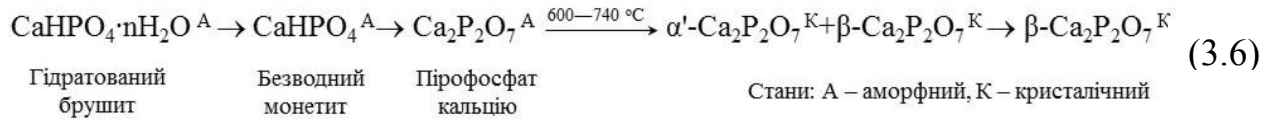
Нанокристали в порошках  $2_5^H$ – $2_1^H$  з'єдналися шляхом консолідації за температури вище 500 °С і почали спікатися за температури вище 700 °С. Стадія консолідації привела до значного зниження питомої поверхні (SSA) і, як наслідок, до наступного спечення частинок. Для розроблених порошків ця стадія повинна бути набагато коротшою, оскільки кристалізація АФК завершилася в інтервалі 720–800 °С (рис. 3.16 в і 3.18 в). У цьому діапазоні починають розвиватися дифузійні явища [227], тому новоутворені

нанокристали з високою SSA можуть почати спікатися відразу після появи. Крім того, метастабільні  $\alpha'$ -ПФК і  $\alpha'$ -ТКФ, отримані в результаті кристалізації, трансформувалися в стабільні поліморфи за температури вище 800 °С. Останні,  $\beta$ -ПФК і  $\beta$ -ТКФ мають більш високу щільність, ніж високотемпературні (або метастабільні) поліморфи [228]. Обидві ці особливості можуть сприяти ущільненню.

Отримані дані важливі за декількох причин. По-перше, вони є базовими для розроблення основ ефективної технології виробництва перспективних біоматеріалів на основі ФК. Так, рутинний процес видалення побічних продуктів і залишкових реагентів синтезу за традиційною процедурою, як показано, можна замінити простою термічною обробкою ліофілізованих порошків типу 2. Не ускладнено, як зазвичай, виготовлення як однофазних із  $\beta$ -ПФК, так і багатофазних керамічних біоматеріалів на основі фосфатів кальцію із  $1.0 \leq \text{Ca/P} < 1.5$ . Останні, окрім  $\beta$ -ПФК, містять метастабільні фази  $\alpha'$ -ПФК і  $\alpha'$ -ТКФ, які мають підвищену розчинність *in vivo*. Вони є також нано- або субмікрোকристаличними, що додатково сприяє розчинності, тобто посилює їхню біоактивність. Однак для такого практичного впровадження та технологічного просування необхідні дані про оптимальні умови кристалізації та фазових перетворень у зазначених порошках, особливо за відношення  $\text{Ca/P} = 1$ , чого в літературі практично немає. Це стало передумовою для першого дослідження закономірностей і визначення характеристик кристалізації та термічних фазових переходів у таких об'єктах.

### 3.3 Кінетика та механізм фазового переходу метастабільного пірофосфату кальцію в стабільний в інтервалі температур 600–800 °С

Попередні результати показали (підрозділи 3.1 і 3.2), що термічні фазові переходи в АФК із  $\text{Ca/P} = 1$  відбуваються за послідовністю:



Вона показує, що продукт, який може розглядатися як перспективний біоматеріал, визначається передусім природою та вмістом фаз, які кристалізуються. У зв'язку з цим виникла низка питань щодо причин утворення високотемпературної модифікації  $\alpha$ -ПФК як метастабільної за середніх температур ( $\alpha'$ -ПФК), додаткового формування стабільного поліморфу  $\beta$ -ПФК і механізму фазових перетворень кристалізованих сполук.

Для визначення енергії активації кристалізації  $\alpha'$ -ПФК застосовували метод Кісінджера [229]. Він ґрунтується на аналізі кривої ДТА та базується на ефекті зсуву найбільшого значення кристалізаційної температури  $T_K$  (рис. 3.23) в екзотермічному максимумі залежно від швидкості нагрівання досліджуваного зразка  $\beta$ . Для однокрокового кінетичного процесу з постійною швидкістю Арреніуса, енергія активації,  $E_A$ , що не залежить від концентрації реагентів, при кінетичному порядку  $n \geq 1$ , описується рівнянням:

$$\ln(T_M^2 \Theta_M^{n-1} / \beta) = E_A / RT_M - \ln(E_A / nk_0R), \quad (3.7)$$

де  $T_M$  — температура максимуму процесу,  $\Theta_M$  — концентрація реагентів за  $T_M$ ,  $k_0$  — частотний фактор Арреніуса,  $\beta$  — швидкість нагрівання досліджуваного зразка,  $R$  — універсальна газова стала.

Тоді знехтував логарифмічною складовою  $\ln(E_A/nk_0R)$ , що дає найменший внесок, та  $\Theta_M^{n-1}$ , що не змінюється упродовж кристалізації маємо:

$$\ln(T_M^2/\beta) = E_A/R T_M \quad (3.8)$$

Побудувавши графік залежності  $\ln(T_K/\beta)$  від  $1/T_K$ , ми можемо визначення енергії активації кристалізації  $\alpha'$ -ПФК. Для зручності побудови графіка та масштабування чисельник і знаменник  $1/T_K$  помножили на 1000.

Характерна крива ДТА для АФК з екзотермічним максимумом, що спричинений кристалізацією аморфного фосфату кальцію приведено на рис 3.23. Приклади зсуву найбільшого значення кристалізаційної температури в область більш високих температур зі збільшенням швидкості нагрівання зразка, що досліджували, показано на рис. 3.24, кількісні взаємозв'язки цих величин — у табл. 3.5, а побудований за ними графік приведено на рис. 3.25.

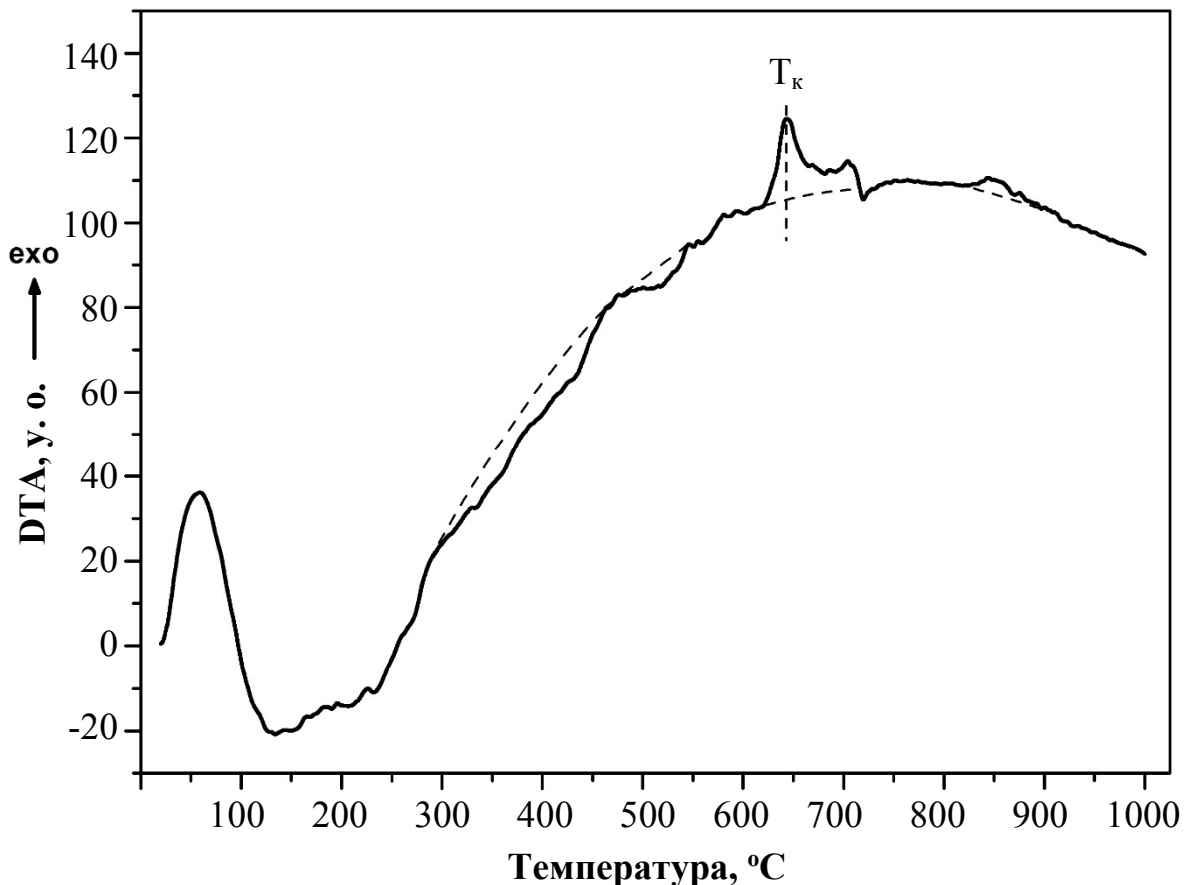


Рис. 3.23 Крива ДТА для порошку АФК із співвідношенням Са/Р = 1

Пряма на рис. 3.25 та перпендикуляри опущені на осі абциси та ординати утворюють прямокутний трикутник. Співвідношення його катетів, які одночасно є числовими значеннями  $\ln(T_K/\beta)$  та  $10^3/T_K$ , дозволяє

вирахувати тангенс кута нахилу прямої ( $\tan\alpha$ ), який з (3.6) дорівнює  $E_A/10^3R$ . Підставивши числове значення універсальної газової сталої, визначили, що енергія кристалізації  $\alpha'$ -ПФК, становила  $165 \pm 1$  кДж/моль.

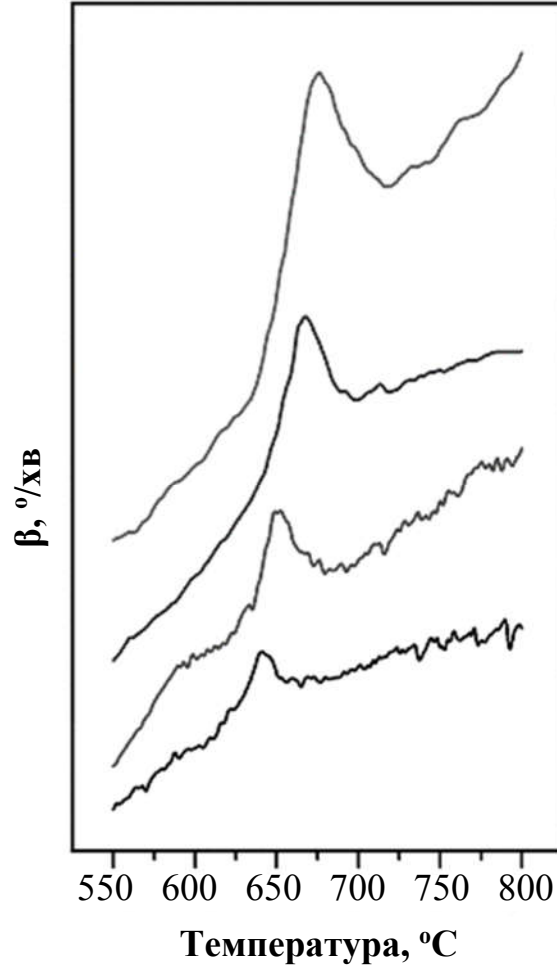


Рис. 3.24 Приклади залежності та локалізації екзомаксимуму від  $\beta$  для порошку Ca/P = 1

Таблиця 3.5

**Залежність  $T_K$  від  $\beta$**

$T_K / K$	$\beta / K \cdot хв^{-1}$
916.15	5.62
944.15	10.67
969.15	20.72



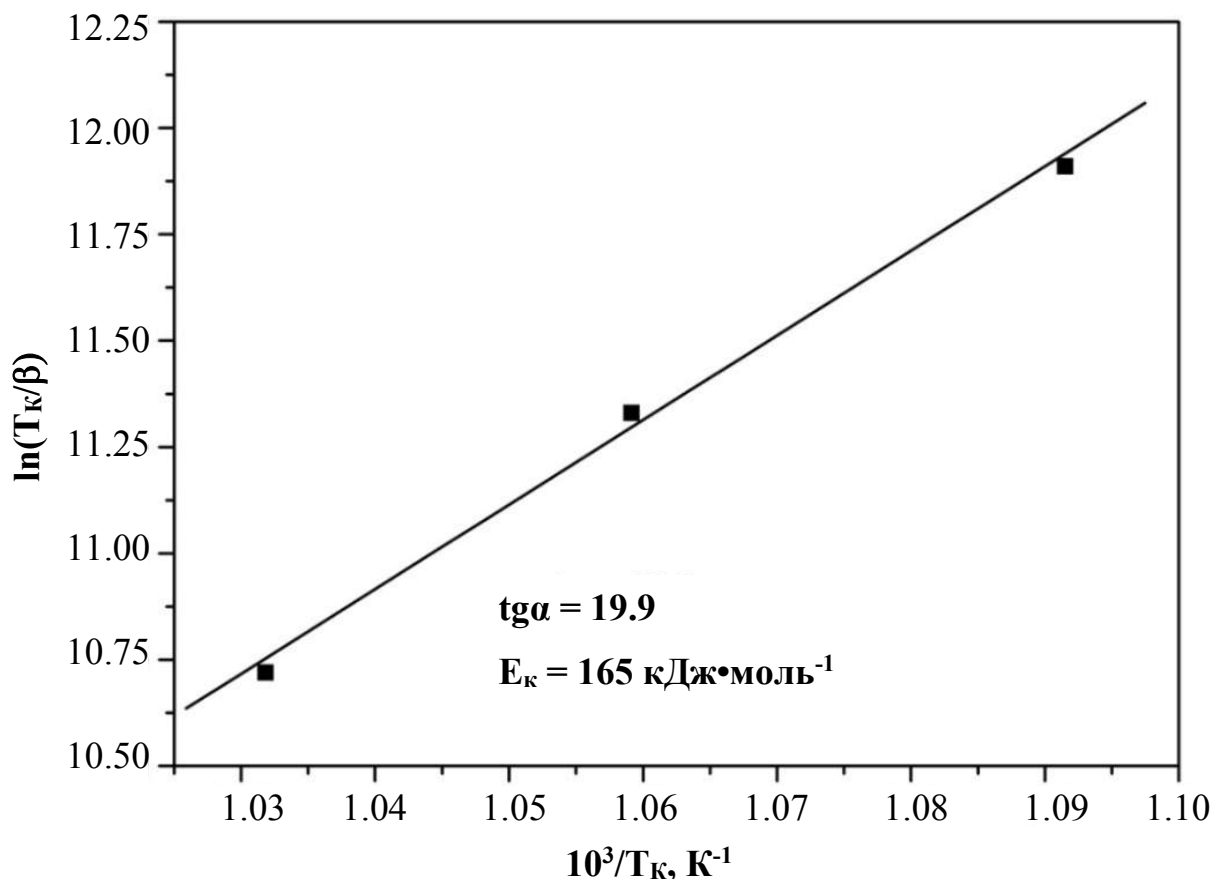


Рис. 3.25 Графік  $\ln \beta = f(10^3/T_K)$  для визначення енергії активації кристалізації  $E_K$  для  $\alpha'$ -ПФК

Питання, чи  $\beta$ -ПФК є результатом переходу частки щойно утвореного метастабільного поліморфу  $\alpha'$ -ПФК, чи кристалізувався безпосередньо з АФК, досліджували методом ДМА (Джонсона-Мела-Аврамі), що дозволяє визначити кінетичні характеристики та механізми фазових переходів за постійної температури.

Метод ґрунтується на однойменній теорії, що описує ріст об'ємної частки нової фази,  $q$ , що кристалізується, як функцію часу,  $t$ :

$$q(t) = \exp \left( - \int_0^t I(\xi) V(R(\xi, t)) d\xi \right) \quad (3.9)$$

де  $I(\xi)$  — ймовірність зародкоутворення в одиниці об'єму,  $\xi$  — час появи зародка,  $V(R)$  — об'єм області, що займає нова фаза в момент часу  $t$ , якщо зародок зростав у вільному просторі,  $R(\xi, t)$  — радіус області нової фази [230–233].

За методом ДМА зразки АФК відпалювали за температур 675 °С, 700 °С, 725 °С, 750 °С, 775 °С, 800 °С і різних проміжків часу  $t$  при цьому забезпечували ізотермічні умови відпалу. Найменша тривалість відпалу склала 0.5 год, найбільша – 8 год. Для кожної температури визначали залежність ступеня перетворення метастабільного  $\alpha'$ -ПФК у стабільний  $\beta$ -ПФК від часу ізотермічного відпалу. Перетворену частку знаходили за співвідношенням:

$$f = I_{\beta\text{-ПФК}}^t / I_{\beta\text{-ПФК}}^m, \quad (3.10)$$

в якому  $I_{\beta\text{-ПФК}}^t$  була інтенсивність найсильнішого дифракційного максимуму (008)  $\beta$ -ПФК після часу відпалу  $t$  при заданій температурі з інтервалу 675–800 °С, а  $I_{\beta\text{-ПФК}}^m$  — інтенсивність того ж максимуму після найбільш тривалого відпалу (4 год) за найвищої температури (800 °С). Залежності виявилися переважно сигмоїдальними (рис. 3.26), що типово для твердофазних процесів [234]. Для кожної точки проводили по три вимірювання. Експериментальні точки потім апроксиміювали поліномом третього порядку за допомогою програмного пакету Origin 7.5.

Для визначення кінетичних характеристик переходу застосовували спрощене рівняння (3.9), що виходить із припущень, що зародження і зростання фази не залежать від часу, також відоме як рівняння Джонсона-Мела-Аврамі:

$$f = 1 - \exp(-kt^n), \quad (3.11)$$

де  $f$  — фракція  $\beta$ -ПФК, утворена за час ізотермічного відпалу  $t$ ,  $n$  — експонента Аврамі, що залежить від механізму перетворення та розміру кристалів,  $k$  — стала швидкості, пов'язана з рівнянням Арреніуса:

$$k = k_0 \exp(-E_A / RT), \quad (3.12)$$

де  $k_0$  — частотний фактор,  $E_A$  — енергія активації,  $R$  — універсальна газова стала, а  $T$  — абсолютна температура.

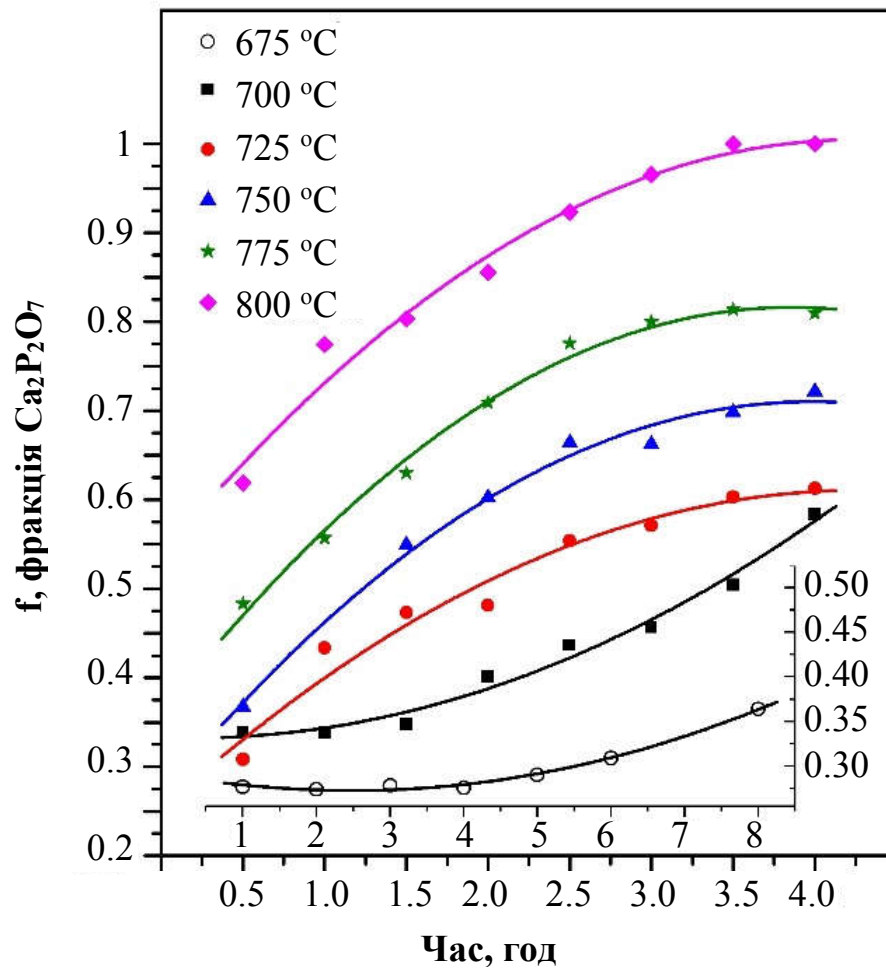


Рис. 3.26 Кінетика утворення  $\beta$ -ПФК у зразках, відпалених ізотермічно за різних температур. Додаткові осі координат введені для результатів відпалу при 675 °C

Значення  $n$  і  $k$  можуть бути обраховані з логарифмічної форми рівняння (3.11)

$$\ln \{ \ln [1/1 - f] \} = \ln k + n \ln t, \quad (3.13)$$

бо ступінь перетворення за рівнянням (3.13) є прямою лінією, нахил якої визначає величину  $n$ . За перетином цієї прямої з ординатою можна визначити величину  $\ln k$ . Відповідні графіки з перерахунками за (3.13) для результатів ізотермічних відпалів (рис. 3.26) показано на рис. 3.27. Графіки залежності  $n$  і  $\ln k$  від температури приведені на рис. 3.28 і 3.29, а їхні кількісні взаємозв'язки та визначена за кутом нахилу прямих на рис. 3.29 енергія активації — у таблиці 3.6.

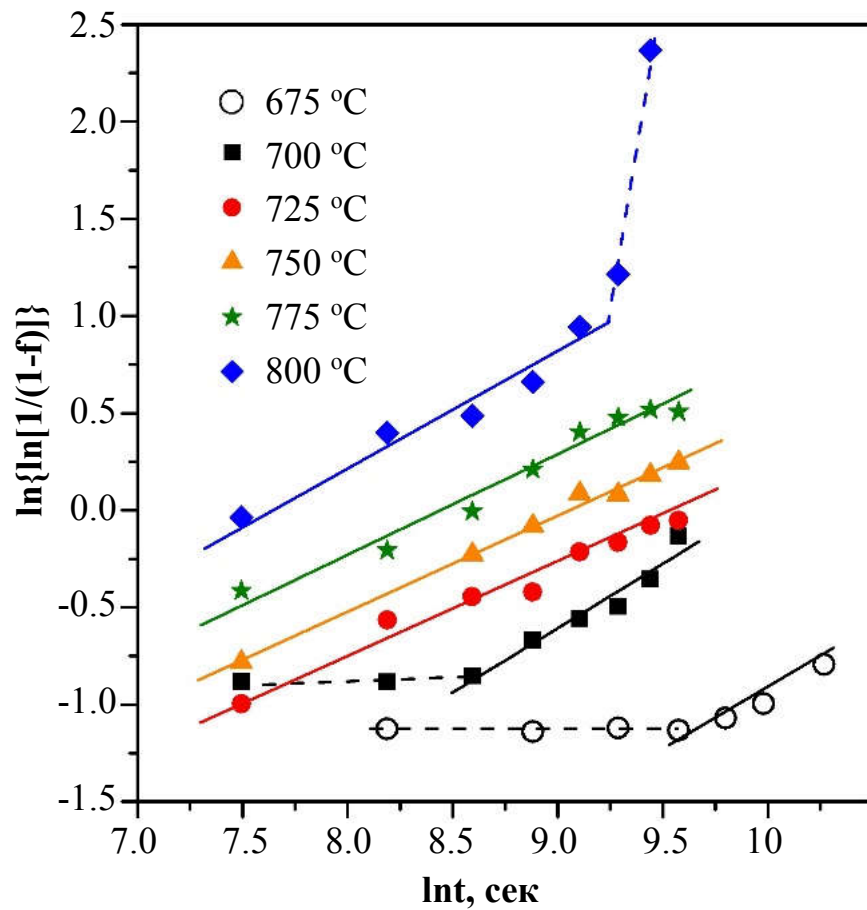


Рис. 3.27 Залежності Аврамі для визначення  $n$  і  $\ln k$

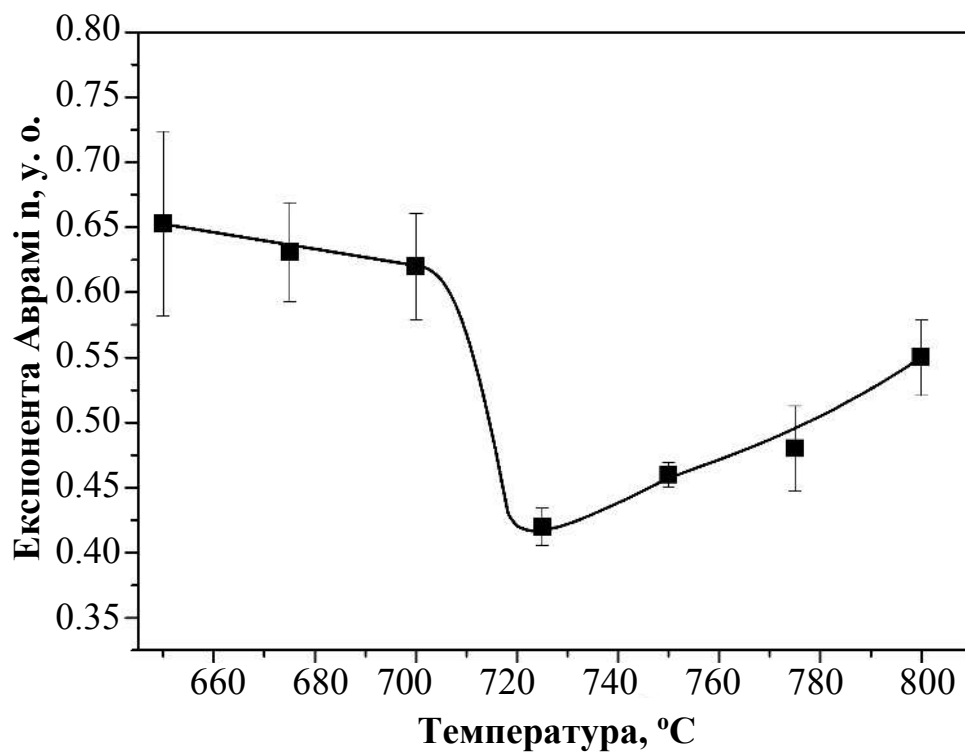


Рис. 3.28 Температурна залежність експоненти Аврамі.  
Експериментальні похибки показано як I

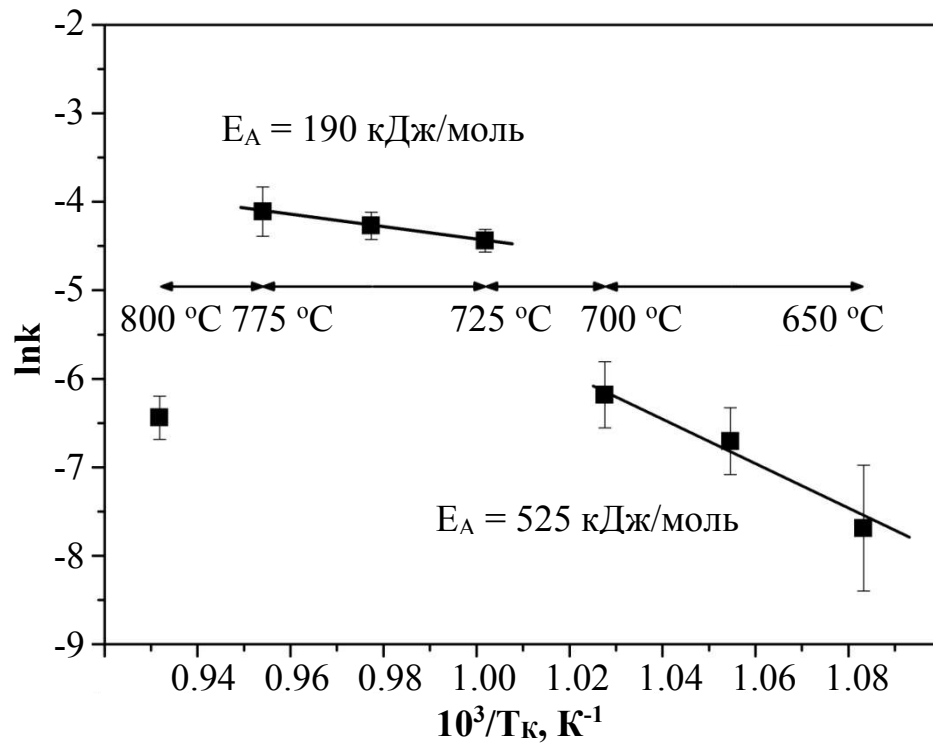


Рис. 3.29 Температурна залежність сталої швидкості. Експериментальні похибки показано як I

Таблиця 3.6

### Кінетичні характеристики фазового переходу $\alpha$ -ПФК у $\beta$ -ПФК

T, K	n	$-\ln k$	$E_A$ , кДж/моль	$E_3$ , кДж/моль
923	0.65	7.7	525±13	—
948	0.63	6.6		—
973	0.62	6.3		—
998	0.42	4.44	190±6	180±4
1023	0.46	4.27		
1048	0.48	4.11		
1073	0.55	6.44	—	—

Ріст зерен у деякій фазі описується залежністю:

$$d_t = d_0 + kt^n, \quad (3.14)$$

в якій  $d_0$  є початковий середній розмір зерна,  $d_t$  — середній розмір зерна після відпалу фази упродовж часу  $t$  при температурі  $T$ ,  $k$  — стала швидкості процесу, а величина  $n$  залежить від механізму росту. Підстановка  $k$  із (3.11) перетворює (3.14) в рівняння:

$$D = d_t - d_0 = V(t) \exp(-E_3/RT), \quad (3.15)$$

де  $D$  є приріст середнього розміру зерна,  $V(t) = k_0 t^n$  — залежна від часу функція,  $E_3$  — енергія активації росту зерна,  $R$  — універсальна газова стала, а  $T$  — температура відпалу. За різних температур і однакової тривалості відпалу  $V(t)$  є сталою, логарифмічний графік рівняння (3.15) — пряма лінія, й енергію активації  $E_3$  можна обчислити з нахилу графіка  $\ln D = f(1/T)$ . Виявилось, що ріст зерен в  $\alpha'$ -ПФК (1 год відпалу) та  $\beta$ -ПФК (2 год відпалу) при температурах в інтервалі 600–800 °С дійсно відбувається за зазначеною логарифмічною залежністю (рис. 3.30), звідки визначено енергії активації  $90 \pm 3$  кДж/моль для  $\alpha'$ -ПФК і  $180 \pm 4$  кДж/моль для  $\beta$ -ПФК.

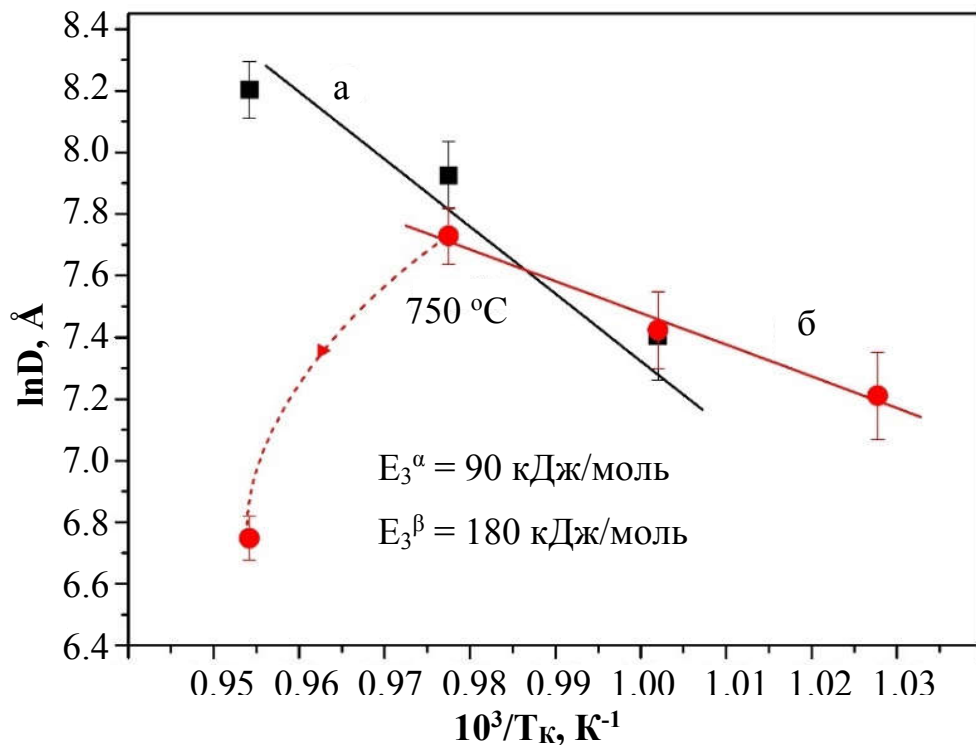


Рис. 3.30 Температурні залежності середнього розміру зерен у досліджуваних фазах: а —  $\beta$ -ПФК та б —  $\alpha'$ -ПФК. Експериментальні похибки показано як I

Аналіз кривих ізотермічного відпалу (рис. 3.26) показує, що процес переходу  $\alpha'$ -ПФК  $\rightarrow$   $\beta$ -ПФК у кристалізаційному інтервалі 600–720 °С починається після 1.5 год при 700 °С, і кількість  $\beta$ -ПФК збільшується на 10 мас.% за подальшу 1 год. Подібно, за меншої температури 675 °С процес починається після 4 год, а кількість  $\beta$ -ПФК збільшується тільки на 5 мас.% за подальшу 1 год. Це уповільнення зрозуміло, бо зі зменшенням температури в цьому інтервалі рухливість іонів зменшується. Однак вміст  $\beta$ -ПФК одразу після кристалізації при 600 °С становив 35 мас.%. При цьому, в усьому інтервалі 600–720 °С за умов застосованого динамічного нагрівання зі швидкістю 5 °С/хв зразки перебували менше 0.5 год, тоді як для утворення 35 мас.%  $\beta$ -ПФК за рахунок поліморфного переходу потрібні були набагато більші температури та тривалості відпалу. Звідси виходило, що  $\beta$ -ПФК, як і  $\alpha'$ -ПФК, є результатом кристалізації із аморфного ПФК. Цей висновок посилюється також зміною форми кривих ізотермічного переходу. Для 675 °С і 700 °С вони вгнуті, а за більших температур — опуклі криві. Це дві частини вгнуто-опуклої сигмоїдальної кривої, яка зазвичай описує термічні твердофазні переходи: вгнута початкова частина — зародкоутворення, опукла – подальший розвиток процесу.

Для пояснення причини кристалізації двох поліморфів із здавалося б одного дифракційно-аморфного попередника пропонується гіпотеза його кластерної будови. АПФК складається із кластерів 2-х типів. Кластери 1 мають структурні риси ближнього порядку, що близькі до структури високотемпературного поліморфу  $\alpha$ -ПФК із найбільшою серед модифікацій ПФК енергією ґратки. Кластери 2 мають характеристики ближнього порядку близькі до структури  $\beta$ -ПФК, який стабільний за середніх температур. Кластери 1 становлять більшу частину АПФК. Відповідно до правила ступенів Оствальда, першою з аморфного попередника кристалізується модифікація з найбільшою енергією ґратки, тобто метастабільний поліморф  $\alpha'$ -ПФК із кластерів 1, надалі — поліморф  $\beta$ -ПФК із кластерів 2 [226]. Полікластерну будову дифракційно-аморфного ПФК доступними методами

досліджень виявити неможливо (для цього необхідне, наприклад, застосування надвисокороздільної електронної мікроскопії та методу функції автокореляції для оброблення зображень). Тому ідея полікластерної будови залишається поки що на правах імовірної гіпотези.

Результати на рис. 3.27–3.30 відносяться до ізотермічного переходу  $\alpha'$ -ПФК  $\rightarrow$   $\beta$ -ПФК при 650–800 °С. Процес можна розділити на дві стадії. Перша відбувається в інтервалі 650–700 °С. Виходячи з високої енергії активації 525 кДж/моль, відносно високих значень  $n$  0,65–0,62, вгнутої форми  $f$ -кривих і теоретичних даних, стадія пов'язана з утворенням зародків  $\beta$ -ПФК. Друга стадія відбувається при 725–775 °С. Подібно, беручи до уваги значно меншу величину енергії активації  $190 \pm 6$  кДж/моль, малі значення  $n$  0,40–0,55, опуклу форму  $f$ -кривих і відповідні теоретичні дані, цю стадію можна пов'язати з ростом утворених частинок  $\beta$ -ПФК. Додатковим аргументом на користь такого процесу є енергія активації росту зерен  $\beta$ -ПФК у цьому інтервалі  $180 \pm 4$  кДж/моль. Вона відрізняється всього на 5 % від 190 кДж/моль, тоді як найбільша експериментальна похибка становила 10 %. Це значить, що енергії активації, обраховані із залежностей  $\ln k = f(10^3/T)$  і  $\ln D = f(10^3/T)$  в інтервалі 725–775 °С (рис. 3.28 і 3.29), однакові та відображають один і той же процес росту  $\beta$ -ПФК.

Для пояснення залишилися ще два результати, які відображають процеси в інтервалі 700–725 °С і понад 775 °С. У зазначеному інтервалі енергія активація зменшується майже втричі, і в 1.5 рази зменшується значення  $n$ . На жаль, процес відбувається у надто вузькому інтервалі (температурна «щілина»  $\Delta T = 25$  К), тому технічно дослідити його природу складно. Однак, виходячи зі значень енергії активації та  $n$  для більш високотемпературного інтервалу 725–775 °С, які характеризують поверхневу дифузію, та цих значень для менших температур 600–700 °С (зародкоутворення), логічно припустити, що в «щілині» відбувається інтенсивне сполучення попередньо утворених ізольованих зародків із формуванням високопористої квазідвовимірної матриці, в якій активізується



поверхнева дифузія. Згідно з теорією ДМА, обчислені значення експонент Аврамі показують, що перехід  $\alpha'$ -ПФК  $\rightarrow$   $\beta$ -ПФК відбувався за декількома механізмами [235]. Високі значення  $n$  на початковій стадії при 650–700 °С пов'язано з зародкоутворенням. Найнижчі значення  $n$  у «щілині» поєднано зі сполученням зародків. Зважаючи на нанорозміри частинок, ці процеси найімовірніше протікали за механізмом поверхневої дифузії. Зростаюче значення  $n$  в інтервалі 725–800 °С вказувало, що понад 725 °С об'ємна дифузія поступово долучалася до поверхневої. Це добре узгоджується з кінетикою росту зерен: середнє значення  $D$  збільшувалося в 5 разів, із нанокристалічного 730 Å при 700 °С до субмікронного приблизно 3700 Å при 755 °С (рис. 3.30 а). У ФК із субмікронними зернами при середніх температурах енергію активації поблизу 190 кДж/моль зазвичай пов'язують із комбінованою поверхнево-об'ємною дифузією [236].

Грунтуючись на викладеному, стає зрозумілим процес, який відбувався за температур понад 755 °С. За умов динамічного нагрівання (з постійною швидкістю) зерна  $\alpha'$ -ПФК росли в інтервалі 700–750 °С із енергією активації росту  $90 \pm 3$  кДж/моль (рис. 3.30 б). Така відносно мала енергія активації росту була зумовлена формуванням зерен механізмом поверхневої дифузії внаслідок кристалізації залишків АПФК. Зважаючи, що енергія активації кристалізації  $165 \pm 1$  кДж/моль і енергія активації росту зерен  $90 \pm 3$  кДж/моль помітно менші за ці значення для  $\beta$ -ПФК (відповідно  $190 \pm 6$  та  $180 \pm 4$  кДж/моль), утворення  $\alpha'$ -ПФК домінувало над його перетворенням в  $\beta$ -ПФК. Однак після повної кристалізації АПФК і підвищення температури до та понад 800 °С, за яких інтенсифікувалася поверхнево-об'ємна дифузія, метастабільний поліморф  $\alpha'$ -ПФК почав прогресивно перетворюватися в  $\beta$ -ПФК. Це спричинилося до стрімкого зменшення розміру зерна  $\alpha'$ -ПФК (див., наприклад, значення  $\ln D$  для 775 °С на рис. 3.29 б). Розвиток поліморфного переходу внаслідок активізації поверхнево-об'ємної дифузії спостерігали також під час ізотермічного відпалу. За наближення до 800 °С, кількість утвореного  $\beta$ -ПФК ( $f$ -фракція)

стрімко зростала (переривчаста пряма при 800 °С на рис. 3.27), як і швидкість перетворення (окреме значення  $\ln k$  при 800 °С на рис. 3.29).

### Висновки до розділу 3

1. Досліджено еволюцію фаз в АФК, отриманого в результаті швидкого нітратного синтезу (співвідношення Са/Р 1:1) за різних умов та в інтервалі температур 20–980 °С.

2. Установлено, що АФК кристалізується при 600–700 °С. У разі 5-хвилинного синтезу АФК кристалізувався у метастабільну високотемпературну поліморфну модифікацію пірофосфату кальцію  $\alpha'$ -ПФК. Для коротшого синтезу тривалістю 1 хв, крім  $\alpha'$ -ПФК, додатково кристалізувався метастабільний високотемпературний трикальційфосфат  $\alpha'$ -ТКФ. При температурі понад 800 °С метастабільні фази перетворюються в стабільні поліморфи, а саме  $\beta$ -ПФК і  $\beta$ -ТКФ.

3. Формування високотемпературних поліморфів  $\alpha'$ -ПФК та  $\alpha'$ -ТКФ з АФК при середніх температурах пов'язано з правилом ступенів Оствальда.

4. Утворення ТКФ (Са/Р = 1.5) в результаті відпалу порошку АФК із співвідношенням Са/Р 1:1, що зазвичай кристалізується в ПФК (Са/Р = 1), спричинено реакцією ПФК з оксидом кальцію СаО; останній утворився при термічному розкладанні Са(ОН)<sub>2</sub> та/або СаСО<sub>3</sub>, які є залишками вихідних реагентів, що не прореагували за реакції надшвидкого синтезу.

5. Вперше визначено енергію активації кристалізації АФК у метастабільний  $\alpha'$ -ПФК як  $165 \pm 1$  кДж/моль.

6. Досліджено кінетику та механізми кристалізації, фазового перетворення та росту зерен при температурах 600–800 °С у рентгено-аморфному пірофосфаті кальцію, отриманому в результаті швидкого нітратного синтезу.

7. Вперше визначено енергію активації фазового перетворення  $\alpha'$ -ПФК  $\rightarrow$   $\beta$ -ПФК як  $525 \pm 13$  кДж/моль для стадії зародкоутворення та  $190 \pm 6$  кДж/моль для росту  $\beta$ -ПФК. Визначено енергію активації росту зерен

$\alpha'$ -ПФК –  $90 \pm 3$  кДж/моль, та  $\beta$ -ПФК –  $180 \pm 4$  кДж/моль. Відповідно до обчислених значень енергії активації та значень експоненти Аврамі, фазове перетворення  $\alpha'$ -ПФК  $\rightarrow$   $\beta$ -ПФК відбувається за рахунок поверхневої дифузії в інтервалі температур 650–700 °С, до якої долучається об'ємна дифузія за більш високих температур.

8. Кристалізацію двох поліморфів  $\alpha'$ -ПФК і  $\beta$ -ПФК з одного аморфного попередника пов'язали з утворенням двох різних структурних типів упорядкувань в АФК до початку його кристалізації.

Основні наукові результати, які наведено в розділі 3, опубліковано в [3–6, 12, 17, 19, 20, 22, 24–26].

## РОЗДІЛ 4

# ІОНОЗАМІЩЕНИЙ КАЛЬЦІЙ-ДЕФІЦИТНИЙ ФОСФАТ КАЛЬЦІЮ, СИНТЕЗОВАНИЙ ТВЕРДОФАЗНИМ МІКРОХВИЛЬОВИМ МЕТОДОМ, ТА ВЛАСТИВОСТІ НАТРІЙ-ЗАМІЩЕНОЇ ГРАДІЄНТНОЇ КЕРАМІКИ НА ЙОГО ОСНОВІ

### 4.1 Іонні заміщення та наноструктура в кальцій-дефіцитному гідроксиапатиті, синтезованому твердофазним мікрохвильовим методом

Серед домішкових катіонів у мінералі природної кістки найбільшим є вміст іонів натрію, розділ 1.4. Він також грає важливу роль в різних біологічних процесах організму людини. Наприклад,  $\text{Na}^+$  необхідний при генеруванні та передачі імпульсів між нейронами в мозку людини[237].

Включення невеликої кількості натрію в фосфати кальцію покращує механічні властивості кераміки на їх основі, такі як міцність на стиск і тріщиностійкість [238]. Крім того, натрій як і калій, також підвищує термостабільність ГА, а також загальмовує поліморфне фазове перетворення  $\beta$ -ТКФ до  $\alpha$ -ТКФ до 1200 °С [132]. З іншого боку, додавання великих концентрацій Na призвело до збільшення втрати ваги під час термічного аналізу фосфатів кальцію та зменшило їхню щільність. Низька щільність зразка, в свою чергу, вплинула на швидкість розсмоктування таких імплантатів, що спричинило швидке ремоделювання кісткової тканини довкола імплантатів [239]. У зв'язку з цим натрій-заміщена кераміка на основі ГА є об'єктом численних досліджень [240]. У таких біоматеріалах натрій переважно розподілений рівномірно по об'єму.

У недавніх роботах показано, що перспективними є так звані функціональні градієнтні біоматеріали (ФГБ), розділ 1.5, в яких вміст домішки або фази є найбільшим у приповерхневому шарі та поступово зменшується в глибину кераміки. ФГМ можуть ефективно подолати більшість недоліків традиційних композиційних матеріалів.

Відзначають такі основні переваги ФГМ перед традиційними та композитними матеріалами:

- ФГМ як проміжний шар для з'єднання двох несумісних матеріалів може значно підвищити міцність зв'язку;
- ФГМ покриття та шари можуть бути використані для зменшення залишкових механічних і теплових напружень;
- Покриття ФГМ не тільки підвищують міцність з'єднань, але й підвищують тріщиностійкість матеріалу, виступаючи стопором для розвитку тріщини [169].

Застосування ФГМ, на жаль, також має і свої недоліки. Створення ФГБ є трудомістким, тривалим, затратним, характеризується малим виходом і важкістю контролю властивостей кінцевого продукту, також переважно потребує спеціальної техніки. Запропоновані методи та способи не оптимальні для розробки задовільної технології [172].

Роботи, результати яких викладено в попередніх підрозділах, виявили декілька особливостей, які полегшують вирішення зазначеної проблеми. Побічний продукт синтезу ФК можна не видаляти з основного продукту, а навпаки — застосувати як домішковий реагент (легуєчий компонент) для взаємодії з іншими фазами у зразку з метою утворення нових ФК під час його нагрівання та подальшого спікання. Ця знахідка сприяє введенню перспективних фаз у біоматеріали на основі ФК.

Інша особливість полягає в тому, що порошок для спікання кераміки отримують із осадів водного синтезу. Фізико-хімічні характеристики вихідного порошку суттєво залежать від низки факторів водного синтезу, які важко контролювати. Розробка безводних способів синтезу сприяла б отриманню ФГБ із відтворюваними продуктами з прогнозованими властивостями. Зважаючи на зазначене, у даному підрозділі викладено результати досліджень процесів формування ФГБ способом твердофазного синтезу із застосуванням побічних продуктів як легуєчих і за дії мікрохвильового опромінювання.

Попередньо дослідили вплив мікрохвильового опромінювання (МХ) на кристалізацію АФК із  $\text{Ca/P} = 1.67$ , що отримали швидким (1 хв) осадженням з водних розчинів (розділ 2.1.1) Отриманий осад, піддавали МХ (2.45 ГГц) за різних потужностей,  $W$ , і тривалості,  $t$  (розділ 2.1.3). Опромінений осад відокремлювали від розчину та швидко заморожували. Через деякий час отриманий продукт розморожували, промивали аміачною водою та ліофілізували (розділ 2.1.1).

Опромінення зразків різною потужністю упродовж 3 хв виявило, що після опромінення потужністю 350 Вт на дифрактограмі зберігається дифракційне гало, що характерне для АФК (рис. 4.1 а, б). Однак, збільшення потужності до 500 Вт змінює дифракційну картину. На широкому аморфному максимумі з'являються окремі дифракційні лінії в районі  $26^\circ$ ,  $32^\circ$ ,  $40^\circ$ ,  $47^\circ$  та  $50^\circ 2\Theta$ , що характерно для апатитної структури (рис. 4.1 в).

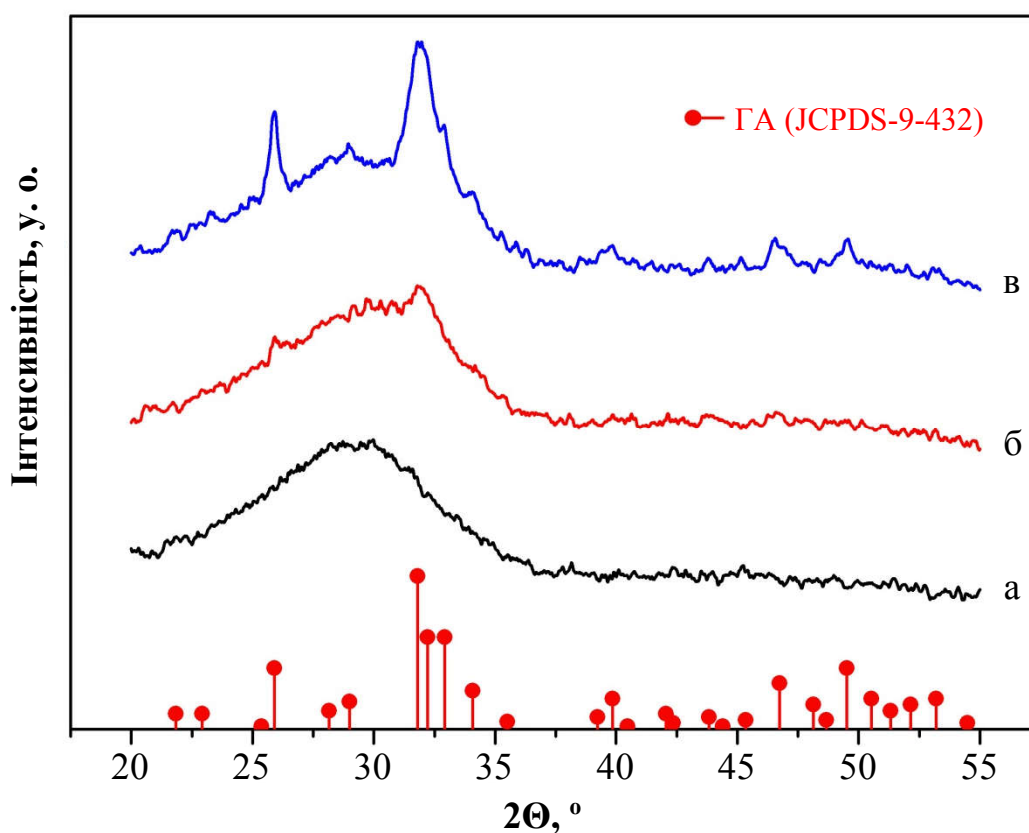


Рис. 4.1 Дифрактограми зразків після МВ опромінення різної потужності тривалістю 3 хв: а — 0 Вт, б — 350 Вт, в — 500 Вт

Термогравіметрія зразків виявила, що потужність МВ опромінення значно впливає на загальну втрату маси зразків. Було виявлено, що її величина обернено пропорційна  $W$  опромінення (рис.4.2). Оскільки втрата маси була зафіксована в температурних інтервалах 80–150 °С і 340–400 °С, що характерно для розкладання адсорбованої води та нітрату амонію, це говорить про те, що МВ опромінення сприяє зменшенню кількості нітратних домішок і води в зразках [221, 221].

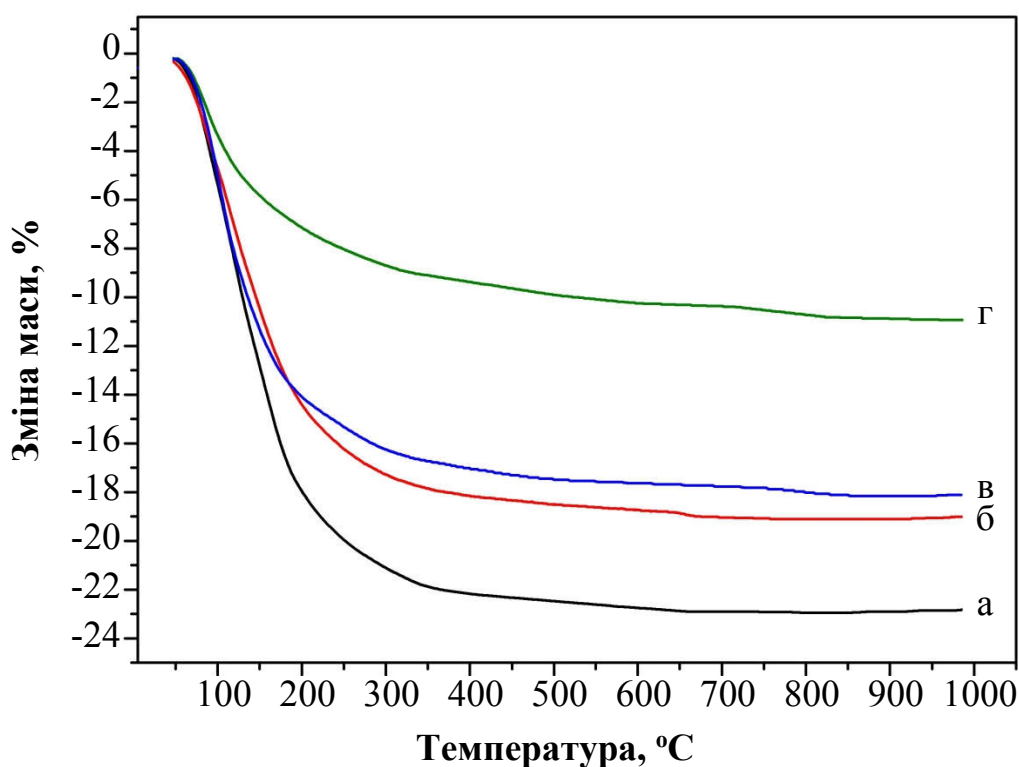


Рис. 4.2 Термогравіметрія зразків після МВ опромінення різної потужності тривалістю 3 хв: а — 0 Вт, б — 350 Вт, в — 500 Вт, г — 700 Вт

Аналіз кривих ДТА зразків підтвердив, що під впливом опромінення невеликої потужності, зразок зберігає аморфний стан (рис. 4.3 а, б), про що свідчить екзотермічний пік при 650 °С, що відповідає кристалізації АФК. При цьому інтенсивність піку зменшується пропорційно потужності опромінення (рис. 4.3). Інтенсивність ендотермічного мінімуму в інтервалі 80–350 °С також змінюється обернено пропорційно потужності МВ опромінення, що підтверджує дані термогравіметрії.

Оскільки опромінення зразків упродовж 3 хв виявило порогове значення потужності МВ опромінення, яке призводить до кристалізації аморфного фосфату кальцію, дослідження впливу тривалості МВ опромінення проводили за потужності 500 Вт.

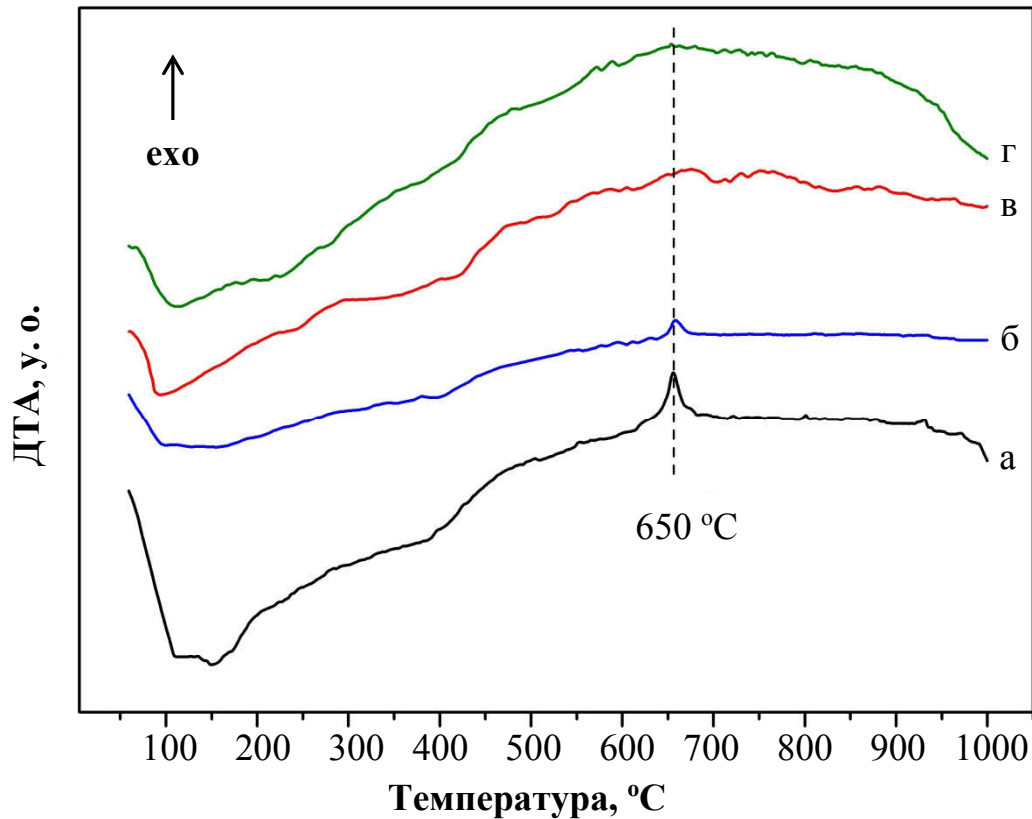


Рис. 4.3 ДТА зразків після МВ опромінення різної потужності тривалістю 3 хв: а — 0 Вт, б — 350 Вт, в — 500 Вт, г — 700 Вт

Зразок, що опромінювали упродовж 2 хв складається переважно з аморфної фази (рис. 4.4 б). Однак, вже при цій тривалості виявлено початок процесу кристалізації. Про що свідчить поява слабких дифракційних ліній на аморфному гало. Збільшення тривалості опромінення привело до подальшого зростання інтенсивності дифракційних ліній, що дозволило однозначно ідентифікувати кристалізовану фазу як нанокристалічний апатит (рис. 4.4 в, г). Інтенсивність цих рефлексів збільшуються пропорційно збільшенню тривалості МВ опромінення, а ширина зменшується. Це говорить про те, що середній розмір кристалів ГА збільшується (рис 4.5).



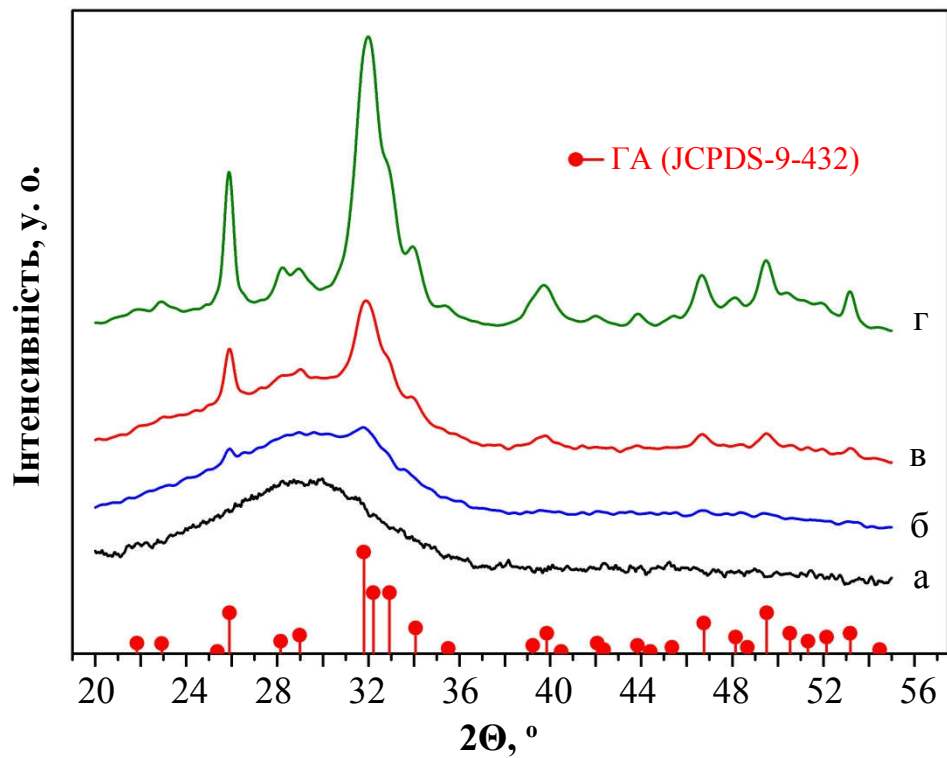


Рис. 4.4 Дифрактограми зразків після МВ опромінення різної тривалості: а — 0 хв, б — 2 хв, в — 3 хв, г — 5 хв.

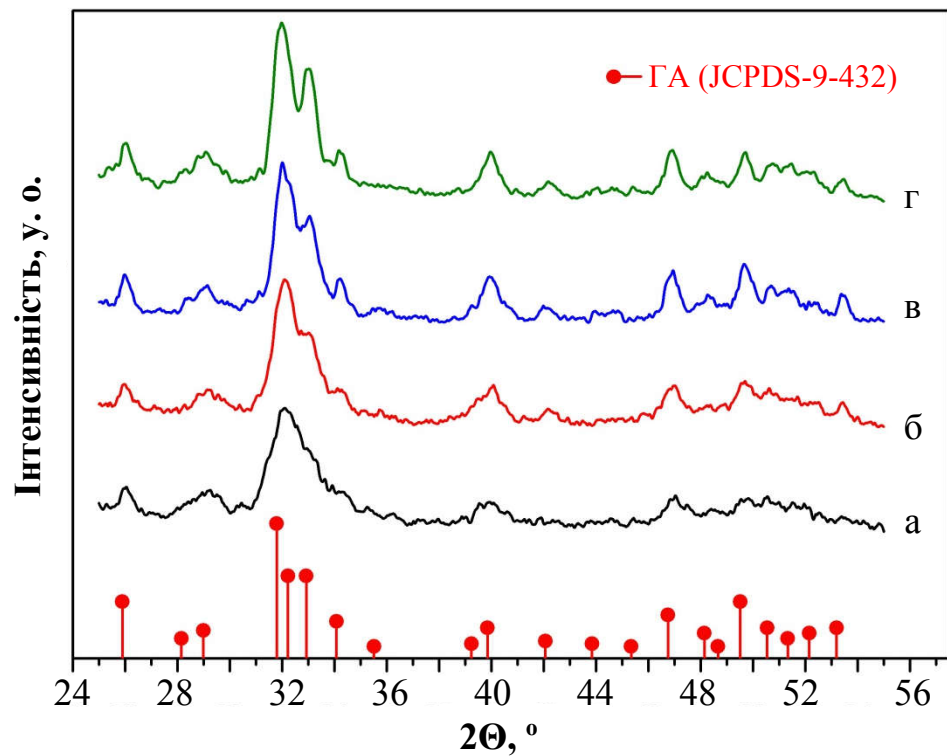


Рис. 4.5 Дифрактограми зразків після МВ опромінення різної тривалості: а — 5 хв, б — 10 хв, в — 20 хв, г — 30 хв.

Зменшення втрати маси в тих самих температурних інтервалах, що і при збільшенні потужності, вказує на те що збільшення тривалості МВ опромінення сприяє зменшенню домішок в зразках (рис. 4.6). Втрата маси при 330 °С, що відповідає розкладанню нітрату амонію, починаючи з 10 хв опромінення на кривих ТГ зразків, вказує на існування також і порогового значення тривалості опромінення, яке необхідно для початку процесу кристалізації ГА з утворенням побічних продуктів реакції (рис. 4.6 в).

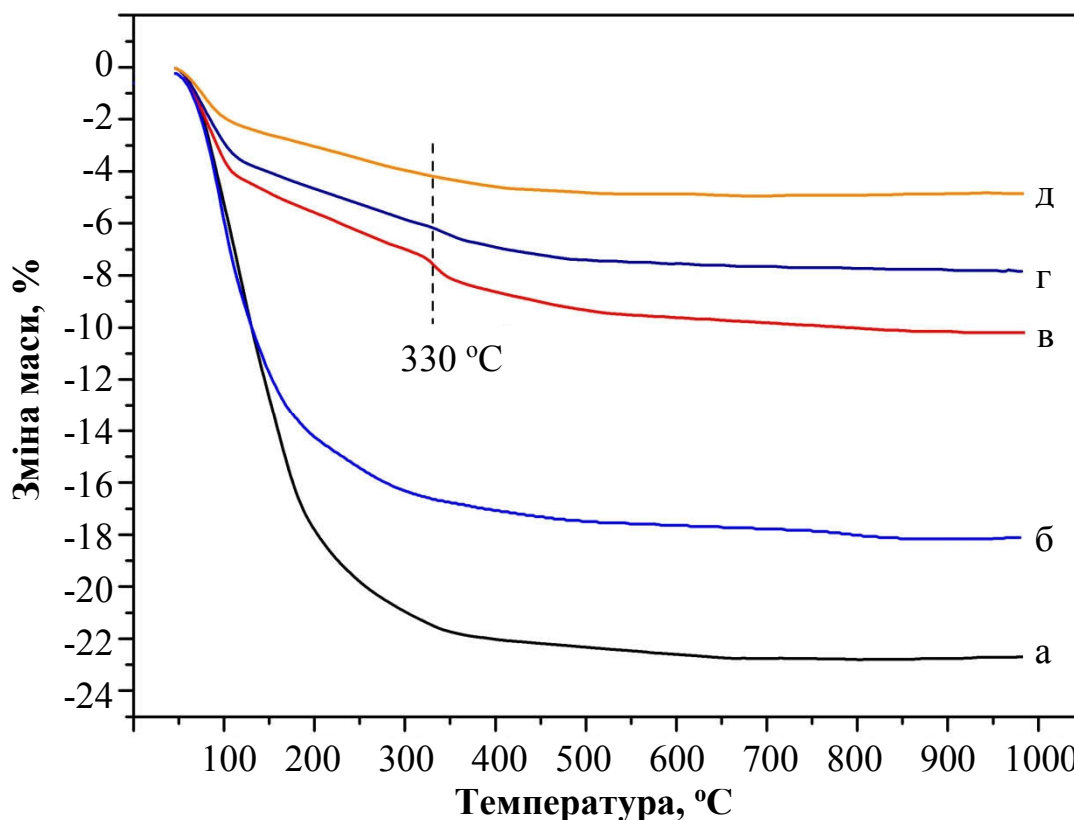


Рис. 4.6 Термогравіметрія зразків після МВ опромінення різної тривалості: а — 0 хв, б — 3 хв, в — 10 хв, г — 20 хв, д — 30 хв

На порогову тривалість опромінення, що необхідна для початку процесу кристалізації ГА з утворенням побічних продуктів реакції, вказує і поява ендотермічного мінімуму на кривих ДТА в районі 350 °С, що обумовлений розкладанням нітрату амонію. (рис. 4.7 в, г). ДТА також показав, що екзотермічний пік кристалізації близько 650 °С зберігався на кривих зразків, опромінених упродовж 2 хв і 3 хв (рис. 4.7 б). При цьому

інтенсивність піку зменшується пропорційно тривалості опромінення. Залишки цього максимуму наявні навіть після опромінення упродовж 10 хв (рис. 4.7 в). У зразках, які були піддані більш тривалому опроміненню, цей пік відсутній. Це говорить про те, що кристалізація АФК в нанокристалічний ГА під впливом МВ опромінення відбувається поступово.

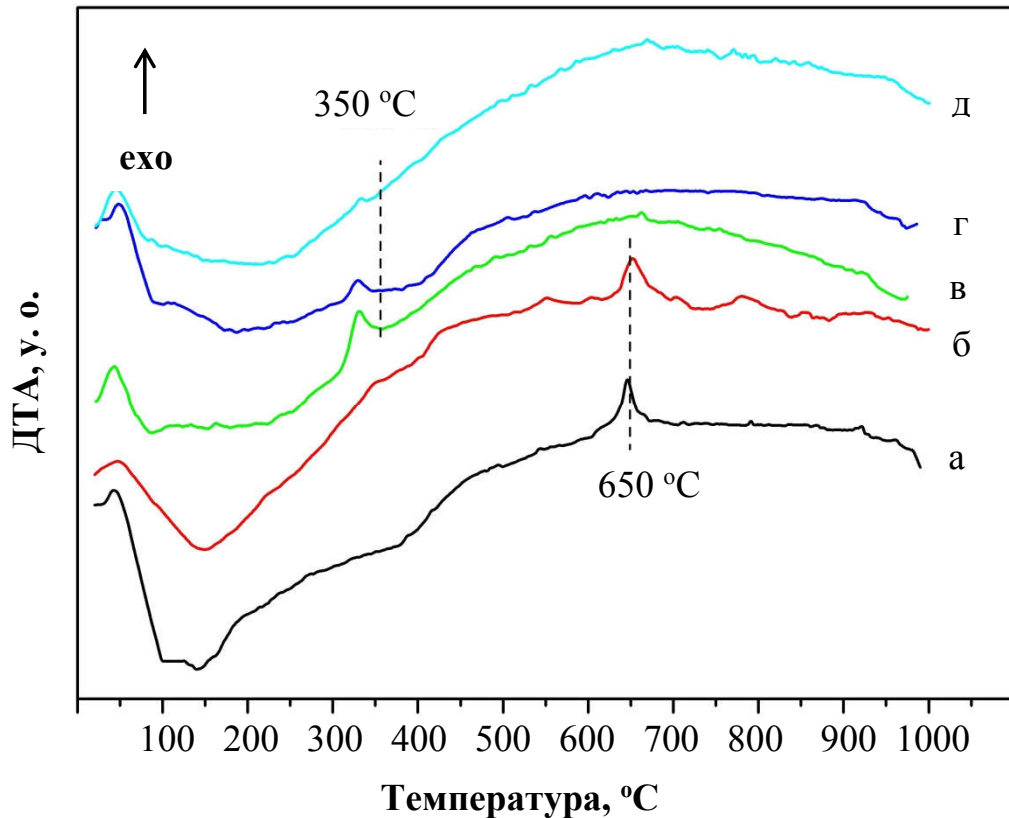


Рис. 4.7 ДТА зразків після МВ опромінення різної тривалості: а — 0 хв, б — 2 хв, в — 3 хв, г — 10 хв, д — 20 хв, е — 30 хв

На знімках растрової електронної мікроскопії видно, що вихідний зразок складається з частинок сферичної форми, середній діаметр яких складає 50 нм (рис 4.8 а). Зі збільшенням потужності та тривалості МВ опромінення форма частинок змінюється спочатку на голкоподібну (рис 4.8 б), а потім вони набувають стрижньоподібну форму. Довжина стрижньоподібних часток досягає подекуди 250 нм, а товщина 20–30 нм (рис 4.8 в). При цьому на знімках зразків після «м'якого» МВ опромінення (350 Вт, 3 хв; 500 Вт, 2 хв) були помічені порівняно невеликі сферичні частки

діаметром 10–20 нм (рис. 4.8 б, в). Скоріш за все вони є залишками вихідних сферичних частинок АФК. Наявність обох різновидів часток підтверджує дані рентгеноструктурного та диференційно термічного аналізів про поступовий перехід ФК з аморфного в кристалічний стан в процесі кристалізації. Збільшення потужності впливає на ріст частинок сильніше ніж тривалість, оскільки частинки, отримані після 10 хв і навіть 30 хв МВ опромінення при 500 Вт були менші ніж після всього 3 хв та 700 Вт (рис. 4.8 г–е).

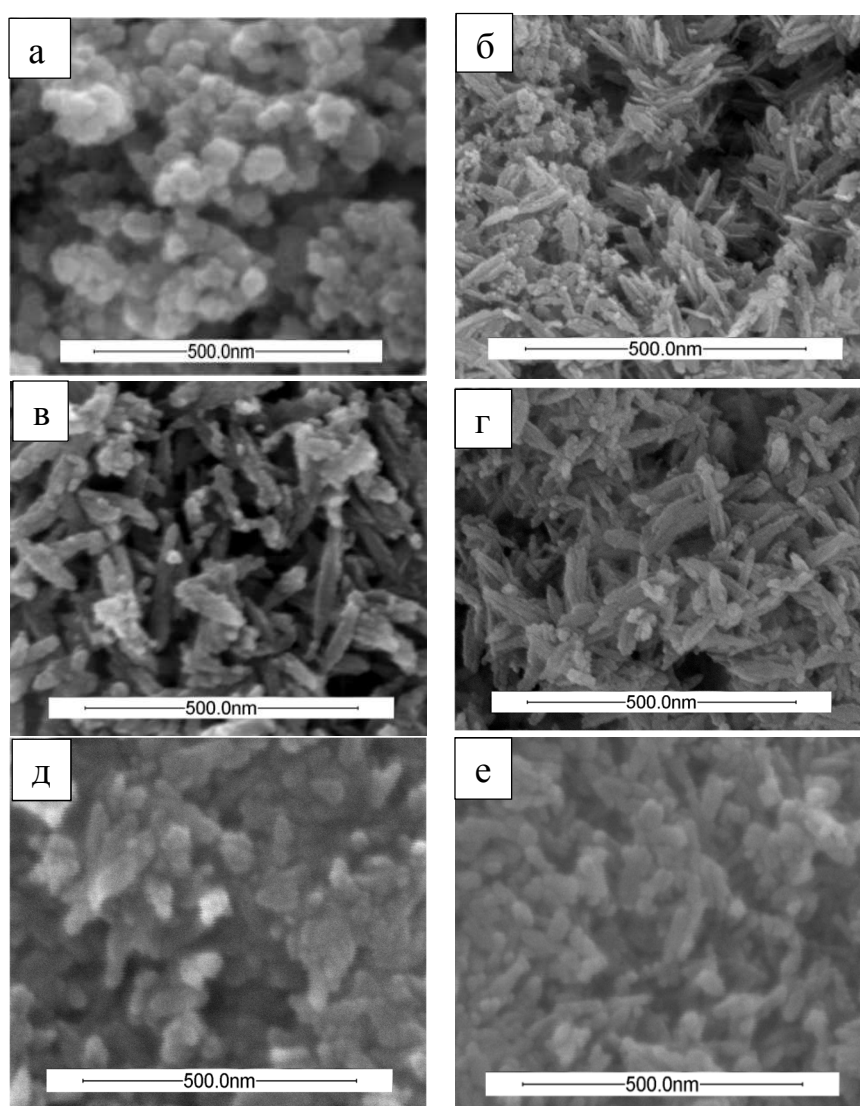


Рис. 4.8 Морфологія зразків після МВ опромінення різної тривалості та потужності: а — 0 хв, 0 Вт; б — 3 хв, 350 Вт; в — 3 хв, 500 Вт; г — 3 хв, 700 Вт; д — 10 хв, 500 Вт; е — 30 хв, 500 Вт

Також досліджували здатність МХ опромінювання за певних умов спричиняти твердофазний синтез і необхідні характеристики проміжного продукту, який є вихідним для спікання. Для цього високодисперсні порошки  $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  і  $\text{Na}_3\text{PO}_4$  змішували у пропорції, яка б забезпечувала молярне співвідношення  $\text{Ca/P} = 1.67$  (як у ГА), розділ 2.1.3, та піддавали МХ опроміненню (2.45 ГГц) за різних потужностей  $W$  і тривалості  $t$ . Для визначення основного продукту синтезу із опроміненої суміші видаляли побічні сполуки, а залишок аналізували безпосередньо після синтезу та після нагрівання. Для виявлення впливу МХ аналогічні зразки досліджували без дії опромінювання.

Рентгенограма від кристалічної вихідної суміші (рис. 4.9 а) змінювалася на властиву для нанокристалічно-аморфного стану ФК вже після режиму «м'якого» (350 Вт, 4 хв) опромінення (рис. 4.9 б). Після більш «жорсткого» (700 Вт, 4 хв) опромінення інтенсивність і розділення дифракційних максимумів збільшилися (рис. 4.9 в). При більш тривалому опроміненні при заданій потужності дифракційна картина не зазнавала суттєвих змін, окрім рефлексу, що належить площині (002). Збільшення роздільної здатності та інтенсивності рефлексу (002) вказує на вищу кристалічність у кристалографічному напрямі (002). Кристалізація аморфної складової опромінених зразків починалася за температури приблизно 600 °С і закінчувалася при більш високих температурах (рис. 4.9 г, д). Як це виходить із рентгенограм, дія МХ опромінювання є високоефективною.

Широкі дифракційні максимуми та їхнє перекривання свідчить про нанокристалічність, а висока дисперсність синтезованого продукту підтверджується даними, отриманими шляхом проведення мікроскопічних досліджень (рис. 4.10). На знімках растрової електронної мікроскопії видно, що опромінені зразки складаються з майже сферичних частинок із діаметром приблизно 50 нм (рис. 4.10 б).

Відпал неопроміненої вихідної суміші при 600 °С, 1 год не призводив до утворення ФК, тоді як опромінення навіть у «м'якому» режимі мало

наслідком синтез нової нанокристалічно-аморфної сполуки. Опромінення за потужностей, менших від 350 Вт, не призводило до утворення нової фази, а за більших тривалостей (понад 5 хв) при цій і більших потужностях слабо впливало на дифракційну картину.

Кристалізація зразків при 700 °С упродовж 1 год призвела до утворення суміші апатиту та  $\beta$ -ТКФ, а подальше підвищення температури до 1150 °С мала наслідком перетворення майже всього апатиту в  $\beta$ -ТКФ (рис. 4.9 г, д). Звідси випливало, що відношення Ca/P у продукті було близьким до (дещо вищим за) 1.5 [241]. Зважаючи на закладене для синтезу значення 1.67, це означало, що ГА містить значну кількість сторонніх іонів [242].

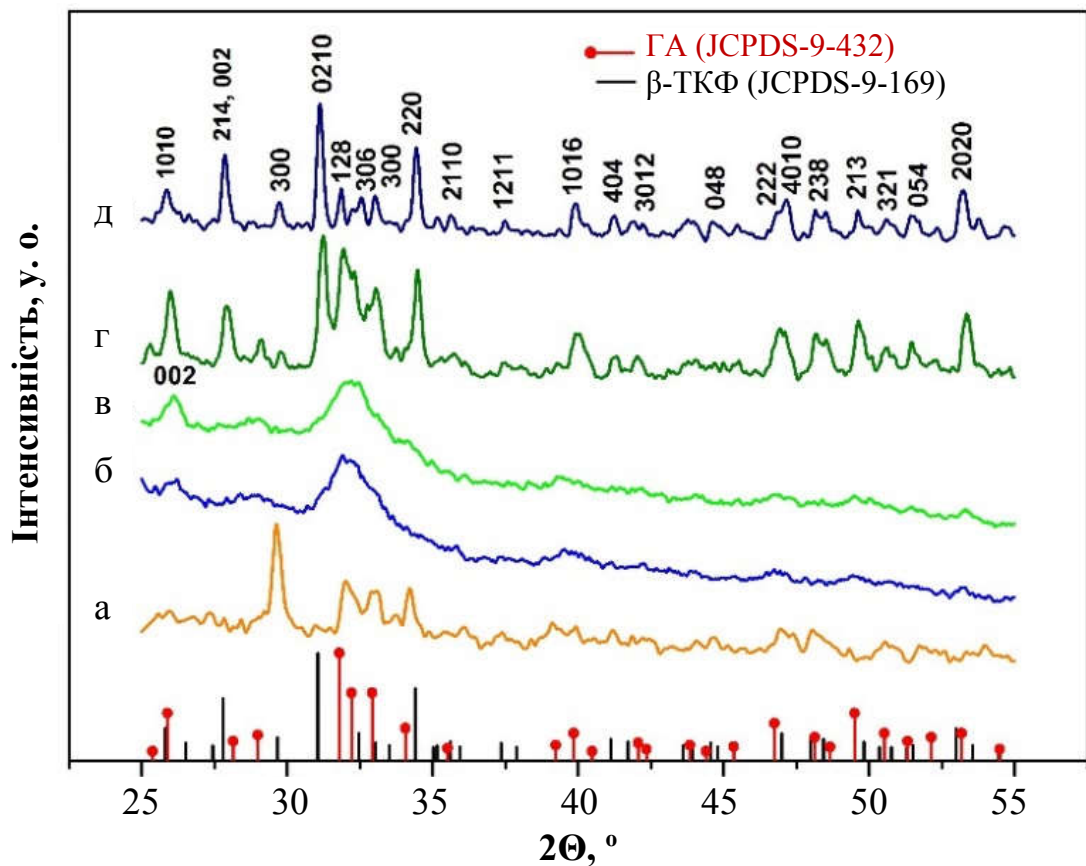


Рис. 4.9 Рентгенограми: а — від суміші вихідних реагентів після нагрівання при 600 °С, 1 год та після її опромінення за умов б — 350 Вт, 4 хв, в — 700 Вт, 4 хв і подальшого нагрівання г — при 700 °С, 1 год, д — 1150 °С, 1 год. Позначення: • — ГА, JCPDS –9–432; | —  $\beta$ -ТКФ, JCPDS – 9 – 169 [1]

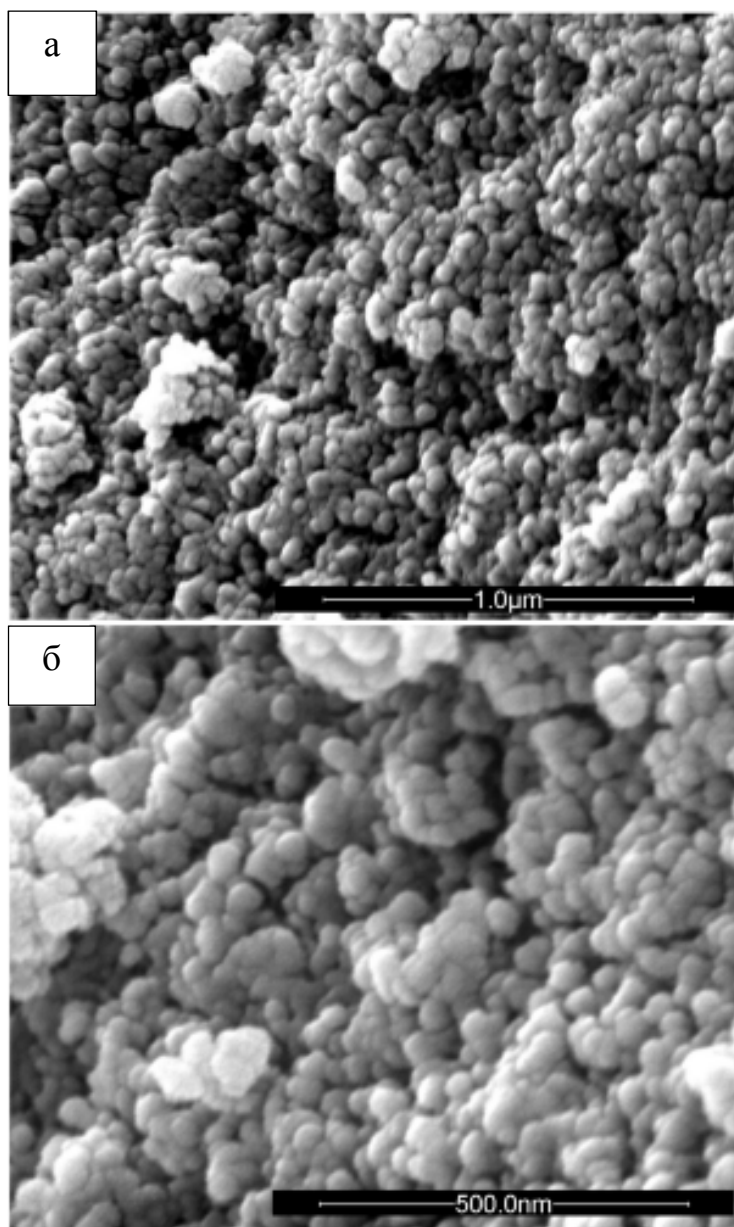
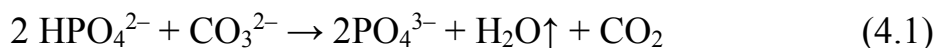


Рис. 4.10 Нанодисперсність синтезованого порошку (700 Вт, 4 хв): а — загальний вигляд, б — збільшена ділянка

Термогравіметрія показала загальну втрату маси зразка 10.8 % після нагрівання до 1000 °С (рис. 4.11 а). Диференційована крива втрати ваги, мала три максимуми (рис 4.11 б): при 90 °С (пік 1), 300 °С (пік 2) та 750 °С (пік 3).

Десорбційні мас-спектрометричні дослідження прояснили природу цих особливостей. Перший пік за отриманими даними був обумовлений виділенням  $\text{H}_2\text{O}$  ( $m/z = 17, 18$ ) (рис. 4.12). Втрату маси 7.3 % в інтервалі 25–250 °С пов'язали з десорбцією слабо зв'язаної поверхневої води [243]. Пік 2 також переважно є результатом вивільнення води. Проте з

високотемпературної сторони в інтервалі температур 250–400 °С було виявлено плече, яке пов'язано з виділенням як структурної води [244], так і термічним розкладанням  $\text{HPO}_4^{2-}$  іонів (в інтервалі 300–600 °С) [245]. Грунтуючись на літературних даних [243–245] і співпадінні температурних максимумів виділення  $\text{H}_2\text{O}$  і  $\text{CO}_2$  при 420 °С, яке зумовило втрату 2.4 мас.%, дійшли висновку, що газовиділення відбулося внаслідок граткової реакції:



В інтервалі температур від 600 до 900°С, головним чином виділявся  $\text{CO}_2$ . Пік  $\text{CO}_2$  досягав максимуму при 740°С (рис. 4.12), що дуже добре відповідало положенню піка 3 на кривій ДТГ (рис. 4.11 б). Викид  $\text{CO}_2$  призвів до втрати маси 1.1 % (рис 4.3 а), що відповідає розкладу 1.65 мас.%  $\text{CO}_2$  у гратці ГА. Понад 900 °С виділення газоподібних продуктів розкладу зафіксовано не було.

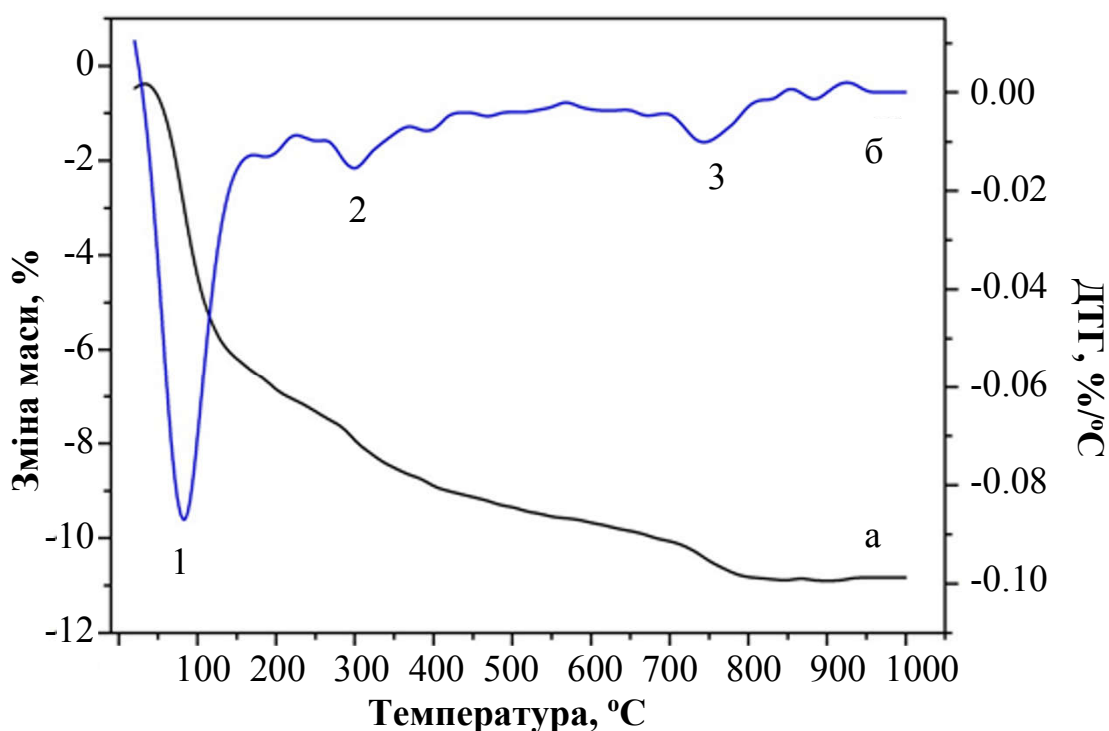


Рис. 4.11 Характерні криві порошку КДГА, отриманого після 4-х хвилинного МХ опроміннення (700 Вт): а — ТГ, б — ДТГ. Піки ДТГ обумовлені термічним розкладанням  $\text{H}_2\text{O}$  (1),  $\text{H}_2\text{O}$  та  $\text{CO}_2$  (2), і  $\text{CO}_2$  (3)



ІЧ-спектр (рис. 4.13 а) підтвердив присутність сторонніх іонів наявністю відповідних смуг поглинання:  $\text{H}_2\text{O}$  ( $3400\text{ см}^{-1}$  та  $1640\text{ см}^{-1}$ ),  $\text{HPO}_4^{2-}$  ( $865\text{ см}^{-1}$ ,  $1185\text{ см}^{-1}$  та  $1215\text{ см}^{-1}$ ) та  $\text{CO}_3^{2-}$  ( $875\text{ см}^{-1}$ ,  $1410\text{ см}^{-1}$ ,  $1570\text{ см}^{-1}$ ). Також була зафіксована різка смуги поглинання  $\text{NO}_3^-$  іонів, що належить залишкам непромитого побічного продукту (рис. 4.13 а). Нагрівання порошку до високих температур привело до значних змін ІЧ-спектрів.

Після нагрівання порошку до  $700^\circ\text{C}$  смуги поглинання  $\text{HPO}_4^{2-}$  та  $\text{NO}_3^-$  або зникли, або перетворилися на плечі (рис. 4.13 б). Це підтверджує дані мас-спектрометрії та термогравіметрії: більшість домішок видаляється з порошку після нагрівання до температури  $600\text{--}700^\circ\text{C}$ . Карбонатні іони були видалені після нагрівання до температури приблизно  $900^\circ\text{C}$ , тому смуги поглинання  $\text{CO}_3^{2-}$  були відсутні на відповідному спектрі (рис. 4.13 в). Крім того, коливання  $\nu_2$ ,  $\nu_4$ ,  $\nu_1$  і  $\nu_3$  іонів  $\text{PO}_4^{3-}$ , що характерні для КДГА, замінилися коливаннями, характерними для  $\beta$ -ТКФ (основні смуги позначені хвильовими числами на рис. 4.13 в).

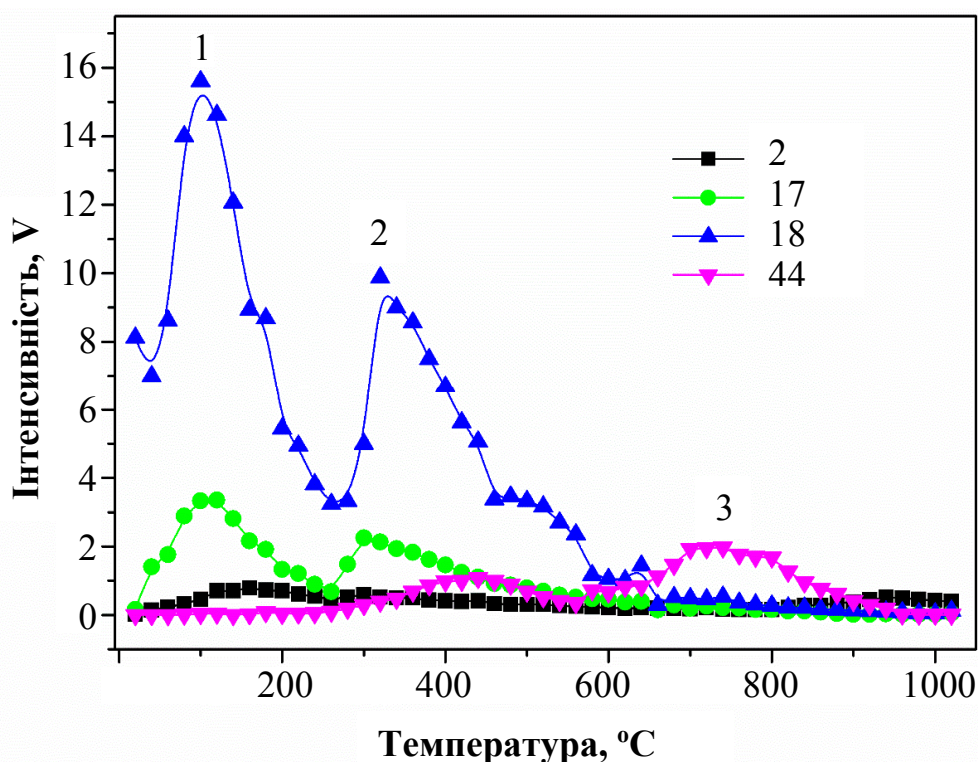


Рис. 4.12 Термодесорбційні мас-спектри синтезованого порошку (700 Вт, 4 хв)

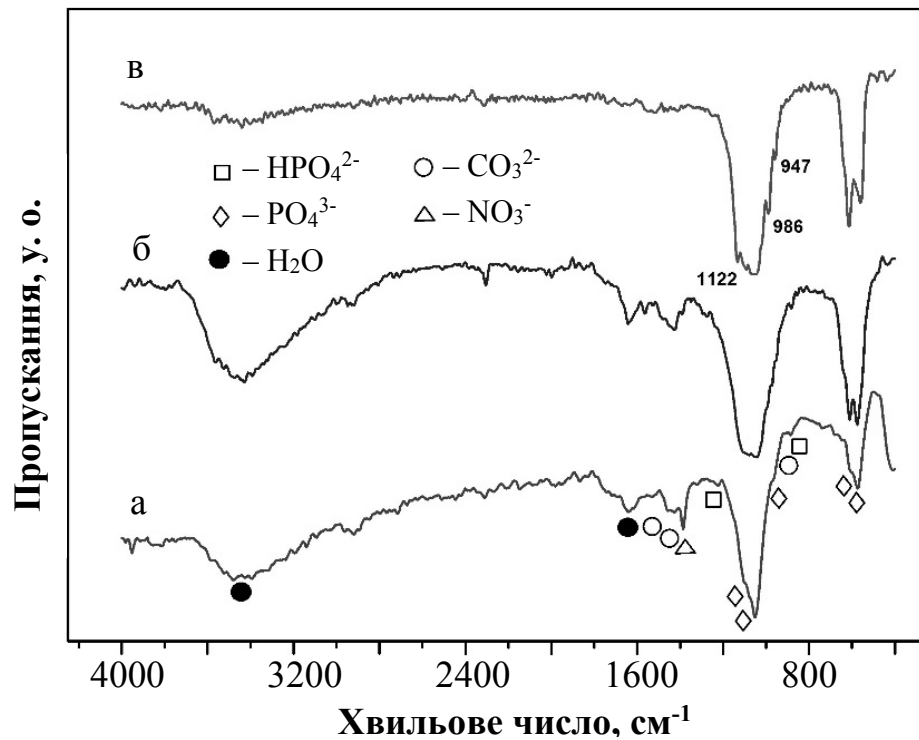


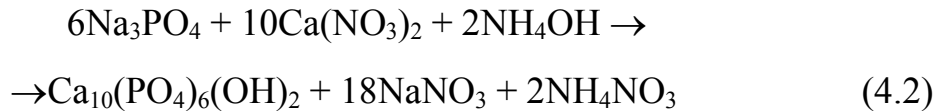
Рис. 4.13 ІЧ-спектри синтезованого порошку (700 Вт, 4 хв): а — після отримання та відпалу упродовж 1 год при: б –700 °С, в — 900 °С [1]

Отже, продуктом мікрохвильового твердофазного синтезу був порошок кальцій-дефіцитного ГА з домішковими іонами. Однак висока дефектність за катіонами та взаємодія сторонніх іонів в аніонній підґратці за середніх температур спричинилися до нестабільності КДГА та його часткового перетворення в  $\beta$ -ТКФ. За присутності іонів натрію такий процес міг би призвести до утворення натрій-містких фосфатів кальцію. До того ж, завдяки високій дисперсності та нанокристалічності, КДГА видавався перспективним вихідним матеріалом для спікання.

#### 4.2 Натрій-заміщена кальцій-дефіцитна градієнтна кераміка фосфату кальцію

Вищевикладені результати були підґрунтям для апробації оригінального способу отримання натрій-містких кальцій-фосфатних функціонально-градієнтних біоматеріалів. Його особливість у тім, що недоліки типових «мокрих» методів у ньому перетворено в переваги.

По-перше, побічний продукт  $\text{NaNO}_3$  не видаляли з синтезованого, а застосували як джерело натрію (4.2). Це покращує «мокрый» спосіб, бо процедура багаторазового промивання не тільки громіздка, тривала та рутинна, але нерідко призводить до зміни відношення Ca/P в основному продукті (ФК) [246].



По-друге, тертя між порошком (особливо — високодисперсним) і стінками матриці прес-форми під час виготовлення компактів перешкоджає однорідній передачі прикладеного зусилля в ущільнюваний порошок, що призводить до неоднорідно спресованих компактів і, внаслідок, до неоднорідно спечених ділянок у кераміці. Однак в'язкість  $\text{NaNO}_3$  (температура плавлення  $308^\circ\text{C}$ ) набагато менша за в'язкість ГА (температура плавлення поблизу  $1550^\circ\text{C}$ ), тому під час пресування частинки  $\text{NaNO}_3$  видавлюються з об'єму на периферію ущільнюваного зразка [247]. З одного боку, вони відіграють роль твердофазного лубриканта (мастила), що сприяє формуванню однорідно-спресованого компакту, з іншого — в ньому формується градієнтний розподіл натрій-місткої фази, вміст якої зменшується від поверхні в глибину об'єму (рис. 4.14).

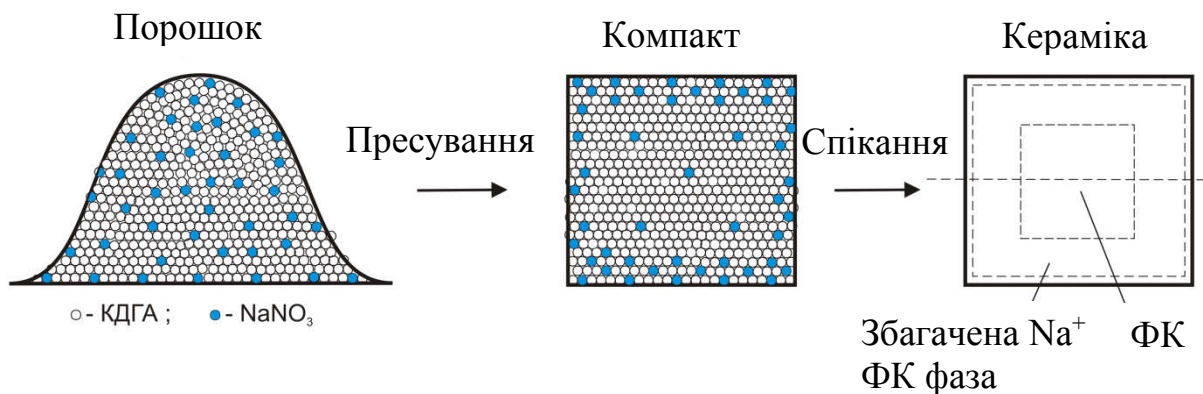


Рис. 4.14 Механізм утворення функціонально градуйованої кераміки натрій-містких фосфатів кальцію

Експериментальні результати добре узгоджувалися з очікуваними. На дифрактограмі вихідного зразка (рис. 4.15 а) більшість максимумів належать гідроксиапатиту та  $\text{NaNO}_3$ . Піки гідроксиапатиту дуже розширені та перекривають один-одного, що вказує на його нанокристалічність і нестехіометричність. Максимуми  $\text{NaNO}_3$  також перекриваються, але найбільш інтенсивний із них (104) добре помітний при  $29.4^\circ 2\Theta$ . Відпалений за температури  $1150^\circ\text{C}$  упродовж 1 год зразок складався переважно з  $\beta$ -ренаніту,  $\beta\text{-CaNaPO}_4$ , та деякої кількості кальцій-дефіцитного гідроксиапатиту (рис. 4.15 б).  $\beta$ -ренаніт утворився скоріш за все через захоплення апатитом іонів натрію під час синтезу.  $\beta$ -ренаніт — натрій-місткий фосфат кальцію, що має орторомбічну ґратку (просторова група  $\text{Pnam}$ ) з параметрами:  $a = 6,797 \text{ \AA}$ ,  $b = 9,165 \text{ \AA}$ ,  $c = 5,406 \text{ \AA}$ .  $\beta\text{-CaNaPO}_4$  переходить в  $\alpha$  модифікацію за температури  $650^\circ\text{C}$  [248].

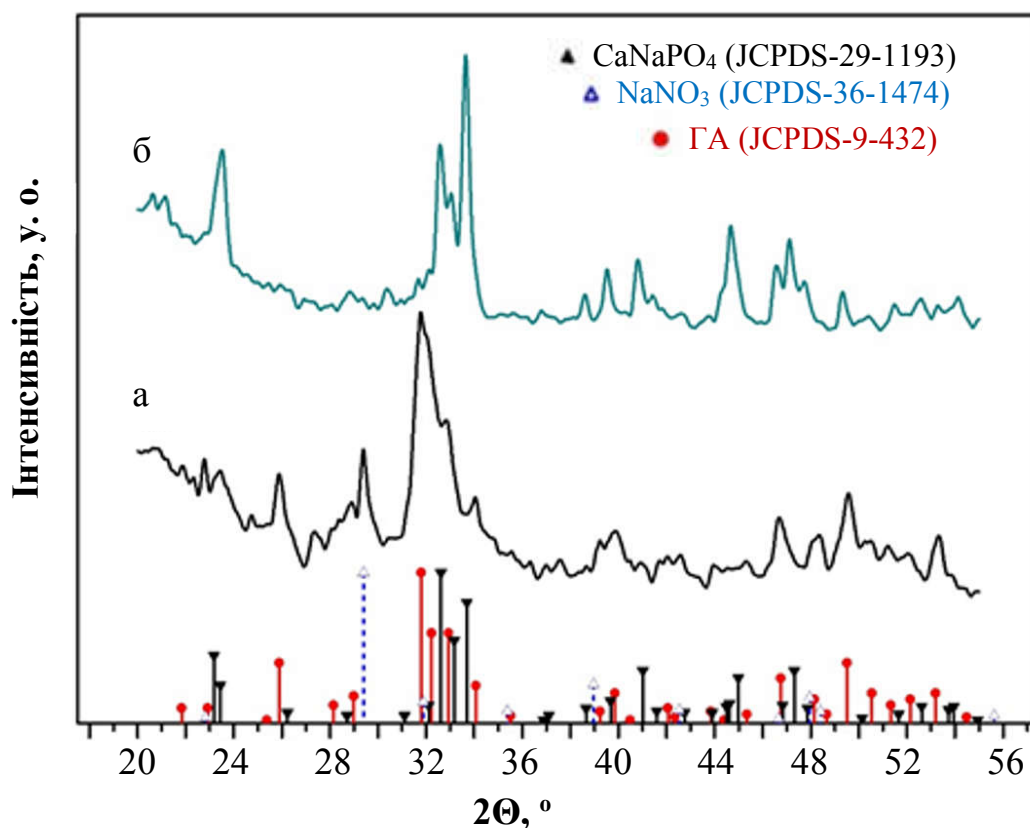


Рис. 4.15 Дифрактограми зразків: а — вихідного, б — відпаленого за температури  $1150^\circ\text{C}$  упродовж 1 год

Зазвичай  $\beta$ -ренаніт отримують за допомогою високотемпературного твердофазного синтезу при температурах 1000–1200 °С упродовж декількох годин. Довгий час  $\text{NaCaPO}_4$  був відомий лише як легко розчинне фосфатне добриво (1,0 г/л при  $\text{pH} = 7$ ). Однак недавно було виявлено, утворення міжфазних шарів  $\beta\text{-NaCaPO}_4$  з високою біосумісністю в процесі гарячого пресування ГА порошків і біоактивного скла [249]. Також повідомлялося про біоактивність склокераміки, яка містила  $\beta\text{-NaCaPO}_4$  у вигляді кристалічної фази.  $\beta$ -ренаніт підтримує ріст клітин і має остеоіндуктивні властивості на порядок кращі ніж  $\beta\text{-ТКФ}$  [250]. Тому припускають, що  $\text{NaCaPO}_4$  має більш високий потенціал у порівнянні з  $\beta\text{-ТКФ}$  і ГА.

В даний час для потреб ортопедичної хірургії отримані та успішно застосовані резорбуємі замітники кісткової тканини на основі ренаніту. Для усунення кісткових дефектів також доступні кісткові цементи на основі  $\text{NaCaPO}_4$  [251].

Термогравіметрія та ДТА зразку дали додаткову інформацію про механізм утворення  $\beta$ -ренаніту (рис. 4.16 а, б). Крива втрати маси зразка може бути розділена на чотири температурних проміжки: 1 (від кімнатної температури до 130 °С), 2 (від 130 °С до 600 °С), 3 (від 600 °С до 740 °С) та 4 (вище 740 °С). Зважаючи на результати попередніх досліджень [248, 222], зменшення маси на 11.8 мас.% у першому температурному інтервалі може бути обумовлена втратою адсорбованої води, а зменшення маси на 5.2 мас.% у діапазоні 2 викликана виділенням зв'язаної води разом із газоподібними продуктами розкладання залишків  $\text{NH}_4\text{NO}_3$  і  $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$  [252].

Можливий внесок у зменшення маси в діапазоні 2 за рахунок  $\text{NaNO}_3$  досліджували окремо. Криві ТГ–ДТА для чистого  $\text{NaNO}_3$  (Merck, Німеччина) показали, що ця сполука розплавляється в інтервалі 300–320 °С (ендотермічний пік), відповідно до еталонної температури плавлення 308 °С (рис. 4.17 б). Однак втрата маси починається лише вище 550 °С (рис 4.17 а). Отже, цей побічний продукт практично не дає внеску у втрату маси зразка до приблизно 600 °С.

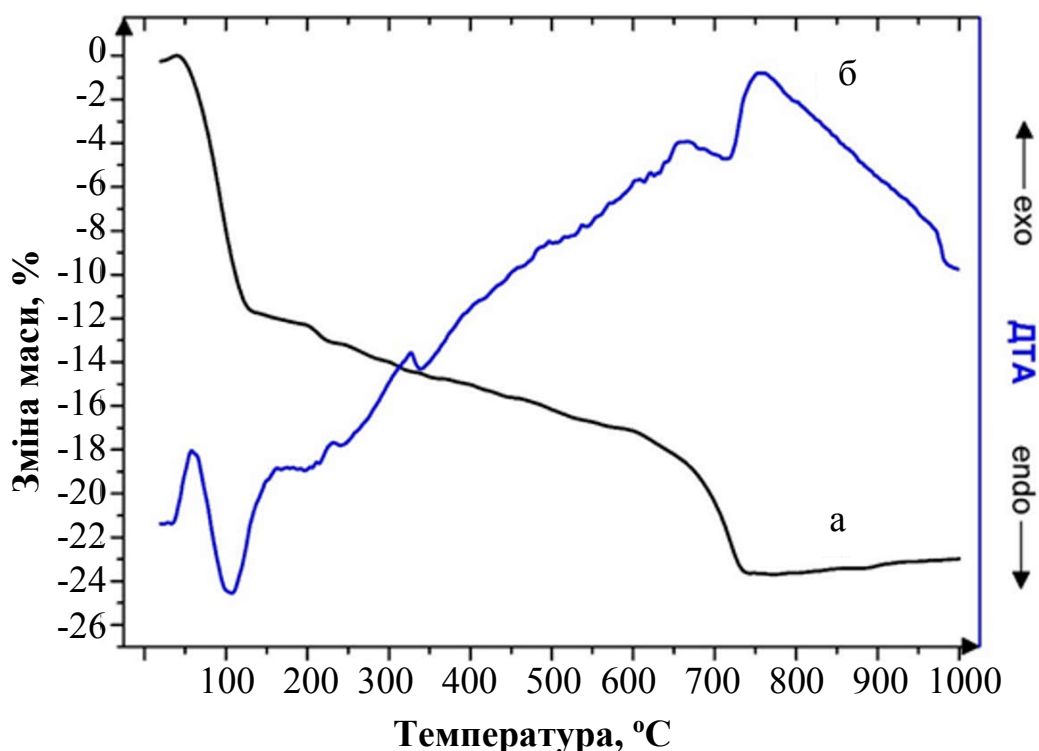


Рис.4.16 Криві вихідного порошку: а — ТГ, б — ДТА

Втрата маси 6.6 ваг.% в інтервалі 3 в основному пов'язана з розкладанням розплавленого  $\text{NaNO}_3$  (рис. 4.16 а). Нарешті, вище  $740^\circ\text{C}$  втрата маси практично відсутня.

Дослідження, проведені з використанням методів растрової електронної мікроскопії показали, що вихідний зразок складався з окремих витягнутих субмікронних частинок (рис. 4.18), що добре узгоджується з розширенням дифракційних максимумів (рис 4.15 а).

На інфрачервоних спектрах вихідного порошку присутні усі лінії поглинання осажденного гідроксиапатиту [249], а саме  $\text{PO}_4^{3-}$  при  $478\text{ см}^{-1}$  ( $\nu_2$ ),  $563\text{ см}^{-1}$  і  $603\text{ см}^{-1}$  ( $\nu_4$ ),  $965\text{ см}^{-1}$  ( $\nu_1$ ),  $1000\text{--}1100\text{ см}^{-1}$  ( $\nu_3$ ), два слабкі плеча при  $625\text{ см}^{-1}$  і  $3560\text{ см}^{-1}$ , що належать  $\text{OH}^-$  групі,  $\text{CO}_2^-$  груп  $875\text{ см}^{-1}$  ( $\nu_2$ ) і  $1400\text{--}1590\text{ см}^{-1}$   $\nu_3$  (рис. 4.19 а). Також присутні широка смуга поглинання з верхівкою приблизно  $3400\text{ см}^{-1}$  та досить гостра при  $1640\text{ см}^{-1}$  від адсорбованої води [244]. Крім того, помітні лінії, що належать  $\text{NaNO}_3$  (позначені пунктиром на рис. 4.8 б).

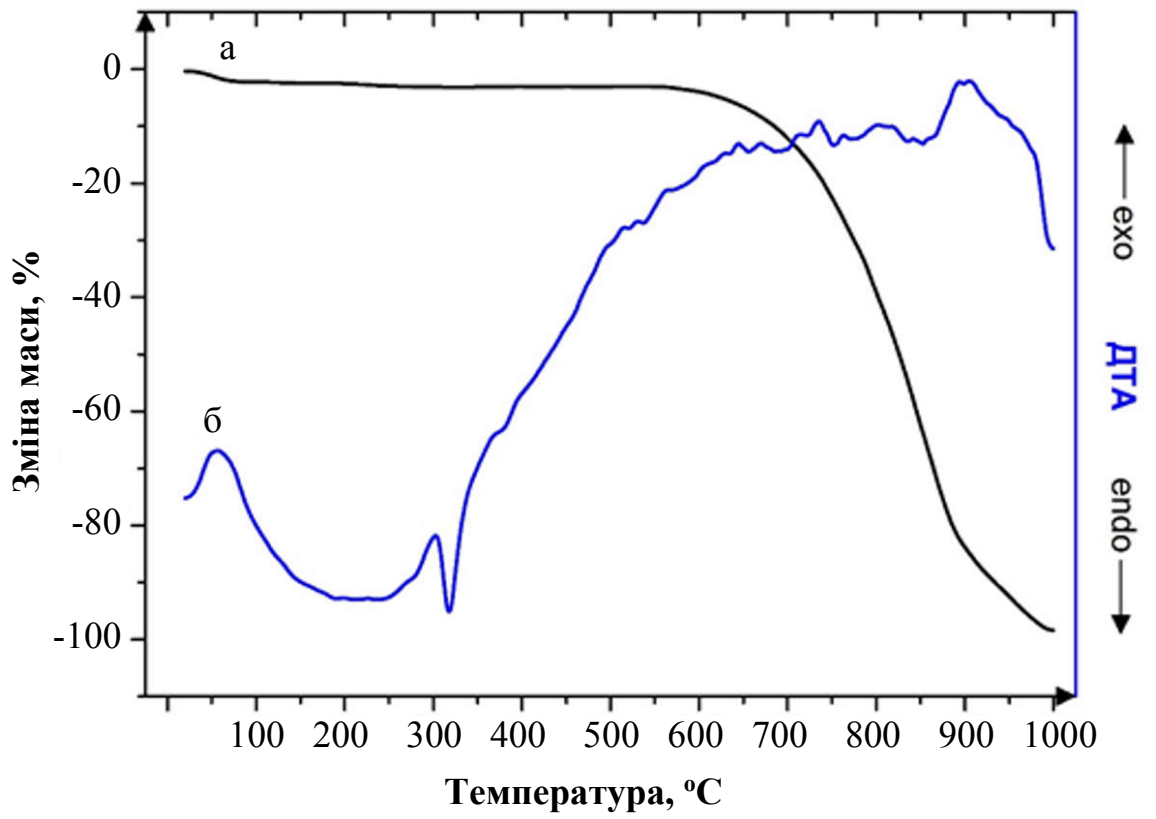


Рис. 4.17 Криві чистого  $\text{NaNO}_3$ : а — ТГ, б — ДТА

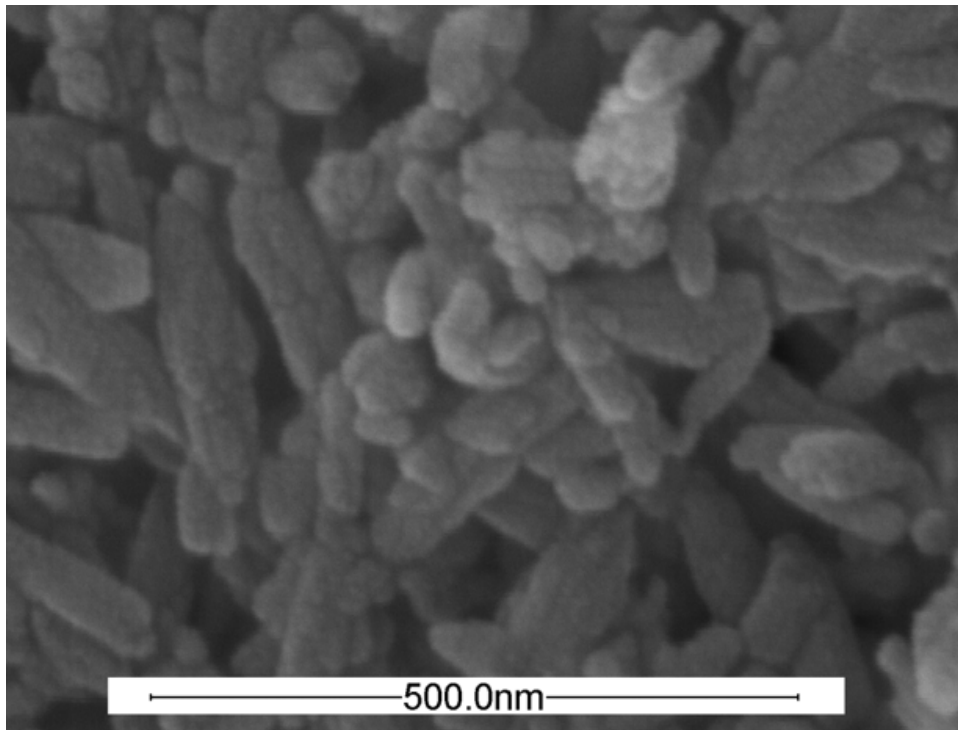


Рис. 4.18 Морфологія вихідного порошку

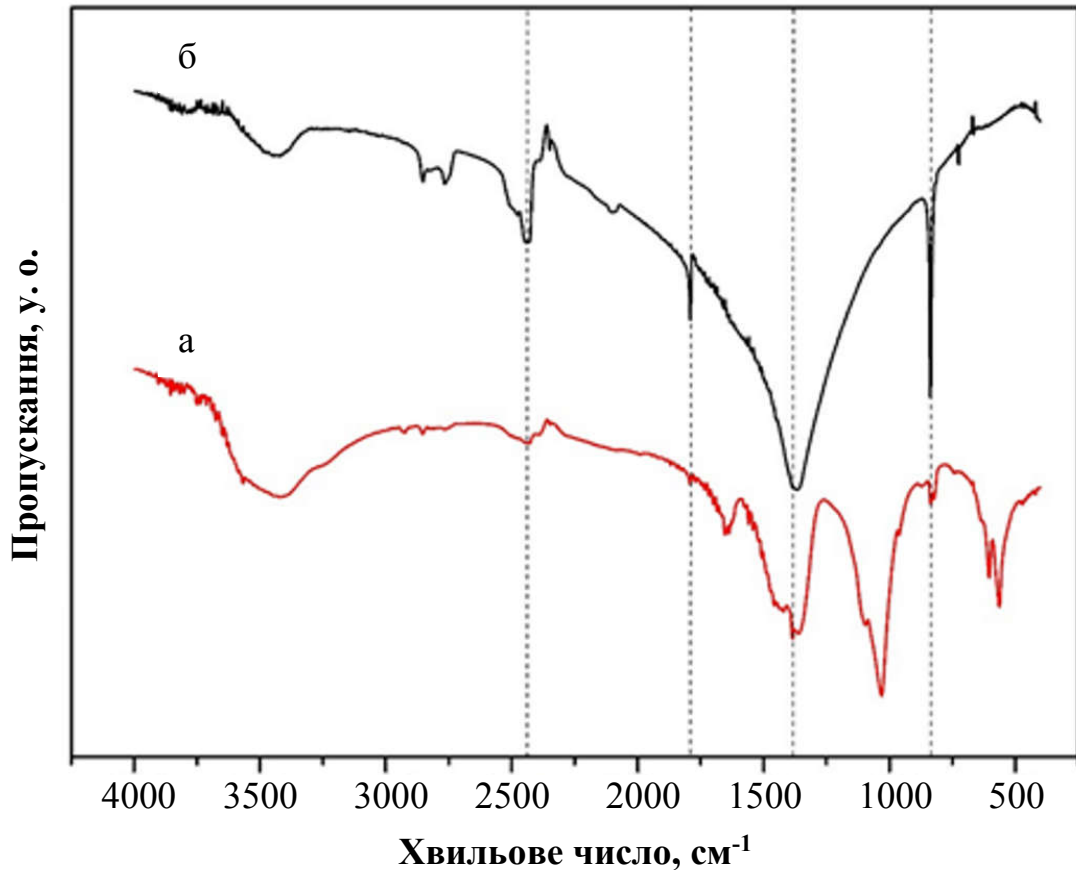


Рис.4.19 ІЧ-спектри: а — вихідного порошку та б — чистого  $\text{NaNO}_3$

Спiкання (1150 °С, 1 год) спресованих (100 МПа, одновiсне пресування) порошкових таблеток призвело до формування щiльноспечених керамiк iз розподiлом фаз залежно вiд дiльниці керамiки. Домiнуючим у верхнiх поверхневих шарах був  $\beta$ -ренанiт, у нижнiх, якi дотикалися до дна прес-форми, — фосфат натрiю,  $\text{Na}_3\text{Ca}_6(\text{PO}_4)_5$ , а в об'ємi — апатит на основi ГА (рис. 4.20).

Пошаровий якiсний фазовий аналіз iз кроком 10  $\mu\text{m}$  iз поверхнi в середину керамiки показав трифазний склад iз  $\text{Na}_3\text{Ca}_6(\text{PO}_4)_5$ ,  $\beta$ -ренанiту та апатиту на основi ГА (рис. 4.21). Двi натрiєвi фази, зазначенi вище, були присутнi у приповерхневих шарах до глибини приблизно 30  $\mu\text{m}$ . Починаючи з цiєї глибини та до 60  $\mu\text{m}$  додатково було виявлено апатит, тому в шарах на цiй глибинi iснували три фази. В iнтервалi глибин 70–130  $\mu\text{m}$  фiксували лише  $\text{Na}_3\text{Ca}_6(\text{PO}_4)_5$  та апатитну фазу. При цьому кiлькiсть  $\text{Na}_3\text{Ca}_6(\text{PO}_4)_5$  зменшувалась, а вміст апатитної фази зростає. Iз приблизно 130  $\mu\text{m}$  i глибше



фазовий склад майже не змінювався, тобто основною фазою був апатит, із невеликою (~10 %) домішкою  $\text{Na}_3\text{Ca}_6(\text{PO}_4)_5$ . Сталі ґратки апатиту дещо нижчі за властиві стехіометричному ГА внаслідок заміщення натрієм катіонних вакансій у КДГА. Відношення Ca/P у апатиті визначено елементним аналізом як 1.56, однак термічний розпад його частини в  $\beta$ -ТКФ не виявлено. Ймовірно, що натрієві іони чинять стабілізуючу дію на утворений твердофазний розчин натрію в ГА

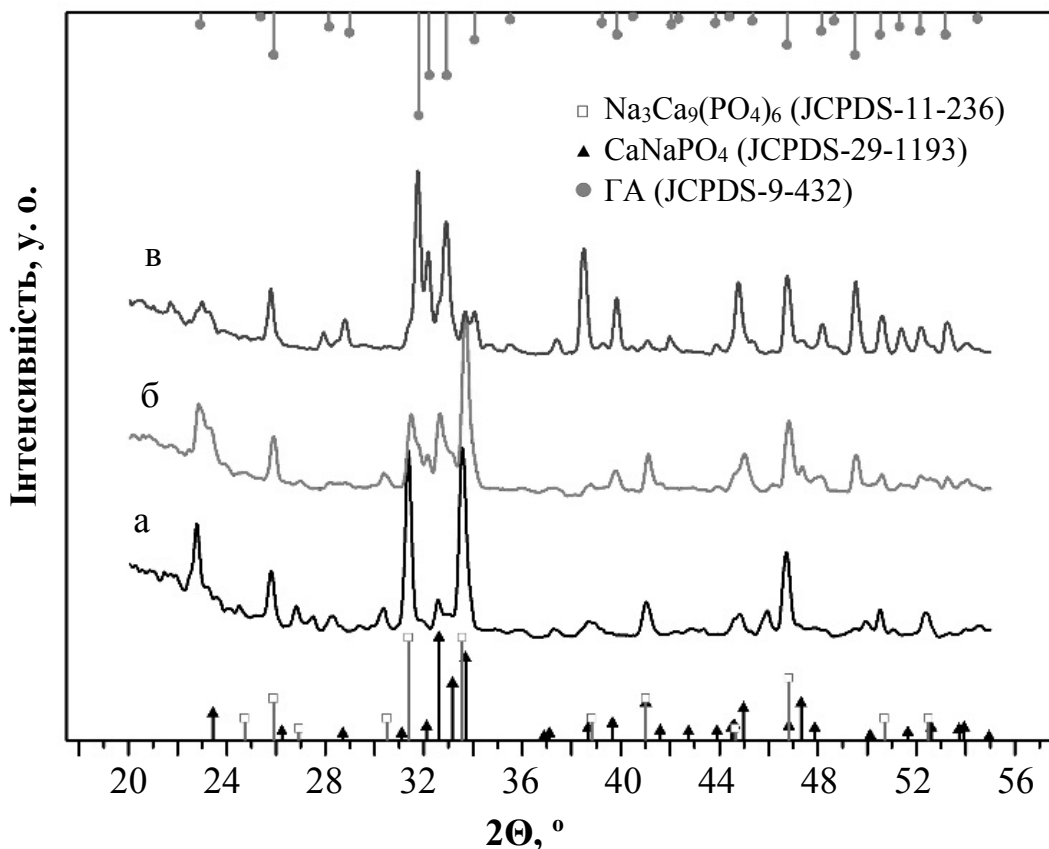


Рис. 4.20 Дифрактограми: а — від верхніх, б — нижніх, в — об'ємних шарів керамічної таблетки

Загальний відносний вміст натрію за результатами розрахунків за молекулярною формою в  $\beta$ -ренаніті становить 14.5 мас.% у порівнянні з приблизно 9 % у  $\text{Na}_3\text{Ca}_6(\text{PO}_4)_5$ . З цього випливає, що градієнт фазового складу в залежності від глибини шару, який спостерігали в кераміці, пов'язаний із зменшенням вмісту натрію. Якщо відношення  $\text{NaNO}_3/\text{КДГА}$

невелике, натрій, ймовірно, заміщує кальцій у структурі КДГА. При більших кількостях натрію утворюються натрієві фосфатні фази, тобто  $\text{Na}_3\text{Ca}_6(\text{PO}_4)_5$  і  $\beta$ -ренаніт. Співвідношення цих двох збагачених натрієм фаз залежить від відносної кількості натрію на ділянці, де відбулася твердотільна реакція.

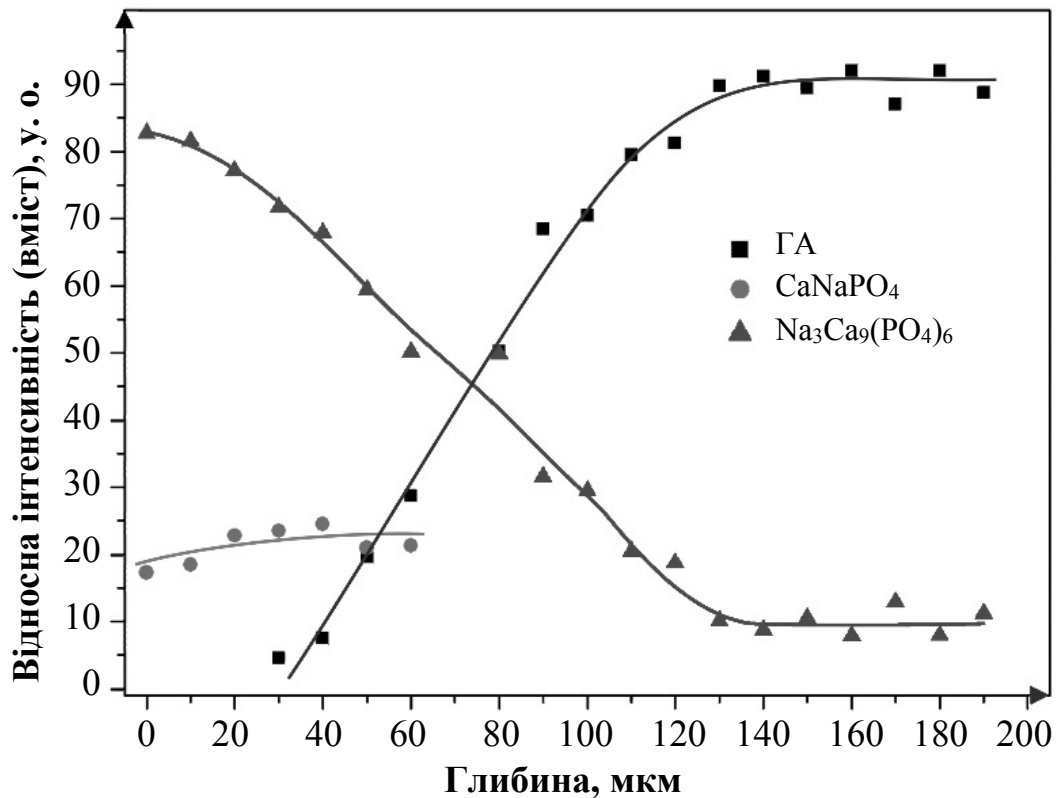


Рис. 4.21 Пошаровий розподіл фаз у градієнтній кераміці. Оцінку зроблено за найбільш інтенсивними дифракційними максимумами фаз

#### Висновки до розділу 4

1. Показано, що мікрохвильове опромінення твердої суміші  $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  і  $\text{Na}_3\text{PO}_4$  із співвідношенням  $\text{Ca}/\text{P} = 1.67$  із подальшим промиванням і сушінням приводить до формування нанокристалічного кальцій-дефіцитного гідроксиapatиту з апатитовою структурою.

2. Вперше доведено, що з двох характерних факторів опромінювання, вихідна потужність сильніше впливає на утворення нанокристалічного кальцій-дефіцитного гідроксиapatиту, ніж тривалість опромінення за сталої потужності.

3. Установлено природу та кількість домішок, з якими пов'язана нестехіометрія кальцій-дефіцитного гідроксиapatиту, а саме: групи  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{HPO}_2^{-4}$  та  $\text{CO}_3^{-2}$ . Вміст домішок можна регулювати шляхом нагрівання кальцій-дефіцитного гідроксиapatиту на повітрі аж до повного видалення (при  $900\text{ }^\circ\text{C}$  упродовж 1 години) з утворенням  $\beta$ -ТКФ.

4. Розроблений і досліджений безводний мікрохвильовий синтез — це зручний, швидкий і простий спосіб отримання нанокристалічного кальцій-дефіцитного гідроксиapatиту та  $\beta$ -трикальційфосфату.

5. Показана можливість отримання кальцій-фосфатної кераміки з зовнішнім шаром, що складається із натрій-містких фосфатів кальцію шляхом спікання пресовок із непромитого порошку, який походить із водного осадження і містить  $\text{NaNO}_3$  як побічний продукт синтезу.

Основні наукові та практичні результати, які наведено в розділі 4, опубліковано в [1, 2, 7–9, 14, 15].

## ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі вирішено наукове завдання, яке полягає у встановленні закономірностей формування вихідного складу та структури, кристалізації рівноважних і метастабільних фаз, термічних фазових переходів і особливостей ущільнення фосфатів кальцію з відношенням  $1.0 \leq \text{Ca/P} < 1.67$ , а також умов отримання перспективних біоматеріалів на їхній основі.

### *Основними науковими та практичними результатами є такі:*

1. Досліджено еволюцію складу, структури та морфології аморфних нанопорошків із синтетичних осадів із заданим відношенням  $\text{Ca/P} = 1$  в інтервалі температур 20–1000 °С. Встановлено, що під час нагрівання вихідний гідратований брушит у порошку перетворювався в монетит, який при 600–750 °С, залежно від умов попередньої обробки осаду, кристалізувався у високотемпературний метастабільний кальцієвий пірофосфат  $\alpha'$ -ПФК і стабільний  $\beta$ -ПФК, або в суміш цих поліморфних модифікацій із високотемпературним метастабільним  $\alpha'$ -ТКФ і стабільним  $\beta$ -ТКФ. Фазові переходи метастабільних модифікацій у стабільні активізувалися за температур понад 800 °С.

2. Встановлено, що утворені фази були нанокристалічними, у зв'язку з чим свіжокристалізовані порошки виявили високу здатність до спікання. Процеси ущільнення в них розпочиналися навіть без попереднього пресування за середніх температур, які на 150–200 °С менші за типові для спікання компактів із ФК. Спечена кераміка була субмікрокристалічною та мала пористість поблизу 70 % як губчаста кістка.

3. Вперше досліджено механізми та визначено характеристики кристалізації  $\alpha'$ -ПФК, а також фазового переходу  $\alpha'$ -ПФК  $\rightarrow$   $\beta$ -ПФК і росту зерен у цих фазах. Енергія активації кристалізації  $\alpha'$ -ПФК  $165 \pm 1$  кДж/моль, фазового перетворення  $\alpha'$ -ПФК  $\rightarrow$   $\beta$ -ПФК —  $525 \pm 13$  кДж/моль для стадії зародкоутворення та  $190 \pm 6$  кДж/моль — для росту  $\beta$ -ПФК. Енергії активації

росту зерен  $\alpha$ -ПФК —  $90 \pm 3$  кДж/моль, а  $\beta$ -ПФК —  $180 \pm 4$  кДж/моль. Грунтуючись на значеннях енергій активації та експонент Аврамі, механізми перетворень визначено як переважно поверхневу дифузію за середніх температур і комбіновану поверхнево-об'ємну — за високих.

4. Утворення високотемпературних фаз за середніх температур пов'язано з правилом ступенів Оствальда, а водночас двох фаз  $\alpha$ -ПФК і  $\beta$ -ПФК із здавалося б одного попередника — із формуванням двох типів кластерів у дифракційно-аморфному монетиті перед кристалізацією.

5. Грунтуючись на отриманих наукових результатах, визначено оптимальні умови отримання перспективних біоматеріалів із фосфатів кальцію з метастабільними фазами ПФК і ТКФ, а також градієнтних іонозаміщених керамік на основі КДГА.

## ПРИМІТКИ

Автор вважає за необхідне висловити глибоку вдячність і щирю подяку науковому керівнику — доктору фізико-математичних наук, професору **Золтану Золтановичу Зиману** за вибір цікавої теми, формулювання завдання роботи, керівництво роботою, неоціненну допомогу і постійну увагу при виконанні роботи; кандидату фізико-математичних наук, доценту **Дмитру Володимировичу Рохмістрову** і кандидату фізико-математичних наук, доценту **Миколі Васильовичу Ткаченку** — за допомогу, моральну підтримку, всебічне обговорення результатів і незмінно добре ставлення на всіх етапах виконання дисертаційної роботи; доктору технічних наук, професору **Володириу Павловичу Пойді** — за цінні зауваження та корисне обговорення дисертаційної роботи.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Nanocrystalline calcium-deficient hydroxyapatite prepared by a microwave-assisted solvent-free reaction / Z. Zyman, **A. Goncharenko**, D. Rokhmistrov, M. Epple // *Materialwissenschaft und Werkstofftechnik*. — 2011. — Vol. 42, Iss. 2. — P. 154–157.
2. Calcium phosphate ceramics with sodium-rich calcium phosphate phases at the surface / Z. Zyman, M. Epple, **A. Goncharenko**, D. Rokhmistrov // *Materialwissenschaft und Werkstofftechnik*. — 2013. — Vol. 44, Iss. 2–3. — P. 259–263.
3. Thermally induced crystallization and phase evolution in powders derived from amorphous calcium phosphate precipitates with a Ca/P ratio of 1:1 / Z. Zyman, M. Epple, **A. Goncharenko** [et al.] // *Journal of Crystal Growth*. — 2016. — Vol. 450. — P. 190–196.
4. Peculiarities in thermal evolution of precipitated amorphous calcium phosphates with an initial Ca/P ratio of 1:1 / Z. Zyman, M. Epple, **A. Goncharenko** [et al.] // *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*. — 2017. — Vol. 28 Iss. 3. — Article number: 52.
5. Zyman Z. Z. Phase evolution during heat treatment of amorphous calcium phosphate derived from fast nitrate synthesis / Z. Z. Zyman, **A. V. Goncharenko**, D. V. Rokhmistrov // *Processing and Application of Ceramics*. — 2017. — Vol. 11, Iss. 2. — P. 147–153.
6. Zyman Z. Kinetics and mechanisms of the transformation of precipitated amorphous calcium phosphate with a Ca/P ratio of 1:1 to calcium pyrophosphates / Z. Zyman, **A. Goncharenko**, D. Rokhmistrov // *Journal of Crystal Growth*. — 2017. — Vol. 478. — P. 117–122.
7. **Goncharenko A.** Microwave-assisted solid state synthesis of calcium-deficient nanocrystalline hydroxyapatite / **A. Goncharenko**, D. Rokhmistrov, Z. Zyman // *Ukrainian-German Symposium on Physics and Chemistry of Nanostructures and on Nanobiotechnology, 6–10 September 2010. : abstracts*. — Berezove, The Crimea, 2010. — P. 208–209.

8. Зыман З. З. Получение нанокристаллического гидроксилapatита с использованием микроволнового облучения / З. З. Зыман, Д. В. Рохмистров, **А. В. Гончаренко** // Фізичні явища в твердих тілах : Х Міжнародна наукова конференція, 6–9 грудня 2011 р. : тези доп. — Харків, 2011. — С. 94.
9. Functionally graded ceramics of sodium-containing calcium phosphates / Z. Z. Zyman, M. Epple, **A. V. Goncharenko**, D. V. Rokhmistrov // Physics and Chemistry of Nanostructures and Nanobiotechnology : 4<sup>th</sup> German-Ukrainian Symposium, 18–20 September 2012. : abstracts. — Ilmenau, Germany, 2012. — P. 104.
10. Рохмистров Д. В. Компьютерная программа для расчета лауэграмм / Д. В. Рохмистров, **А. В. Гончаренко** // Фундаментальна освіта ХХІ століття: наука, практика, методика : Міжнародна науково-практична конференція, 14–16 травня 2013 р. : тези доп. — Харків, 2013. — С. 147–148.
11. Calcium Phosphates Synthesized by the Step-Crystallization Method From the Aqueous Solutions / D. V. Rokhmistrov, **A. V. Goncharenko**, Z. Z. Zyman, Y. A. Maklakov // XIV international conference on physics and technology of thin films and nanosystems ICPTTFN-XIV, 20–25 May 2013. : abstracts. — Ivano-Frankivsk, 2013. — P. 187.
12. **Goncharenko A. V.** Effect of Impurities on the Crystallization of Amorphous Calcium Phosphate with Different Ca/P Ratios / **A. V. Goncharenko**, D. V. Rokhmistrov, Z. Z. Zyman // XIV international conference on physics and technology of thin films and nanosystems ICPTTFN-XIV, 20–25 May 2013. : abstracts. — Ivano-Frankivsk, 2013. — P. 167.
13. **Goncharenko A. V.** Effect of impurities on thermal stability and phase composition of amorphous calcium phosphate / **A. V. Goncharenko**, D. V. Rokhmistrov, Z. Z. Zyman // Carbon Nanomaterials: Structure and Properties : 2nd Ukrainian-French School-Seminar, 16–20 September 2013. : abstracts. — Beregove, The Crimea, 2013. — P. 67.



14. **Goncharenko A. V.** Thermal behaviour of functionally graded sodium-containing calcium phosphates / **A. V. Goncharenko**, D. V. Rokhmistrov, Z. Z. Zyman // XXIII Conference on Biomaterials in Medicine and Veterinary Medicine, 10–13 October 2013. : abstracts. — Rytro, Poland, 2013. — P. 139.
15. Высокотемпературные фазовые превращения в системе гидроксилapatит–нитрат натрия / **А. В. Гончаренко**, Д. В. Рохмистров, Ан. Ю. Шмыкова, З. З. Зыман // Фізичні явища в твердих тілах : XI Міжнародна наукова конференція, 3–6 грудня, 2013 р. : тези доп. — Харків, 2013. — С. 168.
16. **Гончаренко А. В.** Структурные изменения в процессе кристаллизации гидроксилapatита / **А. В. Гончаренко**, Д. В. Рохмистров, З. З. Зыман // Фізичні явища в твердих тілах : XI Міжнародна наукова конференція, 3–6 грудня 2013 р. : тези доп. — Харків, 2013. — С. 169.
17. The Effect of Carbonate on the Crystallization, Phase Composition and Thermal Behavior of Amorphous Calcium Phosphate With Ca/P=1 / **A. V. Goncharenko**, D. V. Rokhmistrov, Z. Z. Zyman, M. Epple // XV International conference on physics and technology of thin films and nanosystems ICPTTFN-XV, 11–16 May 2015. : abstracts. — Ivano-Frankivsk, 2015. — P. 167.
18. Features of Structure and Phase Composition of Calcium Phosphates Synthesized From Eggshell / Z. Z. Zyman, D. V. Rokhmistrov, M. Yu. Lytkova, **A. V. Goncharenko** // XV International conference on physics and technology of thin films and nanosystems ICPTTFN-XV, 11–16 May 2015. : abstracts. — Ivano-Frankivsk, 2015. — P. 381.
19. Crystallization and Thermal Evolution of Pyrophosphate Polymorphs and Prospective Biomaterials with a Metastable  $\alpha'$ -Calcium Pyrophosphate from Amorphous Calcium Phosphates with an Initial Ca/P Ratio of 1:1 / Z. Z. Zyman, M. Epple, **A. V. Goncharenko**, D. V. Rokhmistrov //

- 27<sup>th</sup> European Conference on Biomaterials, 30 August–3 September 2015. : abstracts. — Krakow, Poland, 2015. — P. 243.
20. Thermal Crystallization and Phase Evolution in the Amorphous Calcium Phosphate Powders with a Ca/P Ratio of 1:1 / **A. V. Goncharenko**, M. Epple, Z. Z. Zyman, D. V. Rokhmistrov // 27<sup>th</sup> European Conference on Biomaterials, 30 August–3 September 2015. : abstracts. — Krakow, Poland, 2015. — P. 290.
21. Study on short-range order in amorphous calcium phosphates by the method of radial distribution function of atoms / D. V. Rokhmistrov, **A. V. Goncharenko**, T. A. Zaitseva, Z. Z. Zyman // Ukrainian-German Symposium on Physics and Chemistry of Nanostructures and on Nanobiotechnology, 21–25 September 2015. : abstracts. — Kyiv, 2015. — P. 79.
22. **Goncharenko A. V.** Peculiarities in thermal evolution of precipitated amorphous calcium phosphates with an initial Ca/P ratio of 1:1 / **A. V. Goncharenko**, D. V. Rokhmistrov, Z. Z. Zyman // Ukrainian-German Symposium on Physics and Chemistry of Nanostructures and on Nanobiotechnology, 21–25 September 2015. : abstracts. — Kyiv, 2015. — P. 238.
23. Изучение фазового состава фосфатов кальция, синтезированных из яичной скорлупы / З. З. Зыман, Д. В. Рохмистров, М. Ю. Лыткова, **А. В. Гончаренко** // Фізичні явища в твердих тілах : XII Міжнародна наукова конференція, 1–4 грудня 2015 р. : тези доп. — Харків, 2015. — С. 78.
24. Влияние карбонизации исходных растворов на кристаллизацию и фазовый состав аморфного фосфата кальция с заданным соотношением Ca/P = 1 / С. И. Новиков, **А. В. Гончаренко**, З. З. Зыман, Д. В. Рохмистров // Фізичні явища в твердих тілах : XII Міжнародна наукова конференція, 1–4 грудня 2015 р. : тези доп. — Харків, 2015. — С. 77.

25. Nano-sized  $\beta$ -calcium pyrophosphate powders with metastable calcium phosphate phases / Z. Z. Zyman, M. Epple, **A. V. Goncharenko**, D. V. Rokhmistrov, O. Prymak, K. Loza // 28<sup>th</sup> Annual Conference of the European Society for Biomaterials, 4–8 September 2017. : abstracts. — Athens, Greece 2017. — P. 328.
26. Calcium pyrophosphate powders with metastable phases from amorphous calcium phosphate / **A. V. Goncharenko**, M. Epple, Z. Z. Zyman, D. V. Rokhmistrov, O. Prymak, K. Loza // 28<sup>th</sup> Annual Conference of the European Society for Biomaterials, 4–8 September 2017. : abstracts. — Athens, Greece, 2017. — P. 639.
27. Porous beta-calcium pyrophosphate as a bone graft substitute in an canine bone defect model / J. H. Lee, D. H. Lee, H. S. Ryu [et al.] // Key Eng Mat. — 2003. — Vol. 240. — P. 399–402.
28. Эппле М. Биоматериалы и биоминерализация / М. Эппле. — Томск : Ветер, 2007. — 165 с.
29. Dorozhkin S. V. Calcium orthophosphates and human beings. A historical perspective from the 1770s until 1940 / S. V. Dorozhkin // Biomater. — 2012. — P. 53–70.
30. Баринов С. М. Биокерамика на основе фосфатов кальция / С. М. Баринов, В. С. Комлев. — Москва : Наука, 2005. — С. 28–33.
31. Preparation and structure refinement of monoclinic hydroxyapatite / Т. Икома, А. Yamazaki, S. Nakamura, М. Акао // J. Solid State Chem. — 1999. — Vol. 144, Iss. 2. — P. 272–276.
32. Каназава Т. Неорганические фосфатные материалы / Т. Каназава. — Киев : Наукова думка, 1998. — С. 21–98.
33. Markovic M. Preparation and comprehensive characterization of a calcium hydroxyapatite reference material / M. Markovic, В. О. Fowler, М. S. Tung // J Res Natl Inst Stand Technol. — 2004. — Vol. 109. — P. 553–568.

34. Eliaz N. Calcium Phosphate Bioceramics: A Review of Their History, Structure, Properties / N. Eliaz, N. Metoki // Coating Technologies and Biomedical Applications. — 2017. — Vol. 10. — P. 334.
35. Dorozhkin S. V. Calcium orthophosphates ( $\text{CaPO}_4$ ): occurrence and properties / S. V. Dorozhkin // Prog Biomater. — 2016. — Vol. 5. — P. 9–70.
36. Dorozhkin S.V. Calcium orthophosphates / Dorozhkin S. V. // J. Mater. Sci. — 2007. — Vol. 42. — P. 1061–1095.
37. Elliot J. C. Structure and chemistry of the apatites and other calcium orthophosphates / J.C. Elliot. — Amsterdam : Elsevier. — 1994. — 404 p.
38. Lide D.R. The CRC handbook of chemistry and physics. 86th ed. / D. R. Lide. — Florida : Boca Raton, CRC, 2005. — P. 750–752.
39. LeGeros R. Z. Calcium phosphates in oral biology and medicine / R. Z. LeGeros. — Basel : Karger, 1991. — P. 4–67.
40. Rietveld refinements and spectroscopic studies of the structure of Ca-deficient apatite / R. M. Wilson, J. C. Elliott, S. E. P. Dowker, L. M. Rodriguez-Lorenzo // Biomaterials. — 2005. — Vol. 26. — P. 1317–1327.
41. Synthesis of nanosized and microporous precipitated hydroxyapatite in synthetic polymers and biopolymers / A. Sinha, S. Nayar, A. Agrawal [et al.] // J Am Ceram Soc. — 2003. — Vol. 86. — P. 357–359.
42. TenHuisen K. S. Formation of calcium-deficient hydroxyapatite from  $\alpha$ -tricalcium phosphate / K. S. TenHuisen, P. W. Brown // Biomaterials. — 1998. — Vol. 19. — P. 2209–2217.
43. Dorozhkin S. V. Biphasic, triphasic and multiphasic calcium orthophosphates / S. V. Dorozhkin // Acta Biomater. — 2012. — Vol. 8. — P. 963–977.
44. Rodriguez-Lorenzo L. Studies on calcium deficient apatites structure by means of MAS-NMR spectroscopy / L. Rodriguez-Lorenzo // J Mater Sci Mater Med. — 2005. — Vol. 16. — P. 393–398.

45. Effect of calcium deficiency on the mechanical properties of hydroxyapatite crystals / B. Viswanath, V. V. Shastry, U. Ramamurty, N. Ravishankar // *Acta Mater.* — 2010. — Vol. 58. — P. 4841–4848.
46. Synthesis of biogasoline from ethanol over hydroxyapatite catalyst / T. Tsuchida, T. Yoshioka, S. Sakuma [et al.] // *Ind Eng Chem Res.* — 2008. — Vol. 47. — P. 1443–1452.
47. Controls of tricalcium phosphate single-crystal formation from its amorphous precursor by interfacial energy / J. Tao, H. Pan, H. Zhai [et al.] // *Cryst Growth Des.* — 2009. — Vol. 9. — P. 3154–3160.
48. Tromel G. Beitrage zur Kenntnis des Systems Kalziumoxyd-Phosphorpentoxyd / G. Tromel. — Dusseldorf : Mitt Kaiser-Wilhelm-Inst Eisenforsch, 1932. — B. 14. — P. 25–34.
49. Synthesis and settings behavior of  $\alpha$ -TCP from calcium deficient hydroxyapatite obtained by hydrothermal method / B. Jokic, I. Jankovic-Castvan, D. J. Veljovic [et al.] // *J Optoelectron Adv Mater.* — 2007. — Vol. 9. — P. 1904–1910.
50. Nurse R. W. High-temperature phase equilibria in the system dicalcium silicate – tricalcium phosphate / R. W. Nurse, J. H. Welch, W. Gutt // *J Chem Soc.* — 1959. — Iss. 0. — P. 1077–1083.
51. Kanazawa T. Thermal crystallization of amorphous calcium phosphate to  $\alpha$ -tricalcium phosphate / T. Kanazawa, T. Umegaki, N. Uchiyama // *J Chem Tech Biotechnol.* — 1982. — Vol. 32. — P. 399–406.
52. Yin X. Biological calcium phosphates and Posner's cluster / X. Yin, M. J. Stott // *J Chem Phys.* — 2003. — Vol. 118. — P. 3717–3723.
53. Correlating crystallinity and reactivity in an  $\alpha$ -tricalcium phosphate / C. L. Camire, U. Gbureck, W. Hirsiger, M. Bohner // *Biomaterials.* — 2005. — Vol. 26. — P. 2787–2794.
54. Becker P. Phosphates and phosphoric acid: raw materials technology and economics of the wet process (Fertilizer science and technology series) / P. Becker. — NewYork : Marcel Dekker, 1989. — 760 p.

55. Crystallography Open Database : Information card for entry 2001132 [Электронный ресурс]. — Режим доступа : <http://www.crystallography.net/cod/2001132.html>.
56.  $\alpha$ -Ca<sub>2</sub>P<sub>2</sub>O<sub>7</sub> (Ca<sub>2</sub>[P<sub>2</sub>O<sub>7</sub>] ht1) Crystal Structure [Электронный ресурс]. — Режим доступа : [https://materials.springer.com/isp/crystallographic/docs/sd\\_0556398](https://materials.springer.com/isp/crystallographic/docs/sd_0556398).
57. Wu V. M. Is there a relationship between solubility and resorbability of different calcium phosphate phases in vitro? / V. M. Wu, V. Uskoković // *Bioch. Biophys. Acta.* — 2016. — Vol. 1860, Is. 10. — P. 2157–2167.
58. Carrodeguas R. G.  $\alpha$ -Tricalcium phosphate: Synthesis, properties and biomedical applications / R. G. Carrodeguas, S. De Aza // *Acta Biomaterialia.* — 2011. — Vol. 7. — P. 3536–3546.
59. A dense polymorph of Ca<sub>3</sub>(PO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>: a high pressure phase of apatite decomposition and its geochemical significance / J. K. Murayama, S. Nakai, M. Kato [et al.] // *Phys Earth Planet Inter.* — 1986. — Vol. 44. — P. 293–303.
60. Jones H. B. Contributions to the chemistry of the urine. On the variations in the alkaline and earthy phosphates in the healthy state, and on the alkalescence of the urine from fixed alkalies / H. B. Jones // *Philos Trans R Soc Lond.* — 1845. — Vol. 135. — P. 335–349.
61. Dorozhkin S. V. A detailed history of calcium orthophosphates from 1770s till 1950/ S. V. Dorozhkin // *Mater Sci Eng C.* — 2013. — Vol. 33. — P. 3085–3110.
62. Dorozhkin S. V. Amorphous calcium orthophosphates: nature, chemistry and biomedical applications/ S. V. Dorozhkin // *Int J Mater Chem.* — 2012. — Vol. 2. — P. 19–46.
63. Combes C. Amorphous calcium phosphates: synthesis, properties and uses in biomaterials / C. Combes, C. Rey // *Acta Biomater.* — 2010. — Vol. 6. — P. 3362–3378.

64. Blumenthal N. C. Effect of preparation conditions on the properties and transformation of amorphous calcium phosphate / N. C. Blumenthal, A. S. Posner, J. M. Holmes // *Mater Res Bull.* — 1972. — Vol. 7. — P. 1181–1190.
65. Posner A. S. Synthetic amorphous calcium phosphate and its relation to bone mineral structure / A. S. Posner, F. Betts // *Acc Chem Res.* — 1975. — Vol. 8. — P. 273–281.
66. Wang Y. W. Confinement increases the lifetimes of hydroxyapatite precursors / Y. W. Wang, H. K. Christenson, F. C. Meldrum // *Chem Mater.* — 2014. — Vol. 26. — P. 5830–5838.
67. Calcium phosphate formation in vitro. II. Effects of environment on amorphous-crystalline transformation / J. D. Termine, R. A. Peckauskas, A. S. Posner // *Arch Biochem Biophys.* — 1970. — Vol. 140. — P. 318–325.
68. O'Neill W. C. The fallacy of the calcium–phosphorus product / W. C. O'Neill // *Kidney Int.* — 2007. — Vol. 72. — P. 792–796.
69. Li Y. Novel highly biodegradable biphasic tricalcium phosphates composed of  $\alpha$ -tricalcium phosphate and  $\beta$ -tricalcium phosphate / Y. Li, W. Weng, K. C. Tam // *Acta Biomater.* — 2007. — Vol. 3. — P. 251–254.
70. Amjad Z. Calcium phosphates in biological and industrial systems / Z. Amjad. — Boston : Kluwer Academic Publishers, 1997. — P. 21–41.
71. Adaptive crystal formation in normal and pathological calcifications in synthetic calcium phosphate and related biomaterials / G. Daculsi, J. M. Bouler, R. Z. LeGeros // *Int Rev Cytol.* — 1997. — Vol. 172. — P. 129–191.
72. Tadic D. Continuous synthesis of amorphous carbonated apatites / D. Tadic, F. Peters, M. Epple // *Biomaterials.* — 2002. — Vol. 23. — P. 2553–2559.
73. Carayon M. T. Study of the Ca/P atomic ratio of the amorphous phase in plasma-sprayed hydroxyapatite coatings / M. T. Carayon, J. L. Lacout // *J Solid State Chem.* — 2003. — Vol. 172. — P. 339–350.

74. Keller L. X-ray determination of crystalline hydroxyapatite to amorphous calcium-phosphate ratio in plasma sprayed coatings / L. Keller, W. A. Dollase // *J Biomed Mater Res.* — 2000. — Vol. 49. — P. 244–249.
75. Kumar R. Phase composition and heat of crystallization of amorphous calcium phosphate in ultra-fine radio frequency suspension plasma sprayed hydroxyapatite powders / R. Kumar, P. Cheang, K. A. Khor // *Acta Mater.* — 2004. — Vol. 52. — P. 1171–1181.
76. Crystallinity in apatites: how a truly disordered fraction can be distinguished from a nanosize crystalline domains / Celotti G., Tampieri A., Landi E. [et al.] // *J Mater Sci: Mater Med.* — 2006. — Vol. 17. — P. 1079–1087.
77. Posner A. S. Formation and structure of synthetic and bone hydroxyapatite / A. S. Posner, F. Betts, N. C. Blumenthal // *Progr Cryst Growth Char.* — 1980. — Vol. 3. — P. 49–64.
78. Boskey A. L. Amorphous calcium phosphate: the contention of bone / A. L. Boskey // *J Dent Res.* — 1997. — Vol. 76. — P. 1433–1436.
79. Existence of Posner's cluster in vacuum / G. Treboux, P. Layrolle, N. Kanzaki [et al.] // *J Phys Chem A.* — 2000. — Vol. 104. — P. 5111–5114.
80. Onuma K. Cluster growth model for hydroxyapatite/ K. Onuma, A. Ito // *Chem Mater.* — 1998. — Vol. 10. — P. 3346–3351.
81. Atomic structure of intracellular amorphous calcium phosphate deposits / F. Betts, N. C. Blumenthal, A. S. Posner [et al.] // *Proc Natl Acad Sci USA.* — 1975. — Vol. 72. — P. 2088–2090.
82. Yin X. Biological calcium phosphates and Posner's cluster / X. Yin, M. J. Stott // *J Chem Phys.* — 2003. — Vol. 118. — P. 3717–3723.
83. Eanes E. D. An electron microscopic study of the formation of amorphous calcium phosphate and its transformation to crystalline apatite / E. D. Eanes, J. D. Termine, M. U. Nylen // *Calcif Tissue Res.* — 1973. — Vol. 12. — P. 143–158.



84. Holmes J. M. Surface area by gas adsorption on amorphous calcium phosphate and crystalline hydroxyapatite / J. M. Holmes, R. A. Beebe // *Calcif Tissue Res.* — 1971. — Vol. 7. — P. 163–174.
85. Conversion of amorphous calcium phosphate into hydroxyapatite investigated by EXAFS spectroscopy / J. E. Harries, D. W. L. Hukins, C. Holt, S. S. Hasnain // *J Cryst Growth.* — 1987. — Vol. 84. — P. 563–570.
86. Peters F. The structure of bone studied with synchrotron X-ray diffraction, X-ray absorption spectroscopy and thermal analysis / F. Peters, K. Schwarz, M. Epple // *Thermochim Acta.* — 2000. — Vol. 361. — P. 131–138.
87. Bassett H. The phosphates of calcium. Part V. Revision of the earlier space diagram / H. Bassett // *J. Chem. Soc.* — 1958. — Vol. 601. — P. 2949.
88. Bassett H. Studies of phosphates. Part IV. Pyrophosphates of some bivalent metals and their double salts, and solid solutions with sodium pyrophosphate / H. Bassett, W. L. Bedwell, F. F. Hutchinson // *J. Am. Chem. Soc.* — 1936. — Iss. 0. — P. 1412.
89. Fertilizer Materials, Preparation and Characterization of Some Calcium Pyrophosphates / E. H. Brown, J. R. Lehr, J. P. Smith, A. W. Frazier // *J. Agri & Food Chem.* — 1963. — Vol. 11. — P. 214.
90. Crystallographic Properties of Fertilizer Compounds / J. R. Lehr, E. H. Brown, A. W. Frazier [et al.] // *Chem. Eng. Bull.* — 1967. — Vol. 6. — P. 1–983.
91. Fleisch H. Effect of Pyrophosphate on Hydroxyapatite and Its Implications in Calcium Homeostasis / H. Fleisch, R. O. Russell, F. Straumann // *Nature.* — 1966. — Vol. 212. — P. 901.
92. Cornilsen B. C. The vibrational spectra of  $\alpha$  alkaline earth pyrophosphates / B. C. Cornilsen, R. A. Sr Condrate // *J Solid State Chem.* — 1978. — Vol. 23. — P. 375–382.
93. Cornilsen B. C. The vibrational spectra of  $\beta$ - $\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$  and  $\gamma$ - $\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$  / B. C. Cornilsen, R. A. Sr Condrate // *J Inorg Nucl Chem.* — 1979. — Vol. 41. — P. 602–605.

94. Webb N. C. The crystal structure of  $\beta$ - $\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$  / N. C. Webb // *Acta Crystallogr.* — 1966. — Vol. 21. — P. 942–948.
95. Calvo C. The crystal structure of  $\alpha$ - $\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$  / C. Calvo // *Inorg Chem.* — 1968. — Vol. 7. — P. 1345–1351.
96. Crystallization of a highly metastable hydrated calcium pyrophosphate phase / P. Gras, S. Teychene, Ch. Rey [et al.] // *Cryst. Eng. Comm.* — 2013. — Vol. 15. — P. 2294–2300.
97. Four calcium phosphate ceramics as bone substitutes for non-weight-bearing / T. Kitsugi, T. Yamamuro, T. Nakamura [et al.] // *Biomaterials.* — 1993. — Vol. 14. — P. 216–224.
98. Preparation of tricalcium phosphate calcium pyrophosphate structures via rapid prototyping / U. Gbureck, T. Holzel, I. Biermann [et al.] // *J. Mater. Sci. Mater. Med.* — 2008. — Vol. 19. — P. 1559–1563.
99. St. Pierre P. D. S. The preparation of dicalcium phosphate dihydrate and calcium pyrophosphate / P. D. S. St. Pierre // *J Amer Chem Soc.* — 1955. — Vol. 77. — P. 2197–2198.
100. Duff E. J. Thermal decomposition of secondary calcium orthophosphate ( $\text{CaHPO}_4$ ) and secondary calcium orthophosphate dehydrate ( $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ) / E. J. Duff // *J Appl Chem Bio.* — 1971. — Vol. 21, Is. 8. — P. 233–235.
101. Wikholm N. W. Kinetics of the conversion of monetite to calcium pyrophosphate / N. W. Wikholm, R. A. Beebe, J. S. Kittelberger // *J Phys Chem.* — 1975. — Vol. 79. — P. 853–856.
102. Bohner M. Reactivity of calcium phosphate cements / M. Bohner // *J. Mater. Chem.* — 2007. — Vol. 17. — P. 3980–3986.
103. Phase transition in amorphous calcium phosphates with different Ca/P ratios / M. Maciejewski, T. J. Brunner, S. F. Loher [et al.] // *Thermochim Acta.* — 2008. — Vol. 468. — P. 75–80.

104. Mehdikhani B. Synthesis nano bio-ceramic powder  $\beta$ -Ca<sub>2</sub>P<sub>2</sub>O<sub>7</sub> / B. Mehdikhani, G. H. Borhani // *J. Ceram. Process. Res.* — 2015. — Vol. 16, Iss. 3. — P. 308–312.
105. Hayek E. Preparation of pure hydroxyapatite for adsorption uses / E. Hayek, W. Stadlmann // *Angew. Chem. Int. Ed.* — 1955. — Vol. 67. — P. 327–338.
106. Kinetics of dissolution of triclinic calcium pyrophosphate dihydrate crystals / M. R. Christoffersen, N. Seierby, T. B. Zunic // *J. Cryst. Growth.* — 1999. — Vol. 203. — P. 234–243.
107. Ducheyne P. Bioceramics: material characteristics versus in vivo behavior / P. Ducheyne // *J. Biomed. Mater. Res.* — 1987. — Vol. 21. — P. 219–236.
108. Martin R. I. Formation of hydroxyapatite in serum / R. I. Martin, P. W. Brown // *J. Mater.Sci. Mater. Med.* — 1994. — Vol. 5. — P. 102–121.
109. A method for simultaneously precipitating and dispersing nano-sized calcium phosphate suspensions / A. F. Lemos, A. H. S. Rebelo, J. H. G. Rocha, J. M. F. Ferreira // *Key Eng. Mater.* — 2005. — Vol. 284–286. — P. 67–70.
110. Koopman W. J. Arthritis and Allies Conditions. A Textbook of Rheumatology/ W. J. Koopman, L. W. Moreland. — Baltimore : Williams and Wikkins. — 1997. — P. 1918–2567.
111. Jethva H. Gel Growth: A Brief Review / H. Jethva // *Engineering MMSE J.* — 2017. — Vol. 9. — P. 1–7.
112. Preliminary study on crystal dissolution activity of *Rotula aquatica*, *Commiphora wightii* and *Boerhaavia diffusa* extracts / A. A. Raut, S. Sunder, S. Sarkar [et al.] // *Fitoterapia.* — 2008. — Vol. 79. — P. 544–547.
113. Vasant S. R. A review on calcium pyrophosphate and other related phosphate nano bio-materials and their applications / S. R. Vasant, M. J. Joshi // *Rev. Adv. Mater. Sci.* — 2017. — Vol. 48. — P. 44–57.
114. Facile One-Pot Preparation of Chitosan/Calcium Pyrophosphate Hybrid Microflowers / X. Wang, J. Shi, Z. Li [et al.] // *Appl. Mater.Interfaces.* — 2014. — Vol. 6. — P. 14522– 14532.

115. Porous beta-calcium pyrophosphate as a bone graft substitute in a canine bone defect model / J. H. Lee, D. H. Lee, H. S. Ryu [et al.] // *Key Eng Mat.* — 2003. — Vol. 240. — P. 399–402.
116. Experimental Design-Based Response Surface Methodology Optimization for Synthesis of  $\beta$ -Mercapto Carbonyl Derivatives as Antimycobacterial Drugs Catalyzed by Calcium Pyrophosphate / A. Abourki, A. Anouzla, H. Loukili [et al.] // *Int. J. Med. Chem.* — 2014. — Vol. 10. — P. 1155–1160.
117. Skinner H. C. W. Biominerals / H. C. W. Skinner // *Miner. Mag.* — 2005. — Vol. 69. — P. 621–641.
118. Dorozhkin S. V. Biological and medical significance of calcium phosphates / S. V. Dorozhkin, M. Epple // *Angew. Chem. Int. Ed.* — 2002. — Vol. 41. — P. 3130–3146.
119. Handschin R. G. X-ray diffraction studies on the lattice perfection of human bone apatite (Crista Iliaca) / R. G. Handschin, W. B. Stern // *Bone.* — 1995. — Vol. 16. — P. 355–363.
120. Rey C. Hydroxyl groups in bone mineral / C. Rey, J. L. Miquel, L. Facchini // *Bone.* — 1995. — Vol. 16. — P. 583–586.
121. Formation and evolution of hydrated surface layers of apatites / D. Eichert, C. Combes, C. Drouet, C. Rey // *Key Eng. Mater.* — 2005. — Vol. 284–286. — P. 3–6.
122. Boanini E. Ionic substitutions in calcium phosphates synthesized at low temperature / E. Boanini, M. Gazzano, A. Bigi // *Acta Biomater.* — 2010. — Vol. 6. — P. 1882–1894
123. Zapanta-LeGeros R. Effect of carbonate on the lattice parameters of apatite / R. Zapanta-LeGeros // *Nature.* — 1965. — Vol. 206. — P. 403–404.
124. Synthesis and characterization of carbonate hydroxyapatite / J. C. Merry, I. R. Gibson, S. M. Best, W. Bonfield // *J. Mater. Sci. — Mater. Med.* — 1998. — Vol. 9. — P. 779–783.

125. Carbonate substituted hydroxyapatite: resorption by osteoclasts modifies the osteoblastic response / G. Spence, N. Patel, R. Brooks, N. Rushton // *Biomed Mater Res.* — 2009. — Vol. 90A. — P. 217.
126. Supova M. Substituted hydroxyapatites for biomedical applications: a review / M. Supova // *Ceram Int.* — 2015. — Vol. 41. — P. 9203–9231.
127. Kohn M. J. Phosphates. Geochemical, Geobiological and Material Importance / M. J. Kohn, J. Rakovan, J. M. Hughes. — Mineralogical Society of America. Series: Reviews in Mineralogy and Geochemistry. — 2002. — Vol. 48. — P. 427–454.
128. Barralet J. Carbonate substitution in precipitated hydroxyapatite: an investigation into the effects of reaction temperature and bicarbonate ion concentration / J. Barralet, S. Best, W. Bonfield // *J. Biomed. Mater. Res.* — 1998. — Vol. 41. — P. 79–86.
129. Ginty F. The effect of dietary sodium intake on biochemical markers of bone metabolism in young women / F. Ginty, A. Flynn, K. D. Cashman // *Br. J. Nutr.* — 1998. — Vol. 79. — P. 343–350.
130. El Feki H. Structure refinements by the Rietveld method of partially substituted hydroxyapatite:  $\text{Ca}_9\text{Na}_{0.5}(\text{PO}_4)_{4.5}(\text{CO}_3)_{1.5}(\text{OH})_2$  / H. El Feki, J. M. Savariault, A. Ben Salah // *J. Alloys Compd.* — 1999. — Vol. 287. — P. 114–120.
131. Sodium and carbonate distribution in substituted calcium hydroxyapatite / H. El Feki, J. M. Savariault, A. B. Salah, M. Jemal // *Solid State Sci.* — 2000. — Vol. 2. — P. 577–586.
132. Effect of sodium addition on the preparation of hydroxyapatites and biphasic ceramics / S. Kannan, J. M. G. Ventura, A. F. Lemos [et al.] // *Ceram. Int.* — 2008. — Vol. 34. — P. 7–13.
133. Bigi A. The role of magnesium on the structure of biological apatites / A. Bigi, B. Foresti, R. Gregoriani // *Calcif. Tissue Int.* — 1992. — Vol. 50. — P. 439–444.

134. Biomimetic hydroxyapatite porous microspheres with co-substituted essential trace elements: surfactant-free hydrothermal synthesis, enhanced degradation and drug release / K. Lin, Y. Zhou, Y. Zhou [et al.] // *J. Mater. Chem.* — 2011. — Vol. 21. — P. 16558–16565.
135. Pasteris J. D. Bone and tooth mineralization: why apatite? / J. D. Pasteris, B. Wopenka, E. Valsami-Jones // *Elements.* — 2008. — Vol. 4. — P. 97–104.
136. Laurencin D. Magnesium incorporation into hydroxyapatite / D. Laurencin, N. Almora-Barrios, N. de Leeuw // *Biomaterials.* — 2011. — Vol. 32. — P. 1826–1837.
137. Magnesium influence on hydroxyapatite crystallization / A. Bigi, G. Falini, E. Foresti [et al.] // *J. Inorg. Biochem.* — 1993. — Vol. 49. — P. 69–78.
138. Ren F. Synthesis, characterization and ab initio simulation of magnesium-substituted hydroxyapatite / F. Ren, Y. Leng, R. Xin // *Acta Biomater.* — 2010. — Vol. 6. — P. 2787–2796.
139. Magnesium incorporated hydroxyapatite: synthesis and structural properties characterization / A. Farzadi, F. Bakhshi, M. Solati-Hashjin [et al.] // *Ceram. Int.* — 2014. — Vol. 40. — P. 6021–6029.
140. Mg-substituted hydroxyapatite nanopowders: synthesis, thermal stability and sintering behavior / I. Cacciotti, A. Bianco, M. Lombardi, L. Montanaro // *J. Eur. Ceram. Soc.* — 2009. — Vol. 29. — P. 2969–2978.
141. Synthesis and thermal behavior of Mg-doped calcium phosphate nanopowders via the sol–gel method / A. Gozalian, A. Behnamghader, M. Daliri, A. Moshkforoush // *Sci. Iran. F.* — 2011. — Vol. 18. — P. 1614–1622.
142. Mg-doped hydroxyapatite nanoplates for biomedical applications: a surfactant assisted microwave synthesis and spectroscopic investigations / V. K. Mishra, B. N. Bhattacharjee, O. Parkash [et al.] // *J. Alloys Compd.* — 2014. — Vol. 614. — P. 283–288.
143. Pasteris J. D. Lack of OH in nanocrystalline apatite as a function of degree of atomic order: implications for bone and biomaterials / J. D. Pasteris,

- B. Wopenka, J. J. Freeman // *Biomaterials*. — 2004. — Vol. 25. — P. 229–238.
144. Hughes J. M. Structural variations in natural F, OH, and Cl apatites / J. M. Hughes, M. Cameron, K. D. Crowley // *Am. Mineral*. — 1989. — Vol. 74. — P. 870–876.
145. Raman spectroscopic detection of changes in bioapatite in mouse femora as a function of age and in vitro fluoride treatment / J. J. Freeman, B. Wopenka, M. J. Silva, J. D. Pasteris // *Calcif. Tissue Int*. — 2001. — Vol. 68. — P. 156–162.
146. Effects of different pH conditions on enamel erosion repair by nano fluorapatite Pastes / C. Wang, Y. Zhang, J. Wei, S. Wei // *J. Nanosci. Nanotechnol*. — 2012. — Vol. 12. — P. 7346–7353.
147. Safe and effective treatment of osteoporosis with intermittent slow release sodium fluoride: augmentation of vertebral bone mass and inhibition of fractures / C. Y. Pak, K. Sakhaee, J. E. Zerwekh [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab*. — 1989. — Vol. 68. — P. 150–159.
148. Qu H. Synthesis and characterization of fluorine-containing hydroxyapatite by a pH-cycling method / H. Qu, M. Wei // *J. Mater. Sci.: Mater. Med*. — 2005. — Vol. 16. — P. 129–133.
149. Rodriguez-Lorenzo L. M. Influence of fluorine in the synthesis of apatites. Synthesis of solid solutions of hydroxyfluorapatite / L. M. Rodriguez-Lorenzo, J. N. Hart, K. A. Gross // *Biomaterials*. — 2003. — Vol. 24. — P. 3777–3785.
150. Tredwin C. J. Hydroxyapatite, fluorhydroxyapatite and fluorapatite produced via the sol–gel method. Optimisation, characterisation and rheology / C. J. Tredwin, A. M. Young, G. Georgiou // *Dent. Mater*. — 2013. — Vol. 29. — P. 166–173.
151. Zhang H. G. Surfactant-assisted preparation of fluoridesubstituted hydroxyapatite nanorods / H. G. Zhang, Q. Zhu // *Mater. Lett*. — 2005. — Vol. 59. — P. 3054–3058.

152. Kurmaev E. Z. Observation of fluorapatite formation under hydrolysis of tetracalcium phosphate in the presence of KF by means of soft X-ray emission and adsorption spectroscopy / E. Z. Kurmaev, S. Matsuya, S. Shin // *J. Mater. Sci.: Mater. Med.* — 2002. — Vol. 13. — P. 33–37.
153. Kannan S. Synthesis and mechanical behavior of chlorapatite and chlorapatite/TCP composites / S. Kannan, A. Rebelo, A. F. Lemos, // *J. Eur. Ceram. Soc.* — 2007. — Vol. 27. — P. 2287–2294.
154. Fahami A. Mechano-synthesis and characterization of chlorapatite nanopowders / A. Fahami, B. Nasiri-Tabrizi, R. Ebrahimi-Kahrizangi // *Mater. Lett.* — 2013. — Vol. 110. — P. 117–121.
155. Potassium is involved in apatite biomineralization / H. P. Wiesmann, U. Plate, K. Zierold, H. J. Hohling // *J. Dent. Res.* — 1998. — Vol. 77. — P. 1654–1657.
156. Nordström E. G. Chemical characterization of a potassium-hydroxyapatite prepared by soaking in potassium chloride and carbonate solutions / E. G. Nordström, K. H. Karlsson // *Biomed. Mater. Eng.* — 1992. — Vol. 2. — P. 185–189.
157. Molten salt synthesis of potassium-containing hydroxyapatite microparticles used as protein substrate / N. T. Weissmueller, H. A. Schiffter, A. J. Pollard, A. C. Tas // *Mater. Lett.* — 2014. — Vol. 128. — P. 421–424.
158. Localization of potassium in substituted lead hydroxyapatite:  $\text{Pb}_{3.30}\text{K}_{0.60}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_{1.2}$  by X-ray diffraction / H. El Feki, T. Naddari, J. M. Savariault, A. Ben Salah // *Solid State Sci.* — 2000. — Vol. 2. — P. 725–733.
159. Kannan S. Synthesis and thermal stability of potassium substituted hydroxyapatites and hydroxyapatite/ $\beta$ -tricalciumphosphate mixtures / S. Kannan, J. M. G. Ventura, J. M. F. Ferreira // *Ceram. Int.* — 2007. — Vol. 33. — P. 1489–1494.



160. Querido W. The effects of strontium on bone mineral: A review on current knowledge and microanalytical approaches / W. Querido, A. L. Rossi, M. Farina // *Micron*. — 2016. — Vol. 80. — P. 122–134.
161. The divalent strontium salt S12911 enhances bone cell replication and bone formation in vitro / E. Canalis, M. Hott, P. Deloffre [et al.] // *Bone*. — 1996. — Vol. 18. — P. 517–523.
162. Dual effect of strontium ranelate: Stimulation of osteoblast differentiation and inhibition of osteoclast formation and resorption in vitro / E. Bonnelye, A. Chabadel, F. Saltel, P. Jurdic // *Bone*. — 2008. — Vol. 42. — P. 129–138.
163. Strontium substituted calcium phosphate biphasic ceramics obtained by a powder precipitation method / H. W. Kim, Y. H. Koh, Y. M. Kong [et al.] // *J. Mater. Sci.-Mater. Med.* — 2004. — Vol. 15. — P. 1129–1134.
164. Strontium-substituted hydroxyapatite nanocrystals / A. Bigi, E. Boanini, C. Capuccini, M. Gazzano // *Inorg. Chim. Acta*. — 2007. — Vol. 360. — P. 1009–1116.
165. Renaudin G. Effect of strontium substitution on the composition and microstructure of sol–gel derived calcium phosphates / G. Renaudin, E. Jallot, J. M. Nedelec // *J. Sol–Gel Sci. Technol.* — 2009. — Vol. 51. — P. 287–294.
166. Lin K. Strontium substituted hydroxyapatite porous microspheres: Surfactant-free hydrothermal synthesis enhanced biological response and sustained drug release / K. Lin, P. Liu, L. Wei // *Chem. Eng. J.* — 2013. — Vol. 222. — P. 49–59.
167. Chung C. J. Systematic strontium substitution in hydroxyapatite coatings on titanium via micro-arc treatment and their osteoblast/osteoclast responses / C. J. Chung, H. Y. Long // *Acta Biomater.* — 2011. — Vol. 7. — P. 4081–4087.
168. Pereiro I. Pulsed laser deposition of strontium-substituted hydroxyapatite coatings / I. Pereiro, C. Rodriguez-Valencia, C. Serra // *Appl. Surf. Sci.* — 2012. — Vol. 258. — P. 9192–9197.

169. Udupa G. Functionally graded composite materials: An overview / G. Udupa, S. Shrikantha Rao, K. V. Gangadharan // Proc. Mater. Sci. — 2014. — Vol. 5. — P. 1291–1299.
170. Kieback B. Processing techniques for functionally graded materials / B. Kieback, A. Neubrand, H. Riedel // Mater. Sci. Eng. — 2003. — Vol. 362, Iss. 1–2. — P. 81–105.
171. Gasik M. M. Functionally graded materials: bulk processing techniques / M. M. Gasik // Int. J. Mat. Prod. Tech. — 2010. — Vol. 39, Iss. 1–2. — P. 20–29.
172. Narayan R. J. The use of functionally gradient materials in medicine / R. J. Narayan, L. W. Hobbs, C. Jin, A. Rabiei // J. O. M. — 2006. — Vol. 58, Iss. 7. — P. 52–56.
173. Bone mineral: update on chemical composition and structure / C. Rey, C. Combes, C. Drouet, M. J. Glimcher // Osteoporos. Int. — 2009. — Vol. 20. — P. 1013–1021.
174. Dorozhkin S. V. Calcium Orthophosphate-Containing Biocomposites and Hybrid Biomaterials for Biomedical Applications / S. V. Dorozhkin // J. Funct. Biomater. — 2015. — Vol. 6. — P. 708–832.
175. Mechanical properties and in vitro cell compatibility of hydroxyapatite ceramics with graded pore structure / J. Werner, B. Linner-Krcmar, W. Friess [et al.] // Biomaterials. — 2002. — Vol. 23. — P. 4285–4294.
176. Miao X. Graded/gradient porous biomaterials / X. Miao, D. Sun // Materials. — 2010. — Vol. 3. — P. 26–47.
177. Functionally graded materials for biomedical applications/ W. Pompe, H. Worch, M. Epple [et al.] // Mater. Sci. Eng. A. — 2003. — Vol. 362. — P. 40–60.
178. Geometrically structured implants for cranial reconstruction made of biodegradable polyesters and calcium phosphate/calcium carbonate / C. Schiller, C. Rasche, M. Wehmöller [et al.] // Biomaterials 2004. — Vol. 25. — P. 1239–1247.

179. Mechanical characteristics of functionally graded biodegradable implants for skull bone reconstruction / M. Wehmöller, K. Neuking, M. Epple [et. al] // *Materialwissenschaft und Werkstofftechnik*. — 2006. — Vol. 37. — P. 413–415.
180. Eliaz N. Calcium Phosphate Bioceramics: A Review of Their History, Structure, Properties, Coating Technologies and Biomedical Applications / N. Eliaz, N. Metoki // *Materials*. — 2017. — Vol. 10. — P. 334–438.
181. Biocompatibility of materials and development to functionally graded implant for bio-medical application / F. Watari, A. Yokoyama, M. Omori [et al.] // *Compos. Sci. Technol.* — 2004. — Vol. 64. — P. 893–908.
182. Hydroxyapatite-Ti functionally graded biomaterial fabricated by powder metallurgy / C. Chu, J. Zhu, Z. Yin [et. al] // *Mater. Sci. Eng. A*. — 1999. — Vol. 271. — P. 95–100.
183. Compositionally graded hydroxyapatite/tricalcium phosphate coating on Ti by laser and induction plasma / M. Roy, V. Krishna Balla, A. Bandyopadhyay [et al.] // *Acta Biomater.* — 2011. — Vol. 7, Iss. 2. — P. 866–873.
184. Al-Sanabani J. S. Application of Calcium Phosphate Materials in Dentistry / J. S. Al-Sanabani, A. A. Madfa, F. A. Al-Sanabani // *Int. J. Biomat.* — 2013. — Vol. 2013. — P. 1–12.
185. Synthesis and characterization of functional gradient materials using Indian corals / I. Manjubala, M. Sivakumar, T. S. Sampath Kumar [et al.] // *J. Mater. Sci. Mater. Med.* — 2000. — Vol. 11. — P. 705–709.
186. Functionally graded hydroxyapatite coatings doped with antibacterial components / X. Bai, K. More, C. M. Rouleau [et. al] // *Acta Biomater.* — 2010. — Vol. 6. — P. 2264–2273
187. Manjubala I. Effect of  $\text{TiO}_2\text{-Ag}_2\text{O}$  additives on the formation of calcium phosphate based functionally graded bioceramics / I. Manjubala, T. S. Kumar // *Biomaterials*. — 2000. — Vol. 21. — P. 1995–2002.

188. Development of calcium phosphate based functional gradient bioceramics / M. Kon, K. Ishikawa, Y. Miyamoto [et al.] // *Biomaterials*. — 1995. — Vol. 16. — P. 709–714.
189. Marković S. Designing, fabrication and characterization of nanostructured functionally graded HAp/BCP ceramics / S. Marković, M. J. Lukić, S. D. Škapin // *Ceram. Int.* — 2015. — Vol. 41. — P. 2654–2667.
190. Teng S. The effect of alginate addition on the structure and morphology of hydroxyapatite/gelatin nanocomposites / S. Teng, J. Shi, B. Peng // *Compos. Sci. Technol.* — 2006. — Vol. 66. — P. 1532–1538.
191. Liu C. Gradient collagen/nanohydroxyapatite composite scaffold: development and characterization / C. Liu, Z. Han, J. T. Czernuszka // *Acta Biomater.* — 2009. — Vol. 5. — P. 661–669.
192. A three-layered nano-carbonated hydroxyapatite/collagen/PLGA composite membrane for guided tissue regeneration / S. S. Liao, W. Wang, M. Uo [et al.] // *Biomaterials*. — 2005. — Vol. 26. — P. 7564–7571.
193. Dorozhkin S. V. Calcium Orthophosphate (CaPO<sub>4</sub>) Scaffolds for Bone Tissue Engineering Applications / S. V. Dorozhkin // *J. Biotech. Biomed. Sci.* — 2018. — Vol. 1, Iss. 3. — P. 25–93.
194. Jarcho M. Hydroxylapatite synthesis and characterization in dense polycrystalline form / M. Jarcho, C. H. Bolen, M. B. Thomas, J. Bobick, J. F. Kay, R. H. Doremus // *J. Mater. Sci.* — 1976. — Vol. 11. — P. 2027–2035.
195. Rodriguez-Lorenzo L. M. Controlled crystallization of calcium phosphate apatites / L. M. Rodriguez-Lorenzo, M. Vallet-Regi // *Chem. Mater.* — 2000. — Vol 12. — P. 2460–2465.
196. Zyman Z. Z. Structural and compositional features of amorphous calcium phosphate at the early stage of precipitation / Z. Z. Zyman, D. V. Rokhmistrov, V. I. Glushko // *J. Mater. Sci: Mater. Med.* — 2010. — Vol. 21. — P. 123 – 130.

197. On impurities and the internal structure in precipitates occurring during the precipitation of nanocrystalline calcium phosphate / Z. Zyman, M. Epple, D. Rokhmistrov [et. al] // Mater.- wiss. u. Werkstofftech. — 2009. — Vol. 40. — P. 297–301.
198. El-Ghannam P. Bioactive Ceramics. Comprehensive Biomaterials / P. El-Ghannam. — Ducheyne edited by Paul Ducheyne. — Oxford : Elsevier, 2011. — P. 157–179.
199. Уманский Я. С. Рентгенография металлов и полупроводников / Я. С. Уманский. — Москва : Metallurgiya, 1969. — 496 с.
200. Колесник И. В. Инвракрасная спектроскопия : методическая разработка / И. В Колесник, Н. А. Саполетова. — Москва : МГУ, 2011. — 86 с.
201. Альмяшев В. И. Термические методы анализа: Учебное пособие / В. И Альмяшев, В. В. Гусаров. Санкт-Петербург. : СПбГЭТУ (ЛЭТИ), 1999. — 40 с.
202. Calcium phosphate nanoparticles with adjustable dispersability and crystallinity / H. Urch, M. Vallet-Regi, L. Ruiz [et al.] // J. Mater. Chem. — 2009. — Vol. 19. — P. 2166–2171.
203. Peculiarities in thermal evolution of precipitated precipitates occurring during the precipitation of nanocrystalline calcium phosphate / Z. Zyman. M. Epple, D. Rokhmistrov [et al.] // Mat-wiss. u. Werkstofftech. — 2009. — Vol. 4. — P. 297–301.
204. Layrolle P. Characterization and reactivity of nanosized calcium hosphates prepared in anhydrous ethanol / P. Layrolle, A. Lebugle // Chem. Mater. — 1994. — Vol. 6. — P. 1996–2004.
205. The influence of high sintering temperatures on the mechanical properties of hydroxyapatite/ P. Van Landuyt, F. Li, J. P. Keustermans [et al.] // J. Mater. Sci: Mater. Med. — 1995. — Vol. 6. — P. 8–13.
206. The effects of sintering atmosphere on the chemical compatibility of hydroxyapatite and particulate additives at 1200 °C / A. J. Ruys,

- A. Brandwood, B. K. Milthorpe [et al.] // *J. Mater. Sci: Mater. Med.* — 1995. — Vol. 6. — P. 297–301.
207. Change in microstructure and solubility improvement of Hap ceramics by heat treatment in a vacuum / T. Nakano, K. Kaibara, Y. Umakoshi [et al.] // *Mater. Trans.* — 2002. — Vol. 12. — P. 3105–3111.
208. Raynaud S. Calcium phosphate apatites with variable Ca/P atomic ratio II. Calcination and sintering / S. Raynaud, E. Champion, D. Bernache-Assolant // *Biomaterials.* — 2002. — Vol. 23. — P.1073–1080.
209. Characterisation of calcium phosphate apatite with variable Ca/P ratios sintered at low temperature / M.-Ch.Wang, W.-J. Shih, I.-M. Hung [et al.] // *Ceram. Int.* — 2015. — Vol. 41. — P. 1223–1233.
210. Juang H.Y. Effect of calcination on sintering of hydroxyapatite / H. Y. Juang, M. H. Hon // *Biomaterials.* — 1996. — Vol. 17. — P. 2059–2064.
211. Rodriquez-Lorenzo L. M. Controlled crystallization of calcium phosphate apatites / L. M. Rodriquez-Lorenzo, M. Vallet-Regi // *Chem. Mater.* — 2000. — Vol. 12. — P. 2460–2465.
212. Zyman Z. Z. Possibilities for strengthening hydroxyapatite ceramics / Z. Z. Zyman, I. G. Ivanov, V. I. Glushko // *J. Biomed. Mater. Res.* — 1999. — Vol. 46. — P. 73–9.
213. Gibson I. R. Effect of powder characteristics on the sinterability of hydroxyapatite powders / I. R. Gibson, S. Ke, S. M. Best, W. Bonfield // *J. Mater. Sci: Mat. Med.* — 2001. — Vol. 12. — P. 163–171.
214. Lu H. Preparation and mechanical properties of dense polycrystalline hydroxyapatite through freeze-drying / H. Lu, Z. Qu, Y. Zhou // *J. Mater. Sci: Mater. Med.* — 1998. — Vol. 9. — P. 583–587.
215. Sintering peculiarities for hydroxyapatite with different degrees of crystallinity / Z. Zyman, I. Ivanov, D. Rochmistrov [et al.] // *J. Biomed. Mater. Res.* — 2001. — Vol. 54. — P. 256–263.

216. Koutsopoulos S. Synthesis and characterization of hydroxyapatite crystals: a review study on the analytical methods / S. Koutsopoulos // *J. Biomed. Mater. Res.* — 2002. — Vol. 62. — P. 600–612.
217. A. Infrared spectra and characteristic frequencies of inorganic ions. Their use in qualitative analysis / F. A. Miller, Ch. H. Wilkins. F. A. Miller [et al.] // *Anal. Chem.* — 1952. — Vol. 24. — P. 1253–94.
218. Busing W. R. Infrared spectrum of Ca(OH) / W. R. Busing, H. W. Morgan // *J. Chem. Phys.* — 1958. — Vol. 28. — P. 998–999.
219. Knunyanc I. L. The Chemical Encyclopedic Vocabulary. Materials in Medicine. — Moscow : Soviet Enciclopedia Press, 1983. — 792 p.
220. Dorozhkin S. V. Dissolution mechanism of calcium apatites in acids: A review of literature / S. V. Dorozhkin // *World J. Methodol.* — 2012. — Vol. 26. — Iss. 2. — P. 1–17.
221. Sedlak J. M. Temperature programmed dehydration of amorphous calcium phosphate / J. M. Sedlak, R. A. Beebe // *J. Collod. In-ter. Sci.* — 1974. — Vol. 47. — P. 483– 489.
222. Le Geros R. Z. Types of "H<sub>2</sub>O" in human enamel and in precipitated apatites / R. Z. Le Geros, G. Bonel, R. Legros // *Calcif. Tissue Res.* — 1978. — Vol. 26. — P. 111–118.
223. Lebugle A. Effect of structure and composition on the thermal decomposition of calcium phosphates (Ca/P = 1.33) / A. Lebugle, E. Zahidi, G. Bonel // *React. Solids.* — 1986. — Vol. 2. — P. 151–161.
224. Fowler B. O. Infrared spectra of hydroxyapatite, octacalcium phosphate and pyrolysed octacalcium phosphate / B.O. Fowler, E.C. Moreno, W.E. Brown // *Arch. Oral. Biol.* — 1966. — Vol. 11. — P. 477–492.
225. Zyman Z. Structural changes in precipitates and cell model for the conversion of amorphous calcium phosphate to hydroxyapatite during the initial stage of precipitation / Z. Zyman, D. Rokhmistrov, V. Glushko // *J. Cryst. Growth.* — 2012. — Vol. 353. — P. 5–11.

226. van Santen R. A. The Ostwald step rule / R. A. van Santen// J. Phys. Chem. — 1984. — Vol. 88. — P. 5768–5769.
227. Champion E. Sintering of CaP bioceramics / E. Champion // Acta Biomater. — 2013. — Vol. 9. — P. 5855–5875.
228. Dorozhkin S. V. Bioceramics of calcium orthophosphates / S. V. Dorozhkin // Biomaterials. — 2010. — Vol. 31. — 1465–1485.
229. Kissinger H. E. Reaction kinetics in differential thermal analysis / H. E. Kissinger // Anal. Chem. — 1957. — Vol. 29. — P. 1702–1706.
230. Johnson W. A. Reaction Kinetics in processes of nucleation and growth /W. A. Johnson, R. F. Mehl // Tran. Am. Inst. Miner. Eng. — 1939. — Vol. 135. — P. 419–458.
231. Avrami M. Kinetics of Phase Change. I: General Theory/ M. Avrami // J. Chem. Phys. — 1939. — Vol. 7. — P. 1103–1112.
232. Avrami M. Kinetics of phase change: II. Transformation-time relations for random distribution of nuclei / M. Avrami // J.Chem. Phys. — 1940. — Vol. 8. — P. 212–224.
233. Плехович А. Д. Термический анализ теллуридных стекол для волоконной оптики : дис. ... канд. хим. наук : 02.00.01 / Александр Дмитриевич Плехович. — Нижний Новгород, 2014. — 150 с.
234. Hulbert S. F. Models for solid-state reaction in powdered compacts: a review / S. F. Hulbert // J. Br. Ceram. Soc. — 1969. — Vol. 6, Iss. 1. — P. 11–20.
235. Cihlar J. Kinetics of thermal decomposition of hydroxyapatite bioceramics / J. Cihlar, A. Buchal, M. Trunec // J. Mater. Soc. Mater. Med. — 1999. — Vol. 34. — P. 6121–6131.
236. Coble R. L. Sintering crystalline solids. I. Intermediate and final state diffusion models / R. L. Coble // J. Appl. Phys. — 1961. — Vol. 32. — P. 787–92.
237. The influence of sodium and potassium dynamics on excitability, seizures, and the stability of persistent states: I. Single neuron dynamics /



- J. R. Cressman, G. Ullah, J. Ziburkus [et al.] // *J. Comput. Neurosci.* — 2009. — Vol. 26, Iss. 2. — P. 159–170.
238. Na-doped  $\beta$ -tricalcium phosphate: physico-chemical and in vitro biological properties / L. Obadia, M. Julien, S. Quillard [et al.] // *J. Mater. Sci: Mater. Med.* — 2011. — Vol. 22. — P. 593–600.
239. Adzila S. Doping Metal into Calcium Phosphate Phase for Better Performance of Bone Implant Materials / S. Adzila, M. C. Murad, I. Sopyan // *Rec. Pat. on Mat. Sci.* — 2012. — Vol. 5. — P. 18–47.
240. Basu S. Doped biphasic calcium phosphate: synthesis and structure / S. Basu, B. Basu // *J. As. Ceram. Soc.* — 2019. — Vol. 7, Iss. 3. — P. 265–283.
241. Ishikawa K. Determination of the Ca/P ratio in calcium-deficient hydroxyapatite using X-ray diffraction analysis / K. Ishikawa, P. Ducheyne, S. Radin // *J. Mater. Sci. Mater. Med.* — 1993. — Vol. 4. — P. 165–168.
242. Berry E. E. The structure and composition of some calcium-deficient apatites—II / E. E. Berry // *J. Inorg. Nucl. Chem.* — 1967. — Vol. 29. — P. 1585–1590.
243. Anderson C. W. Programmed temperature dehydration studies of octacalcium phosphate / C. W. Anderson, R. A. Beebe, J. S. Kittelberger // *J. Phys. Chem.* — 1974. — Vol. 78. — P. 1631–1635.
244. Zyman Z. Z. Thermal impurity reactions and structural changes in slightly carbonated hydroxyapatite / Z. Z. Zyman, D. V. Rokhmistrov, V. I. Glushko // *J. Mater. Sci. Mater. Med.* — 2009. — Vol. 20. — P. 1389–1399.
245. Gibson I. R. Novel synthesis and characterization of an AB-type carbonate-substituted hydroxyapatite / I. R. Gibson W. Bonfield // *J. Biomed. Mater. Res.* — 2002. — Vol. 59. — P. 697–708.
246. Li Y. In vitro synthesis and characterization of amorphous calcium phosphates with various Ca/P atomic ratios / Y. Li, W. Weng // *J. Mater. Sci.: Mater. Med.* — 2007. — Vol. 18. — P. 2330–2308.
247. Jones W. D. Fundamental principles of powder metallurgy. Chapters II –IV / W. D. Jones. — London : Edward Arnold Publishers LTD, 1960. — 1032 p.

248. Jalota S. A new rhenanite ( $\beta$ -NaCaPO<sub>4</sub>) and hydroxyapatite biphasic biomaterial for skeletal repair / S. Jalota, S. B. Bhaduri, A. C. Tas // J. Biomed. Mater. Res. Part B: Appl. Biomater. — 2007. — Vol. 80B, Iss. 2. — P. 304–316.
249.  $\beta$ -rhenanite ( $\beta$ -NaCaPO<sub>4</sub>) as weak interphase for hydroxyapatite ceramics / W. Suchanek, M. Yashima, M. Kakihana, M. Yoshimura // J. Eur. Ceram. Soc. — 1998. — Vol. 18. — P. 1923–1929.
250. In vivo reactions to particulate rhenanite and particulate hydroxylapatite after implantation in tooth sockets / M. A. Ramselaar, P. J. van Mullem, W. Kalk [et al.] // J Mater Sci: Mater Med. — 1993. — Vol. 4. — P. 311–317.
251. Development of a new calcium phosphate cement that contains sodium calcium phosphate / Y. Doi, Y. Shimizu, Y. Moriwaki [et al.] / Biomater. — 2001. — Vol. 22. — P. 847–854
252. Narasaraju T. S. B. Some physico-chemical aspects of hydroxylapatite / T. S. B. Narasaraju, D. E. Phebe // J. Mater. Sci. — 1996. — Vol. 31. — P. 1–21.

## ДОДАТОК А

## СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

*Наукові праці в зарубіжних спеціалізованих виданнях, які індексуються в міжнародних наукометричних базах:*

1. Nanocrystalline calcium-deficient hydroxyapatite prepared by a microwave-assisted solvent-free reaction / Z. Zyman, **A. Goncharenko**, D. Rokhmistrov, M. Epple // *Materialwissenschaft und Werkstofftechnik*. — 2011. — Vol. 42, Iss. 2. — P. 154–157. (Scopus, WoS). (Особистий внесок здобувача: участь у проведенні експерименту, обговоренні та інтерпретації результатів, написанні статті).
2. Calcium phosphate ceramics with sodium-rich calcium phosphate phases at the surface / Z. Zyman, M. Epple, **A. Goncharenko**, D. Rokhmistrov // *Materialwissenschaft und Werkstofftechnik*. — 2013. — Vol. 44, Iss. 2–3. — P. 259–263. (Scopus, WoS). (Особистий внесок здобувача: участь у проведенні експерименту, обговоренні та інтерпретації результатів, написанні статті).
3. Thermally induced crystallization and phase evolution in powders derived from amorphous calcium phosphate precipitates with a Ca/P ratio of 1:1 / Z. Zyman, M. Epple, **A. Goncharenko**, D. Rokhmistrov, O. Prymak, K. Loza // *Journal of Crystal Growth*. — 2016. — Vol. 450. — P. 190–196. (Scopus, WoS). (Особистий внесок здобувача: участь у проведенні експерименту, обговоренні та інтерпретації результатів, написанні статті).
4. Peculiarities in thermal evolution of precipitated amorphous calcium phosphates with an initial Ca/P ratio of 1:1 / Z. Zyman, M. Epple, **A. Goncharenko**, D. Rokhmistrov, O. Prymak, K. Loza // *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*. — 2017. — Vol. 28, Iss. 3. — Article number: 52. (Scopus, WoS). (Особистий внесок здобувача: участь у проведенні експерименту, обговоренні та інтерпретації результатів, написанні статті).

5. Zyman Z. Z. Phase evolution during heat treatment of amorphous calcium phosphate derived from fast nitrate synthesis / Z. Z. Zyman, **A. V. Goncharenko**, D. V. Rokhmistrov // Processing and Application of Ceramics. — 2017. — Vol. 11, Iss. 2. — P. 147–153. (Scopus, WoS). (Особистий внесок здобувача: участь у проведенні експерименту, обговоренні та інтерпретації результатів, написанні статті).
6. Zyman Z. Kinetics and mechanisms of the transformation of precipitated amorphous calcium phosphate with a Ca/P ratio of 1:1 to calcium pyrophosphates / Z. Zyman, **A. Goncharenko**, D. Rokhmistrov // Journal of Crystal Growth. — 2017. — Vol. 478. — P. 117–122. (Scopus, WoS). (Особистий внесок здобувача: участь у проведенні експерименту, обговоренні та інтерпретації результатів, написанні статті).

***Наукові праці апробаційного характеру (тези доповідей на наукових конференціях) за темою дисертації:***

7. **Goncharenko A.** Microwave-assisted solid state synthesis of calcium-deficient nanocrystalline hydroxyapatite / **A. Goncharenko**, D. Rokhmistrov, Z. Zyman // Ukrainian-German Symposium on Physics and Chemistry of Nanostructures and on Nanobiotechnology, 6–10 September 2010. : abstracts. — Beregove, The Crimea, 2010. — P. 208–209.  
Участь у проведенні експерименту, обговоренні та інтерпретації результатів, виступ із стендовою доповіддю.
8. Зыман З. З. Получение нанокристаллического гидроксилпатита с использованием микроволнового облучения / З. З. Зыман, Д. В. Рохмистров, **А. В. Гончаренко** // Фізичні явища в твердих тілах : X Міжнародна наукова конференція, 6–9 грудня 2011 р. : тези доп. — Харків, 2011. — С. 94.  
Участь у проведенні експерименту, обговоренні та інтерпретації результатів, виступ перед учасниками конференції на пленарному засіданні секції.

9. Functionally graded ceramics of sodium-containing calcium phosphates / Z. Z. Zyman, M. Epple, **A. V. Goncharenko**, D. V. Rokhmistrov // *Physics and Chemistry of Nanostructures and Nanobiotechnology : 4<sup>th</sup> German-Ukrainian Symposium, 18–20 September 2012. : abstracts.* — Пменау, Germany, 2012. — P. 104.

Участь у проведенні експерименту, обговоренні та інтерпретації результатів, виступ перед учасниками конференції на пленарному засіданні секції.

10. Рохмістров Д. В. Компьютерная программа для расчета лауэграмм / Д. В. Рохмістров, **А. В. Гончаренко** // *Фундаментальна освіта XXI століття: наука, практика, методика : Міжнародна науково-практична конференція, 14–16 травня 2013 р. : тези доп.* — Харків, 2013. — С. 147–148.

Участь у проведенні експерименту, обговоренні та інтерпретації результатів.

11. Calcium Phosphates Synthesized by the Step-Crystallization Method From the Aqueous Solutions / D. V. Rokhmistrov, **A. V. Goncharenko**, Z. Z. Zyman, Y. A. Maklakov // *XIV international conference on physics and technology of thin films and nanosystems ICPTTFN-XIV, 20–25 May 2013. : abstracts.* — Ivano-Frankivsk, 2013. — P. 187.

Участь у проведенні експерименту, обговоренні та інтерпретації результатів.

12. **Goncharenko A. V.** Effect of Impurities on the Crystallization of Amorphous Calcium Phosphate with Different Ca/P Ratios / **A. V. Goncharenko**, D. V. Rokhmistrov, Z. Z. Zyman // *XIV international conference on physics and technology of thin films and nanosystems ICPTTFN-XIV, 20–25 May 2013. : abstracts.* — Ivano-Frankivsk, 2013. — P. 167.

Участь у проведенні експерименту, обговоренні та інтерпретації результаті, виступ із стендовою доповіддю.

13. **Goncharenko A. V.** Effect of impurities on thermal stability and phase composition of amorphous calcium phosphate / **A. V. Goncharenko**, D. V. Rokhmistrov, Z. Z. Zyman // Carbon Nanomaterials: Structure and Properties : 2nd Ukrainian-French School-Seminar, 16–20 September 2013. : abstracts. — Beregove, The Crimea, 2013. — P. 67.

Участь у проведенні експерименту, обговоренні та інтерпретації результатів, виступ перед учасниками конференції на пленарному засіданні секції.

14. **Goncharenko A. V.** Thermal behaviour of functionally graded sodium-containing calcium phosphates / **A. V. Goncharenko**, D. V. Rokhmistrov, Z. Z. Zyman // XXIII Conference on Biomaterials in Medicine and Veterinary Medicine, 10–13 October 2013. : abstracts. — Rytro, Poland, 2013. — P. 139.

Участь у проведенні експерименту, обговоренні та інтерпретації результатів.

15. Высокотемпературные фазовые превращения в системе гидроксилapatит–нитрат натрия / **А. В. Гончаренко**, Д. В. Рохмистров, Ан. Ю. Шмыкова, З. З. Зыман // Фізичні явища в твердих тілах : XI Міжнародна наукова конференція, 3–6 грудня, 2013 р. : тези доп. — Харків, 2013. — С. 168.

Участь у проведенні експерименту, обговоренні та інтерпретації результатів.

16. **Гончаренко А. В.** Структурные изменения в процессе кристаллизации гидроксилapatита / **А. В. Гончаренко**, Д. В. Рохмистров, З. З. Зыман // Фізичні явища в твердих тілах : XI Міжнародна наукова конференція, 3–6 грудня 2013 р. : тези доп. — Харків, 2013. — С. 169.

Участь у проведенні експерименту, обговоренні та інтерпретації результатів, виступ перед учасниками конференції на пленарному засіданні секції.

17. The Effect of Carbonate on the Crystallization, Phase Composition and Thermal Behavior of Amorphous Calcium Phosphate With Ca/P=1 / **A. V. Goncharenko**, D. V. Rokhmistrov, Z. Z. Zyman, M. Epple // XV International conference on physics and technology of thin films and nanosystems ICPTTFN-XV, 11–16 May 2015. : abstracts. — Ivano-Frankivsk, 2015. — P. 167.

Участь у проведенні експерименту, обговоренні та інтерпретації результатів.

18. Features of Structure and Phase Composition of Calcium Phosphates Synthesized From Eggshell / Z. Z. Zyman, D. V. Rokhmistrov, M. Yu. Lytkova, **A. V. Goncharenko** // XV International conference on physics and technology of thin films and nanosystems ICPTTFN-XV, 11–16 May 2015. : abstracts. — Ivano-Frankivsk, 2015. — P. 381.

Участь у проведенні експерименту, обговоренні та інтерпретації результатів.

19. Crystallization and Thermal Evolution of Pyrophosphate Polymorphs and Prospective Biomaterials with a Metastable  $\alpha'$ -Calcium Pyrophosphate from Amorphous Calcium Phosphates with an Initial Ca/P Ratio of 1:1 / Z. Z. Zyman, M. Epple, **A. V. Goncharenko**, D. V. Rokhmistrov // 27<sup>th</sup> European Conference on Biomaterials, 30 August–3 September 2015. : abstracts. — Krakow, Poland, 2015. — P. 243.

Участь у проведенні експерименту, обговоренні та інтерпретації результатів.

20. Thermal Crystallization and Phase Evolution in the Amorphous Calcium Phosphate Powders with a Ca/P Ratio of 1:1 / **A. V. Goncharenko**, M. Epple, Z. Z. Zyman, D. V. Rokhmistrov // 27<sup>th</sup> European Conference on Biomaterials, 30 August–3 September 2015. : abstracts. — Krakow, Poland, 2015. — P. 290.

Участь у проведенні експерименту, обговоренні та інтерпретації результатів, виступ із стендовою доповіддю.

21. Study on short-range order in amorphous calcium phosphates by the method of radial distribution function of atoms / D. V. Rokhmistrov, **A. V. Goncharenko**, T. A. Zaitseva, Z. Z. Zyman // Ukrainian-German Symposium on Physics and Chemistry of Nanostructures and on Nanobiotechnology, 21–25 September 2015. : abstracts. — Kyiv, 2015. — P. 79.

Участь у проведенні експерименту, обговоренні та інтерпретації результатів.

22. **Goncharenko A. V.** Peculiarities in thermal evolution of precipitated amorphous calcium phosphates with an initial Ca/P ratio of 1:1 / **A. V. Goncharenko**, D. V. Rokhmistrov, Z. Z. Zyman // Ukrainian-German Symposium on Physics and Chemistry of Nanostructures and on Nanobiotechnology, 21–25 September 2015. : abstracts. — Kyiv, 2015. — P. 238.

Участь у проведенні експерименту, обговоренні та інтерпретації результатів, виступ перед учасниками конференції на пленарному засіданні секції.

23. Изучение фазового состава фосфатов кальция, синтезированных из яичной скорлупы / З. З. Зыман, Д. В. Рохмистров, М. Ю. Лыткова, **А. В. Гончаренко** // Фізичні явища в твердих тілах : XII Міжнародна наукова конференція, 1–4 грудня 2015 р. : тези доп. — Харків, 2015. — С. 78.

Участь у проведенні експерименту, обговоренні та інтерпретації результатів.

24. Влияние карбонизации исходных растворов на кристаллизацию и фазовый состав аморфного фосфата кальция с заданным соотношением  $\text{Ca/P} = 1$  / С. И. Новиков, **А. В. Гончаренко**, З. З. Зыман, Д. В. Рохмистров // Фізичні явища в твердих тілах : XII Міжнародна наукова конференція, 1–4 грудня 2015 р. : тези доп. — Харків, 2015. — С. 77.



Участь у проведенні експерименту, обговоренні та інтерпретації результатів.

25. Nano-sized  $\beta$ -calcium pyrophosphate powders with metastable calcium phosphate phases / Z. Z. Zyman, M. Epple, **A. V. Goncharenko**, D. V. Rokhmistrov, O. Prymak, K. Loza // 28<sup>th</sup> Annual Conference of the European Society for Biomaterials, 4–8 September 2017. : abstracts. — Athens, Greece 2017. — P. 328.

Участь у проведенні експерименту, обговоренні та інтерпретації результатів.

26. Calcium pyrophosphate powders with metastable phases from amorphous calcium phosphate / **A. V. Goncharenko**, M. Epple, Z. Z. Zyman, D. V. Rokhmistrov, O. Prymak, K. Loza // 28<sup>th</sup> Annual Conference of the European Society for Biomaterials, 4–8 September 2017. : abstracts. — Athens, Greece, 2017. — P. 639.

Участь у проведенні експерименту, обговоренні та інтерпретації результатів, виступ із стендовою доповіддю.

## ДОДАТОК Б



МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ  
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
ім. В.Н. КАРАЗІНА

61077, м. Харків, пл. Свободи, 4  
тел. (057-2) 707-52-55, 707-51-10, 707-53-20

---

28.01.2021 № 1201/644

на № \_\_\_\_\_ від \_\_\_\_\_ р.

**Довідка**

про впровадження в навчальний процес результатів дисертаційної роботи Гончаренка А. В. «Кристалізація та структурні перетворення у фосфатах кальцію з метастабільними та іонозаміщеними фазами».

Засвідчуємо, що наукові та практичні результати, які отримані А.В. Гончаренком у ході дослідження механізмів та характеристик кристалізації фосфатів кальцію з  $1.0 \leq \text{Ca/P} < 1.67$ , а також фазового переходу  $\alpha'$ -ПФК  $\rightarrow$   $\beta$ -ПФК і росту зерен у цих фазах, викладені в його кандидатській дисертації на тему «Кристалізація та структурні перетворення у фосфатах кальцію з метастабільними та іонозаміщеними фазами», впроваджено в навчальний процес і використано у формі нових розділів та параграфів у лекційному курсі з дисципліни «Кристалізація кальцій-фосфатних матеріалів», яка читається на кафедрі фізики твердого тіла фізичного

факультету бакалаврам, що навчаються за освітньо-професійною програмою «Фізика» за спеціальністю 104 Фізика та астрономія.

Декан фізичного факультету

Руслан ВОВК

Голова методичної комісії  
фізичного факультету

Микола МАКАРОВСЬКИЙ

