

УДК 546.05

DOI: 10.15372/ChUR2024591

EDN: YVOIMD

Механохимия гидроксиапатита и его замещенных форм

Н. В. БУЛИНА, М. В. ЧАЙКИНА

*Институт химии твердого тела и механохимии СО РАН,
Новосибирск, Россия**E-mail: bulina@solid.nsc.ru*

(Поступила 30.04.2024; после доработки 04.06.2024; принята к печати 30.08.2024)

Аннотация

Данная обзорная работа посвящена достижениям в области механохимии гидроксиапатита. Рассматриваются особенности механохимического способа получения данного минерала, реакции, происходящие в реакционной камере, параметры, влияющие на эффективность процесса, перечисляются достоинства метода. Показано, что в высокоэнергетических планетарных мельницах, с большим числом оборотов барабана, можно осуществлять быстрый механохимический синтез не только стехиометрического гидроксиапатита, но и разнообразных вариантов замещений в его структуре в широком интервале концентраций.

Ключевые слова: гидроксиапатит, замещение, методы синтеза, механохимия, планетарная мельница

Оглавление

Гидроксиапатит и его замещенные формы	583
Механохимический синтез стехиометрического гидроксиапатита	585
Механохимический синтез стехиометрического гидроксиапатита в высокоэнергетических планетарных мельницах.	586
Механохимический синтез замещенного гидроксиапатита.	590
Заклучение	595
Список литературы.	596

ГИДРОКСИАПАТИТ И ЕГО ЗАМЕЩЕННЫЕ ФОРМЫ

Гидроксиапатит (ГА) – $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3(\text{OH})$ – минерал природного происхождения (рис. 1), который является представителем широкой группы апатита с общей химической формулой $\text{A}_5[\text{XO}_4]_3\text{Z}$ и единой гексагональной пространственной группой $R\bar{6}_3/m$ [1].

Гидроксиапатит встречается в континентальных и морских фосфорных рудах геологического или биогенного происхождения, как правило, в виде поликристаллических включений. Монокристаллы ГА (рис. 1, а) – достаточно редкое явление [1–3]. Гидроксиапатит является основной минеральной компоненты костной и зубной

ткани человека и позвоночных животных [4]. Костная ткань человека на 50–60 мас. % состоит из биогенного ГА, модифицированного различными добавками – ионами-заместителями. Нанокристаллы ГА, внедренные в плотный коллагеновый матрикс особым образом, обеспечивают прочность костному скелету. На протяжении всей жизни человека его костная ткань подвергается медленному процессу ремоделирования (в год заменяется ~5 % всей массы скелета). Вследствие непрерывного процесса резорбции с последующим восстановлением образующихся пустот состав минеральной компоненты кости (биогенного ГА) с возрастом человека меняется из-за влияния как внутренних (физиология, за-



Рис. 1. Природный кристалл ГА [3] (а), порошок синтетического ГА (б) и элементарная ячейка ГА (в). Здесь и далее в рис. 2–9: ГА – гидроксиапатит.

болевания), так и внешних (условия жизни, питание) факторов. Выявляют ГА также в виде нежелательных кальциевых отложений, таких как мочевого камня, зубной камень, отложения в менисках, сосудах и на искусственных клапанах сердца [4]. Исследованием возможности подавления патологической кальцификации активно занимается молекулярная медицина.

Основная область применения синтетического ГА (см. рис. 1, б) определяется его присутствием в наших костных тканях, позволяющих нам жить активной жизнью. Синтетический ГА характеризуется как нетоксичный, биосовместимый и остеокондуктивный материал, обладающий способностью стимулировать новообразование нативной костной ткани и поэтому широко используемый в инженерии костных материалов, включая костные цементы, плотные керамические имплантаты и устойчивые биоактивные покрытия на металлических имплантатах [5, 6]. В то же время способность нанокристаллического ГА растворяться в физиологической среде организма дает возможность использовать его не только как стабильный биоинертный материал, но и как биорезорбируемый [7]. При имплантации мелкодисперсного порошка, пористых гранул или пористого 3D-изделия происходит медленная биорезорбция материала, который постепенно растворяясь, в то же время является источником минеральной компоненты, необходимой для строительства полноценной костной ткани в области костного дефекта. Кроме того, синтетический ГА может использоваться как носитель для контролируемой адресной доставки лекарств и контрастирующего агента для гипертермии раковых опухолей [8, 9], для уменьшения чувствительности зубов и восстановления эмали [8]. Кроме медицинского применения ГА известно применение его каталитических и сорбционных способностей [10, 11], огнеупорных

и электроизоляционных свойств [12]. Высокая термическая стабильность ГА и огнестойкость позволяют использовать его для изготовления сепараторов электрохимических ячеек [12].

В научной литературе химическая формула ГА часто записывается как $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$, так как элементарная кристаллическая ячейка ГА (см. рис. 1, в) состоит из двух формульных единиц. Ячейка содержит 10 катионов кальция, расположенных в двух неэквивалентных позициях: 4 – в позициях Ca1, каждый из которых окружен девятью атомами кислорода от анионных (PO_4) -групп и 6 – в позициях Ca2, каждый из которых окружен шестью атомами кислорода от (PO_4) -группы и одним – от гидроксильной группы [13]. Объемы координационных полиэдров катионов Ca1 и Ca2 составляют 31.84 и 21.54 \AA^3 соответственно. Среднее расстояние Ca–O в полиэдрах Ca1 и Ca2 – 2.55 и 2.45 \AA соответственно. Катионы Ca2 образуют на оси с гексагональный канал, заполненный ионами OH^- (см. рис. 1, в).

В отличие от других фосфатов кальция, структура ГА позволяет осуществлять широкий спектр изовалентных и гетеровалентных замещений, с заменой как катионов, так и анионных групп. Возможно как одинарное, так и мультизамещение с образованием ряда твердых растворов, где пределом является соединение с полным или частичным замещением [14]. В отличие от металлических систем, плотность атомов в решетке ГА значительно ниже, поэтому замещение возможно в широком диапазоне концентраций и размеров химических элементов, значительно отличающихся электрохимическим потенциалом. Последние десятилетия активно исследуются различные варианты замещений в структуре синтетического ГА [15–19], так как введение даже следовых концентраций ионов-заместителей может значительно изменить его физические, химические, механические и биологические свойства (рис. 2).

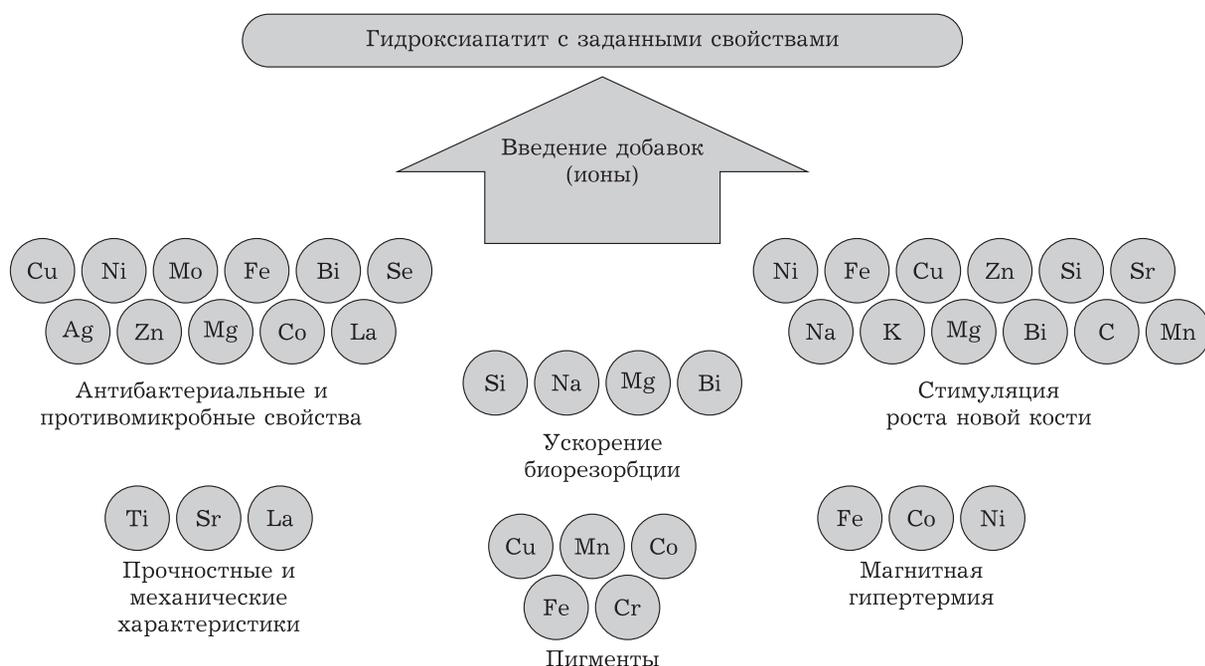


Рис. 2. Варианты возможных ионов-заместителей для структуры ГА с указанием приобретаемых свойств.

Большую роль при гетеровалентном замещении в ГА играет гидроксильная группа, которая берет на себя необходимость компенсации заряда. При дефиците положительного заряда вместо OH-группы возникает вакансия, при избытке – она замещается анионом O^{2-} . Таким образом можно скомпенсировать как избыточный положительный заряд, так и отрицательный. Однако концентрация OH-групп в гидроксильном канале ГА невелика (всего две группы на элементарную ячейку ГА), поэтому гетеровалентное замещение, как правило, ограничено степенью замещения ($x = 1$), что для получения требуемых биологических свойств даже избыточно [16]. При осуществлении двойного гетеровалентного замещения, с заменой одновременно катиона и анионной группы, можно подобрать заместители таким образом, что избыточные заряды скомпенсируют друг друга и ограничение по максимальной степени замещения будет снято.

На данный момент обнаружены следующие возможные заместители для катионов и анионных групп ГА [14, 16]:

1) для катиона кальция: Li^+ , Na^+ , K^+ , Ag^+ , Mg^{2+} , Al^{2+} , Mn^{2+} , Fe^{2+} , Co^{2+} , Ni^{2+} , Cu^{2+} , Zn^{2+} , Sr^{2+} , Cd^{2+} , Ba^{2+} , Pb^{2+} , Bi^{2+} , Sn^{2+} , Eu^{2+} , Cr^{3+} , Fe^{3+} , Ne^{3+} , Gd^{3+} , La^{3+} , Ce^{3+} , Sm^{3+} , Eu^{3+} , Y^{3+} , Zr^{4+} , Ti^{4+} , Th^{4+} , U^{4+} , U^{6+} и \square , где \square – вакансия;

2) для фосфатной группы: HPO_4^{2-} , CO_3^{2-} , SO_4^{2-} , CrO_4^{2-} , SeO_4^{2-} , BO_3^{3-} , AsO_4^{3-} , SiO_4^{3-} , VO_4^{3-} , CrO_4^{3-} , MnO_4^{3-} , ReO_5^{4-} , GeO_4^{4-} и BO_4^{5-} ;

3) для гидроксильной группы: F^- , Cl^- , Br^- , I^- , O^{2-} , O_2^{2-} , S^{2-} , BO_2^{2-} , CO_3^{2-} , NO^{2-} , NO_2^{2-} , O^{3-} и \square .

МЕХАНОХИМИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ СТЕХИОМЕТРИЧЕСКОГО ГИДРОКСИАПАТИТА

Для синтеза ГА используют разнообразные твердофазные, жидкофазные и комбинированные методы [20, 21]. Наиболее часто в литературе упоминаются методы: осаждение из растворов, золь-гель, гидротермальный, керамический и механохимический. При соблюдении определенных условий эти способы синтеза, как правило, позволяют получить однофазный материал в количествах, достаточных для дальнейшего применения. Известны работы, где ГА получают гидролизом, пиролизом, сжиганием, эмульсионным методом [20]. Для синтеза ГА можно использовать как химические реагенты, так и природные материалы, например, кости крупного рогатого скота [22].

Отличительной особенностью твердофазного механохимического метода приготовления считается прохождение синтеза через этап механического разрушения кристаллической структуры исходных реагентов [23, 24]. Это достаточно простой одностадийный процесс без участия растворителей, не требующий дальнейшей дополнительной обработки полученного порошкового материала, а также утилизации побочных продуктов реакции. Суть метода заключается в

обработке смеси исходных реагентов в шаровой мельнице путем непрерывного вращения совместно с мелющими телами (шарами) в течение определенного времени. Твердофазная химическая реакция инициируется локально за счет пластической деформации и точечного выделения энергии при ударе и трении шаров. Благодаря интенсивному вращению происходит непрерывное перемешивание с постоянным обновлением реагирующих поверхностей, что способствует хорошей конверсии. Механохимическим способом можно инициировать химическую реакцию между твердыми реагентами, реакция между которыми невозможна при комнатной температуре. При механохимической обработке в планетарной мельнице за доли секунды на площади микронного размера в определенных мельницах возможен подъем температуры до 800 °С [24–26].

На начальной стадии обработки исходной смеси реагентов происходит интенсивное измельчение и механоактивация, сопровождающиеся увеличением удельной поверхности и формированием различного рода дефектов на поверхности частиц, что повышает их реакционную способность [23, 27]. Повышается средняя температура реакционной среды [25, 26] и запускается фаза химического взаимодействия компонентов смеси с формированием новой структуры заданной стехиометрии. Длительность обработки реакционной смеси зависит, в первую очередь, от кинетической энергии шаров. На эту величину оказывают влияние тип используемой мельницы, ее конструкция и скорость вращения барабана с реагентами. Чем больше запасенная кинетическая энергия шаров, тем меньше время требуется для обработки смеси реагентов. Так, в шейкерной мельнице Spex 8000 (США) при колебательном движении шаров ~1000 циклов/мин для получения порошка ГА исходную смесь требуется обрабатывать 20–30 ч [28, 29]. В планетарной мельнице Fritsch Pulverisette 6 (Германия) при 370 об/мин, длительность синтеза ГА может достигать 60 ч [30, 31], тогда как в планетарных мельницах АГО-2 и АГО-3 (Россия) при 1800 и 1200 об/мин соответственно достаточно 20 мин обработки [32]. В меньшей степени на длительность механохимического синтеза оказывают влияние материал используемых шаров, их размер, количество, соотношение массы шаров и массы порошка, а также скорость охлаждения мельницы [33, 34].

Стоит отметить, что если кинетическая энергия шаров используемой шаровой мельницы не-

достаточна для перехода во вторую фазу, то значительное увеличение длительности процесса обработки исходной смеси не даст желаемого эффекта – синтеза нового соединения, поскольку непрерывно выделяемая энергия рассеивается в виде тепла и с течением времени мельница выходит на свой энергетический максимум. При механохимическом синтезе структурные и химические превращения твердых тел происходят только тогда, когда приложенное напряжение превышает теоретический предел прочности исходных реагентов [35].

Процесс механохимического синтеза ГА имеет предел, который определяется опять же локально выделяемой энергией. Для каждой мельницы характерен свой предельный размер образующихся кристаллитов ГА, который не меняется при дальнейшем увеличении времени обработки порошка в тех же условиях [36, 37].

Известны работы, где механохимический синтез ГА проводится с использованием жидкой фазы. Так, в [38] авторы сравнивают результаты механохимического “сухого” и “мокрого” процессов синтеза в планетарной шаровой мельнице, добавляя к исходной порошковой смеси $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ и CaO разное количество воды. Данное исследование показало преимущество “сухого” варианта, при котором быстрее протекает синтез, значительно меньше намола от мелющих тел и нет необходимости в фильтрации и сушке синтезированного вещества. В случае механохимического синтеза в жидкой среде эффективность химического взаимодействия между компонентами смеси значительно снижается из-за отсутствия хорошего контакта между частицами [23].

Некоторые авторы [38–40] называют механохимическим способом двухстадийный процесс синтеза, включающий в себя процедуру обработки исходной смеси реагентов в шаровой мельнице и прокалку полученного порошка при высокой температуре. Данный способ получения не может называться механохимическим, так как формирование структуры ГА происходит при термообработке, а в мельнице порошок только гомогенизируется и активируется. Такой способ синтеза корректнее называть керамическим с применением механоактивации.

МЕХАНОХИМИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ СТЕХИОМЕТРИЧЕСКОГО ГИДРОКСИАПАТИТА В ВЫСОКОЭНЕРГЕТИЧЕСКИХ ПЛАНЕТАРНЫХ МЕЛЬНИЦАХ

Высокая скорость синтеза ГА в планетарных шаровых мельницах обеспечивается центробеж-

ТАБЛИЦА 1

Реакции механохимического синтеза гидроксипатита (ГА) из различных смесей реагентов с указанием стандартной энергии Гиббса ($\Delta_r G$) этих реакций

Номер реакции	Реакции механохимического синтеза ГА	$\Delta_r G$, кДж/моль
1	$3(\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}) + 7\text{CaO} \rightarrow \text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2 + 8\text{H}_2\text{O}$	-1164.59
2	$3(\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}) + 7\text{Ca}(\text{OH})_2 \rightarrow \text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2 + 15\text{H}_2\text{O}$	-765.96
3	$6(\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}) + 4\text{CaO} \rightarrow \text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2 + 14\text{H}_2\text{O}$	-690.28
4	$6(\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}) + 4\text{Ca}(\text{OH})_2 \rightarrow \text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2 + 18\text{H}_2\text{O}$	-462.60
5	$6\text{CaHPO}_4 + 4\text{CaO} \rightarrow \text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2 + 2\text{H}_2\text{O}$	-670.06
6	$6\text{CaHPO}_4 + 4\text{Ca}(\text{OH})_2 \rightarrow \text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2 + 6\text{H}_2\text{O}$	-442.38
7	$3\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2 + \text{CaO} + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$	-166.17
8	$3\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2 + \text{Ca}(\text{OH})_2 \rightarrow \text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$	-109.23
9	$3\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7 + 4\text{CaO} + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$	-631.24
10	$3\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7 + 4\text{Ca}(\text{OH})_2 \rightarrow \text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2 + 3\text{H}_2\text{O}$	-403.57

ными силами, возникающими при вращении каждого барабана вокруг своей оси и их общей планетарной оси вращения. Эти центробежные силы в несколько десятков раз превышают силу тяжести, обеспечивая таким образом энергию этих мельниц на 2–3 порядка выше, чем у обычных шаровых мельниц [23]. В Институте химии твердого тела и механохимии СО РАН для механохимического синтеза апатитов используются высокоэнергетические планетарные шаровые мельницы собственного производства: АГО-2 с массой загрузки порошка 20 г [41] и АГО-3 с массой загрузки 600 г [42] при скорости вращения барабанов 1800 и 1200 об/мин соответственно (центростремительное ускорение $\sim 40g$).

В разработанной методике механохимического синтеза ГА используется принцип реакции нейтрализации между кислой солью и основанием (основным оксидом) с формированием основной соли (ГА) и некоторого количества молекул воды (табл. 1) при совместной обработке реагентов в планетарной шаровой мельнице. Реакция протекает между твердыми фазами подобно кислотно-основным взаимодействиям в жидких фазах. Такой процесс назван “мягкой” механохимией [23, 32]. В качестве исходных реагентов применяются смеси, которые при перемешивании в ступке не реагируют, однако при подведении энергии механохимическим способом происходит формирование структуры ГА. Температура шаров в используемых мельницах в рабочем режиме может достигать 800 °С [23, 25, 26], следовательно, в точке непосредственного соприкосновения шара с поверхностью барабана или соседнего шара температура значительно выше. При этом в момент удара в точке контакта шара наблюдается импульсное локаль-

ное сжатие объема с последующим разрежением. Выделение воды как продукта реакции и локальный нагрев с повышением давления создают при механохимическом синтезе условия, аналогичные гидротермальному синтезу [23, 43].

При рассмотрении реакций механохимического синтеза ГА с использованием различных оксидов, гидроксидов и фосфатов кальция (см. табл. 1) было показано, что на ход реакции механохимического синтеза оказывают влияние как термодинамические, так и кинетические факторы [32]. В данном режиме механохимической обработки термодинамические свойства смеси исходных реагентов проявляются на начальном этапе взаимодействия реагентов. В наиболее энергетически выгодных реакциях зародышеобразование апатита начинается быстрее и активнее (рис. 3), однако реакции с гидроксидами протекают более эффективно, хотя они менее выгодны по сравнению с реакциями, где участвуют оксиды (см. табл. 1). Вероятно, дополнительное количество молекул воды, выделяемое в межчастичное пространство в случае использования гидроксидов, увеличивает молекулярный слой воды на поверхности частиц и повышает связь между соседними частицами за счет водородных и донорно-акцепторных связей молекул воды с поверхностными атомами и группами твердой фазы [23]. Однако избыточное количество молекул воды оказывает негативное действие. Выделение большого количества воды (кристаллизационная вода в реакциях 1–4, см. табл. 1) на промежуточном этапе синтеза (~ 5 мин обработки смеси) приводит к сильной агрегации и консолидации порошка, что сопровождается налипанием значительной его части к стенкам барабана, и синтез ГА затормаживается не-

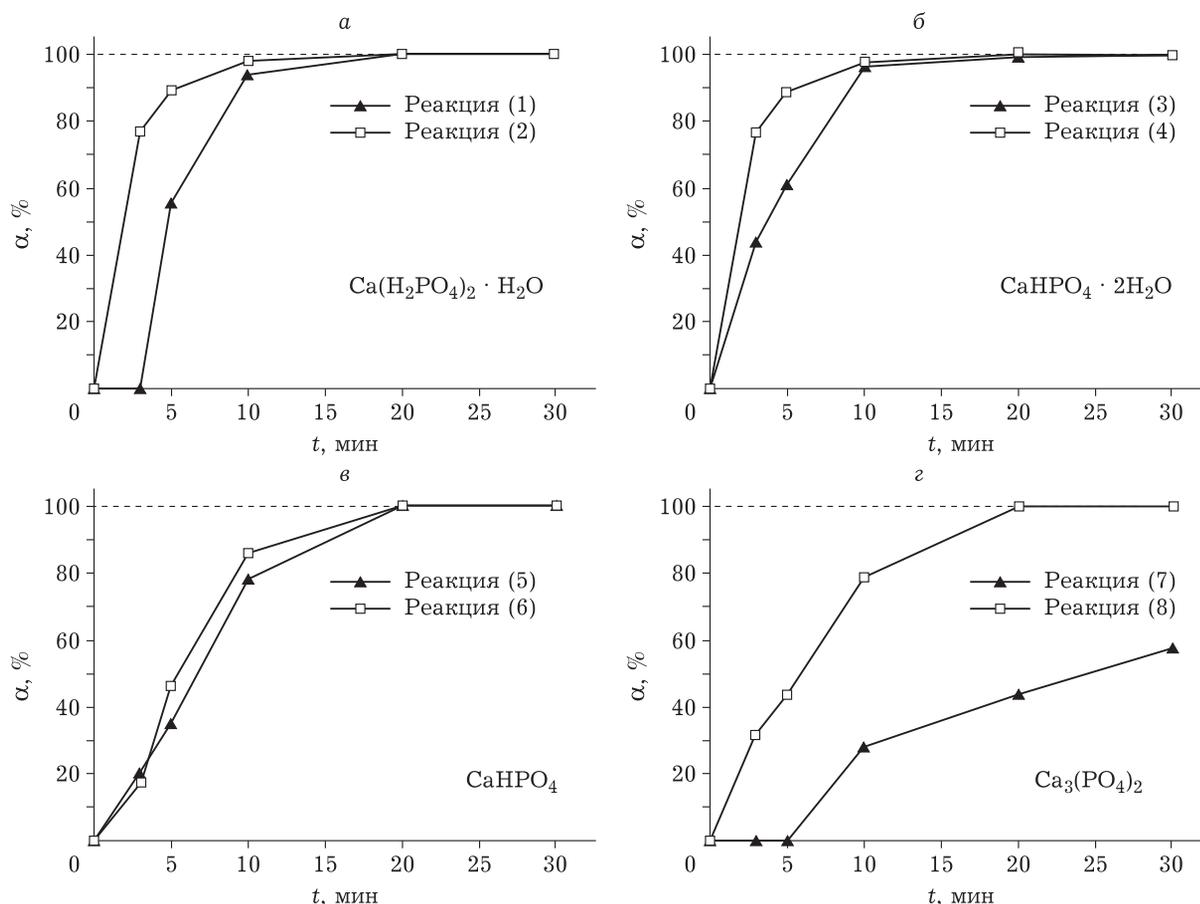


Рис. 3. Степень превращения ГА (α) при различной длительности процесса синтеза из смеси CaO или Ca(OH)₂ с Ca(H₂PO₄)₂ · H₂O (а), CaHPO₄ · 2H₂O (б), CaHPO₄ (в) или Ca₃(PO₄)₂ (г).

смотря на его активное начало. Отсутствие возможности эффективного обновления зоны контакта непрореагировавших компонентов путем их перемешивания приводит к тому, что полная конверсия исходных реагентов в целевой продукт наблюдается при временах, характерных для менее выгодных реакций, но с хорошей сыпучестью смеси (см. рис. 3).

В [32] сделан вывод о том, что в планетарной шаровой мельнице с центростремительным ускорением ~40g технологически синтез ГА лучше всего идет из смеси CaHPO₄ с CaO или Ca(OH)₂ (реакции 5 и 6, см. табл. 1). За 20 мин обработки исходной смеси реагентов в планетарной мельнице АГО-3 можно получить монофазный сыпучий порошок ГА с широким диапазоном размеров частиц (рис. 4), удельной поверхностью 40–50 м²/г, средним размером кристаллитов ~25 нм и параметрами решетки $a = 9.43 \text{ \AA}$ и $c = 6.89 \text{ \AA}$.

При исследовании процесса образования структуры ГА в планетарной шаровой мельнице по реакции 5 [36] было установлено, что в первые

минуты синтеза формируется дефицитный по кальцию апатит с Ca/P < 1.67, что совпадает с выводами, сделанными авторами работы [44]. При дальнейшей механической обработке происходит постепенное внедрение недостающих катионов, что отражается на изменении параметров решетки ГА. Только после стабилизации параметров синтез ГА можно считать завершенным. Стоит отметить, что при механохимическом синтезе ГА в данных условиях не наблюдается явно выраженного этапа аморфизации исходных реагентов [36]. Синтезированный ГА не переходит в аморфное состояние даже при значительном увеличении длительности его обработки в тех же условиях, в которых он был сформирован [36]. Это связано с тем, что далее идет механоактивация ГА, при которой протекают два конкурирующих процесса – образование дефектов под действием ударно-сдвиговой нагрузки и их релаксация в результате выделившейся энергии.

Стоит отметить, что механохимический синтез ГА в высокоэнергетических планетарных

шаровых мельницах с центростремительным ускорением $\sim 40g$ возможен только при использовании металлических барабанов и металлических мелющих тел. В таких условиях происходит измельчение не только реакционной смеси, но и истирание металла реакционной зоны, поэтому даже при использовании процедуры футеровки в продуктах синтеза неизбежно присутствует натир мелющего оборудования. Концентрация железа в продуктах синтеза при использовании барабанов из закаленной нержавеющей стали и шаров из конструкционной подшипниковой стали, футерованных исходной реакционной смесью, составляет тысячные доли мас. % [32]. Для ГА, имеющего перспективу применения в костной пластике, наличие такой низкой концентрации железа является плюсом, поскольку малые концентрации железа увеличивают пролиферацию костных клеток и способствуют формированию новой костной ткани [16].

Одним из важных достоинств механохимического метода синтеза является сохранение требуемого молярного соотношения Ca/P, которое для ГА имеет весьма важное значение, так как от него зависят структура и свойства полученного вещества. Для синтеза стехиометрического ГА соотношение Ca/P должно быть строго равно 1.67. В случае отклонения наблюдается недостаток или избыток катионов кальция, в результате чего формируется так называемый “кальций-дефицитный” или “кальций-обогащенный” ГА [43], который имеет ту же структуру, что и стехиометрический ГА, но обладает значительно более низкой термической стабильностью (стехиометрический ГА устойчив до $1300\text{ }^\circ\text{C}$ [45]). Такие апатиты однофазны непосредственно после синтеза (при любом способе получения), но содержат примесные фазы после прокаливания (рис. 5). Их разложение происходит при температуре $400\text{--}700\text{ }^\circ\text{C}$ (рис. 6). Прогрев при меньших температурах сопровождается выделением сорбированной (до $200\text{ }^\circ\text{C}$) и структурной воды ($200\text{--}400\text{ }^\circ\text{C}$) и не приводит к каким-либо фазовым превращениям. При механохимическом способе синтеза соотношение Ca/P в ГА зависит только от соответствующего количества компонентов в исходной реакционной смеси, что позволяет синтезировать однофазный ГА с любым соотношением Ca/P, находящимся в интервале $1.5\text{--}1.9$, с высокой воспроизводимостью [43].

Механохимически синтезированный ГА не токсичен, биосовместим [46, 47], устойчив до температуры $1300\text{ }^\circ\text{C}$ [45], поэтому может сразу, без применения каких-либо дополнительных про-

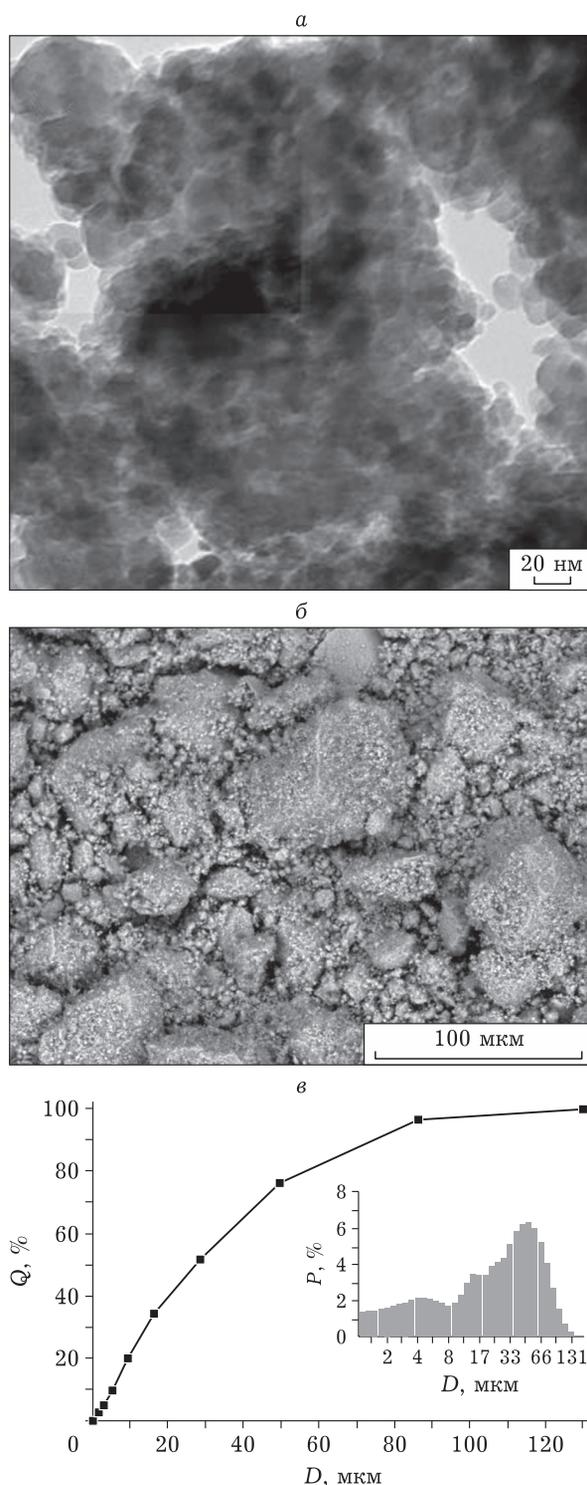


Рис. 4. Порошок ГА, полученный в планетарной шаровой мельнице АГО-3: (а) – ПЭМ-изображение; (б) – СЭМ-изображение; (в) – распределение частиц по размерам, где Q – кумулятивный вклад частиц. На врезке: P – доля частиц данного размера по отношению к общему объему, занимаемому частицами, D – диаметр частиц.

цедур, использоваться для получения биоактивных покрытий на металлических имплантатах методом микродугового оксидирования [37],

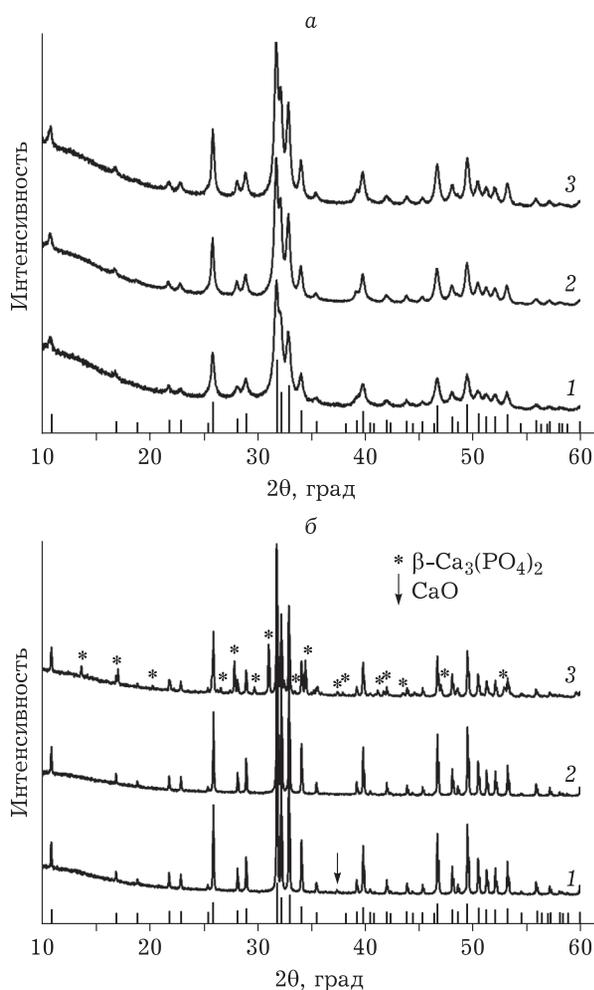


Рис. 5. Дифрактограммы механохимически синтезированных порошков ГА с соотношением Са/Р, равным 1.7 (1), 1.667 (2), и 1.6 (3) непосредственно после механохимического синтеза (а) и после прокаливания при 1000 °С (б). Штрих-спектр соответствует рефлексам фазы ГА согласно карточке № 40-11-9308 порошковой базы данных ICDD PDF.

для изготовления стоматологического цемента [48] и в качестве биоактивной добавки в средства для восстановления эмали зубов [49]. После выделения фракции 64–100 мкм порошок может применяться для получения апатитовых покрытий на металлических имплантатах методом детонационного напыления [50]. Путем дополнительной механической обработки механохимически синтезированного порошка ГА в бисерной мельнице с шарами определенного размера [51] можно изготовить устойчивую суспензию ГА с размером частиц ~1 мкм (рис. 7), пригодную для производства реминерализующих гелей и зубных паст, а также для изготовления цементов, используемых в восстановительной костно-реконструктивной хирургии. При обработке исходного механохимически синтезированного порошка ГА

рядом таких простых процедур, как обжиг и рассев, можно получить сыпучий порошок (рис. 8), обладающий повышенной текучестью [52]. Такой порошок может использоваться в качестве исходного сырья при изготовлении покрытий и трехмерных изделий из ГА методами, в которых могут применяться только сыпучие порошки определенного размерного диапазона (3D-печать, детонационное напыление и др.).

МЕХАНОХИМИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ ЗАМЕЩЕННОГО ГИДРОКСИАПАТИТА

Механохимический способ синтеза позволяет получать различные варианты как одинарного, так и мультизамещения в структуре ГА (табл. 2). Одно из важных достоинств данного метода – это возможность точного задания требуемой концентрации заместителя, что весьма важно для медицины, поскольку многие элементы, придающие материалу полезные свойства при низкой дозировке, могут оказаться токсичными при больших концентрациях [16]. В связи с тем, что в данном способе синтеза нет побочных продуктов, все реагенты, внесенные в реакционный объем (барaban), остаются в нем до окончания процесса синтеза, а значит, концентрация иона-заместителя остается неизменной.

В табл. 2 приведен перечень замещенных ГА, синтезированных на сегодняшний день механохимическим способом в различных мельницах при обработке смеси исходных реагентов в порошковой форме. Видно, что наибольшее число вариантов замещения получено в планетарных мельницах с большим числом оборотов. В этом случае длительность синтеза составляла менее часа, тогда как в низкоскоростных мельницах – от единиц до десятков часов. Можно полагать, что процесс синтеза замещенных апатитов затруднителен в низкоэнергетических мельницах. Ионы-заместители являются точечными дефектами, осложняющими формирование кристаллической решетки, поэтому при большой концентрации некоторых заместителей требуется увеличивать продолжительность процесса обработки смеси исходных реагентов вдвое [36].

В качестве носителей катиона-заместителя при механохимическом способе можно использовать оксиды, гидроксиды и фосфаты [59, 64]. В случае замещения анионных групп в реакционную среду вводят соответствующие оксиды [79, 80], фториды [70, 72–74], хлориды [75, 76] или карбонаты [53, 77, 78]. Необходимо учиты-

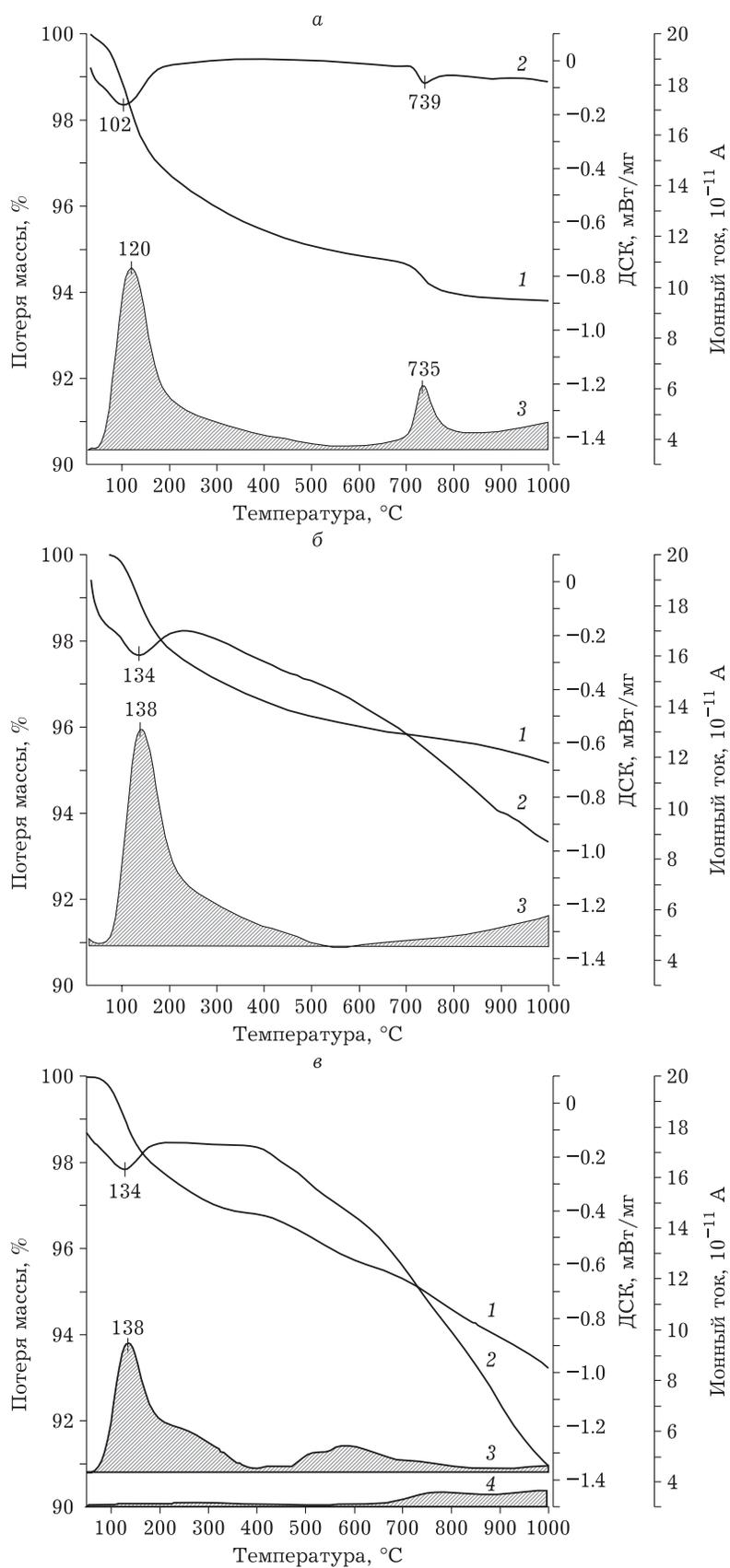


Рис. 6. Синхронный термический анализ образцов ГА с соотношением Са/Р, равным 1.5 (*a*), 1.67 (*б*), и 1.9 (*в*): 1 – потеря массы; 2 – ДСК (кривая дифференциальной сканирующей калориметрии); 3 – выделение H₂O; 4 – выделение CO₂.

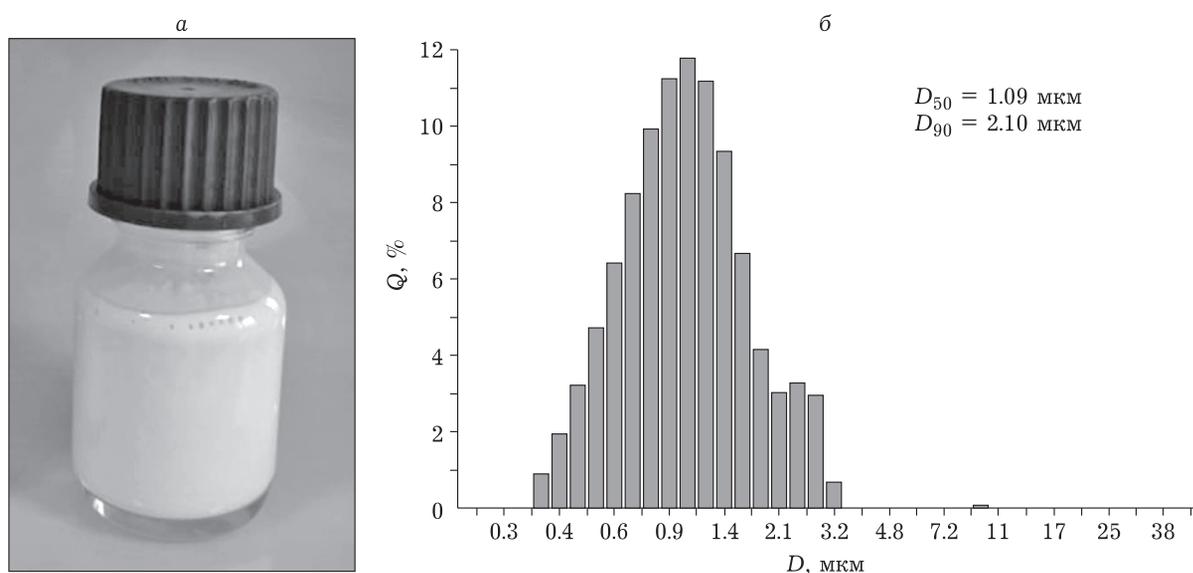


Рис. 7. Водная 30%-ная суспензия ГА (а) и распределение частиц по размерам в ней (б), где Q – кумулятивный вклад частиц, D – размер частиц, D_{50} и D_{90} – размер частиц, при котором значение Q равно 50 и 90 % соответственно.

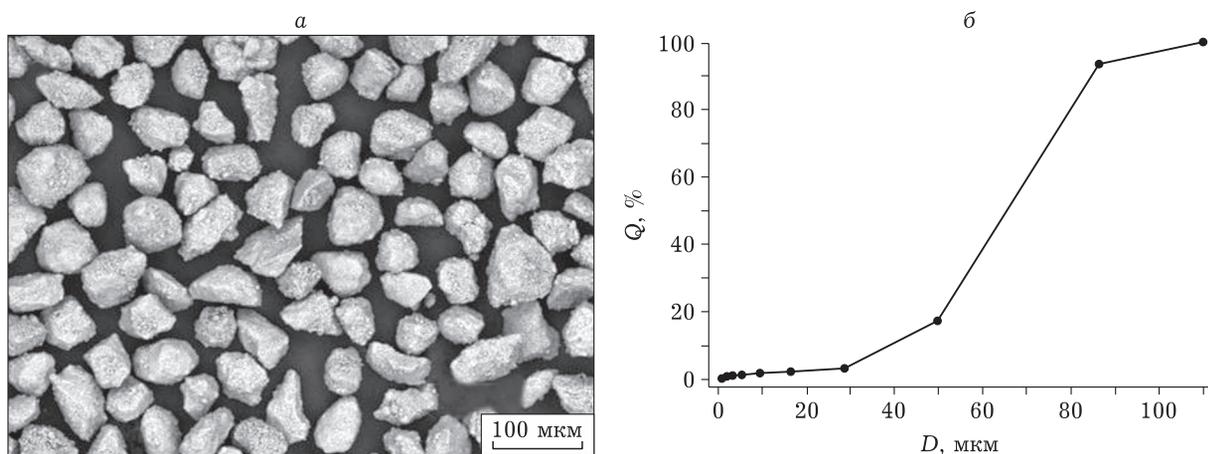


Рис. 8. СЭМ-изображение порошка ГА, обладающего текучестью 55 с/50 г (а), и распределение частиц по размерам в нем (б), где Q – кумулятивный вклад частиц, D – диаметр частиц.

вать, что компоненты исходной смеси для синтеза должны иметь сравнимую твердость, в противном случае они будут измельчаться (обновлять реакционную поверхность) с разной скоростью, в результате чего более твердый реагент не успеет прореагировать полностью и останется в виде примеси [59]. Стоит также учитывать тот факт, что любые побочные продукты реакции могут захватываться формирующейся кристаллической решеткой апатита, поэтому желательно их отсутствие. Так, для механохимического синтеза замещенных ГА некоторые исследователи используют нитраты [57] или аммониевые соединения [55, 60], предполагая в процессе механохимического синтеза соответствующее

выделение примесной фазы диоксида азота или гидроксида аммония. В данном случае необходимо учитывать, что (NO_3) - и (NH_4) -группы могут частично захватываться решеткой ГА, поэтому для их удаления полученный порошок ГА следует дополнительно обрабатывать.

Введение каких-либо ионов-заместителей вносит изменение в структурные характеристики материала, поэтому обязательный контроль осуществляется методами порошковой дифрактометрии и ИК-спектроскопии на пропускание. Анализируются фазовый состав, изменение параметров элементарной ячейки и ее объема, по возможности проводится уточнение структуры с определением концентрации заместителя, обя-

ТАБЛИЦА 2
Замещенные гидроксипатиты, синтезированные механическим способом без участия жидкостей

Заместитель	Формула	Степень замещения	Тип мельницы	Режим	Длительность синтеза	Литература
H ⁺	Ca _{10-x} (HPO ₄) _x (PO ₄) _{6-x} (OH) _{2-x}	0.4 ≤ x ≤ 1	АГО-2	1800 об/мин	30 мин	[43, 53]
K ⁺	Ca _{10-x} K _x (PO ₄) _{6+x} (OH) _{2-x}	x = 0.04	ЭИ-2	850 об/мин	30 мин	[54]
Na ⁺	Ca _{10-x} Na _x (PO ₄) _{6+x} (OH) _{2-x}	0.1 ≤ x ≤ 0.9	Fritsch	370 об/мин	15 ч	[55]
Ag ⁺	Ca _{10-x} Ag _x (PO ₄) ₆ (OH) _{2-x}	0.2 ≤ x ≤ 1.5	АГО-2	1800 об/мин	30 мин	[56]
		0.05 ≤ x ≤ 0.2	Fritsch Pulverisette	600 об/мин	3 ч	[57]
Mg ²⁺	Ca _{10-x} Mg _x (PO ₄) ₆ (OH) ₂	x = 0.5	АГО-3	1200 об/мин	20 мин	[58]
		0.2 ≤ x ≤ 2	АГО-2	1800 об/мин	30 мин	[59]
		0.1 ≤ x ≤ 0.5	Retsch	370 об/мин	15 ч	[60]
Ba ²⁺	Ca _{10-x} Ba _x (PO ₄) ₆ (OH) ₂	x = 1	ЭИ-2	850 об/мин	30 мин	[54]
Sr ²⁺	Ca _{10-x} Sr _x (PO ₄) ₆ (OH) ₂	0.2 ≤ x ≤ 1.0	АГО-2	1800 об/мин	30 мин	[61]
		x = 1.5	АГО-3	1200 об/мин	20 мин	[58]
Cu ²⁺	Ca _{10-x} Cu _x (PO ₄) ₆ (OH) ₂	0.2 ≤ x ≤ 2	АГО-2	1800 об/мин	30 мин	[62]
Zn ²⁺	Ca _{10-x} Zn _x (PO ₄) ₆ (OH) ₂	0.2 ≤ x ≤ 2	АГО-2	1800 об/мин	30 мин	[62]
Fe ²⁺	Ca _{10-x} Fe _x (PO ₄) ₆ (OH) _{2-x} O _x	0.5 ≤ x ≤ 1	АГО-2	1800 об/мин	30 мин	[63]
Fe ³⁺	Ca _{10-x} Fe _x (PO ₄) ₆ (OH) _{2-x} O _x	0.5 ≤ x ≤ 1	АГО-2	1800 об/мин	30 мин	[63]
Al ³⁺	Ca _{10-x} Al _x (PO ₄) ₆ (OH) _{2-x} O _x	0.2 ≤ x ≤ 1	Spex 8000M	1725 цикл/мин	1 ч	[64]
La ³⁺	Ca _{10-x} La _x (PO ₄) ₆ (OH) _{2-x}	0.2 ≤ x ≤ 2	АГО-2	1800 об/мин	30 мин	[65]
Mg ²⁺ + Sr ²⁺	Ca _{10-x-y} Mg _x Sr _y (PO ₄) ₆ (OH) ₂	x = 1.5, y = 1.5	АГО-3	1200 об/мин	30 мин	[58]
Sr ²⁺ + (SiO ₄) ⁴⁻	Ca _{10-x} Sr _x (PO ₄) _{6-y} (SiO ₄) _y (OH) _{2-y}	x = 0.5, y = 0.5	АГО-3	1200 об/мин	25 мин	[66]
Zn ²⁺ + (SiO ₄) ⁴⁻	Ca _{10-x} Zn _x (PO ₄) _{6-y} (SiO ₄) _y (OH) _{2-y}	x = 0.1, y = 0.2	АГО-2	1800 об/мин	30 мин	[46]
		0.2 ≤ x ≤ 1 0.2 ≤ y ≤ 1	АГО-2	1800 об/мин	30 мин	[47]
		x = 0.5, y = 0.5	АГО-3	1200 об/мин	25 мин	[67]

Таблица 2. (Окончание).

Заместитель	Формула	Степень замещения	Тип мельницы	Режим	Длительность синтеза	Литература
$\text{Fe}^{3+} + (\text{SiO}_4)^{4-}$	$\text{Ca}_{10-x}\text{Fe}_x(\text{PO}_{4-6-y})(\text{SiO}_4)_y(\text{OH})_{2-2x} \text{O}_{x/2}$	$0.2 \leq x \leq 1.5$	АГО-2	1800 об/мин	30 мин	[68]
$\text{La}^{3+} + (\text{SiO}_4)^{4-}$	$\text{Ca}_{10-x}\text{La}_x(\text{PO}_{4-6-x})(\text{SiO}_4)_x(\text{OH})_2$	$0.2 \leq x \leq 2$	АГО-2	1800 об/мин	30 мин	[37]
		$x = 0.5$	АГО-3	1300 об/мин	25 мин	[37]
		$2 \leq x \leq 6$	АГО-2	1800 об/мин	30–100 мин	[36]
$\text{Zn}^{2+} + \text{Ag}^+ + (\text{SiO}_4)^{4-}$	$\text{Ca}_{10-x}\text{La}_x(\text{PO}_{4-6-x})(\text{SiO}_4)_x \text{O}_2$	$x = 0.1,$ $y = 0.1,$ $z = 0.2$	АГО-2	1800 об/мин	30 мин	[69]
	$\text{Ca}_{10-x-y}\text{Zn}_x\text{Ag}_y(\text{PO}_{4-6-2y})(\text{SiO}_4)_z(\text{OH})_{2-y-z}$					
F^-	$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_{2-x}\text{F}_x$	$0.2 \leq x \leq 2$	АГО-2	1800 об/мин	30 мин	[70]
		$0.1 \leq x \leq 2$	Fritsch Pulverisette 5	200 об/мин	40 ч	[71]
		$0.5 \leq x \leq 2$	Fritsch Pulverisette 5	250 об/мин	10 ч	[72]
			Fritsch Pulverisette 5	300 об/мин	6 ч	[73]
$\text{F}^- + (\text{CO}_3)^{2-}$	$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_{4-6-y})(\text{CO}_3)_y\text{F}_x$	$x = 2$	Retsch	230 об/мин	9 ч	[74]
Cl^-	$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_{2-x}\text{Cl}_x$	$x = 2$	ЭИ-2	850 об/мин	30 мин	[75]
$\text{F}^- + \text{Cl}^-$	$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_{2-2x-2y}\text{Cl}_x\text{F}_{2y}$	$0.125 \leq x \leq 0.375$ $0.375 \geq y \geq 0.125$	Sprex 8000M	1060 цикл/мин	1 ч	[76]
$(\text{CO}_3)^{2-}$	$\text{Ca}_{10-x}(\text{PO}_{4-6-x})(\text{CO}_3)_x(\text{OH})_{2-x}$	$x = 1$	АГО-2	1800 об/мин	30 мин	[53]
	$\text{Ca}_{9+y}(\text{PO}_4)_{6-3y}(\text{CO}_3)_y(\text{OH})_{1+2y}$	$x = 1$	Sprex 8000D	~1000 цикл/мин	6 ч	[77]
			МТИ SFGM	450 об/мин	10 ч	[78]
$(\text{SiO}_4)^{4-}$	$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_{4-6-x})(\text{SiO}_4)_x(\text{OH})_2$	$0.2 \leq x \leq 2$	АГО-2	1800 об/мин	30 мин	[79]

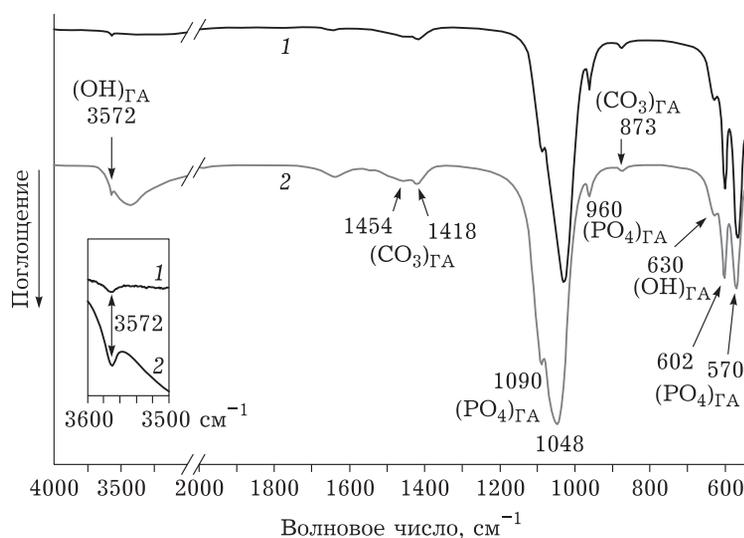


Рис. 9. ИК-спектры образцов механохимически синтезированного ГА, снятых в режимах на отражение с помощью приставки НПВО (1) и просвет в таблетке KBr (2). На врезке – увеличенный участок спектров.

зателен анализ имеющихся химических связей, а также определение элементного состава синтезированного вещества. Важную дополнительную информацию дают такие методы анализа, как ядерный магнитный резонанс, электронный парамагнитный резонанс, ядерный гамма-резонанс, просвечивающая микроскопия, синхронный термический анализ и *ex-situ* или *in-situ* термодифрактометрия.

Стоит отметить, что ИК-спектроскопия в режиме отражения, в отличие от варианта пропускания, менее чувствительна в высокочастотной области, где проявляются валентные колебания ОН-группы ГА (рис. 9, вставка), несущие важную информацию о наличии и концентрации этих групп в структуре ГА. При малой концентрации гидроксильных групп в режиме отражения их полосы могут не проявиться, создавая ложное представление об их отсутствии. В обоих режимах регистрации спектров проявляются вибрационные колебания ОН-групп в области 630 см^{-1} , по которым можно было бы отслеживать концентрацию гидроксильных групп, однако при нарушении симметрии ближайшего окружения их интенсивность существенно уменьшается, давая неверное представление об уменьшении количества ОН-групп в структуре ГА [58], поэтому требуется контроль полосы 3572 см^{-1} . При анализе структуры синтезированного апатита весьма важно иметь достоверную информацию во всем диапазоне ($500\text{--}4000\text{ см}^{-1}$), поскольку кроме фосфатных и гидроксильных групп, характерных для ГА, здесь проявляются

также полосы других комплексных анионов, которые могут быть как заместителем в структуре ГА, так и входить в состав имеющейся побочной примеси.

При использовании просвечивающей микроскопии для анализа структуры синтезированных апатитов необходимо учитывать, что в режиме высокого разрешения замещенные апатиты с низкой термостабильностью под действием луча в вакуумной среде начинают разлагаться [56], дефектные нанокристаллические частицы и аморфные фосфаты – кристаллизоваться (см. видео в Supplementary Materials для статьи [43]), что не позволяет получить информацию о продукте синтеза (исходном состоянии вещества до воздействия потока электронов).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Трудно переоценить важность синтеза синтетического ГА в больших объемах для современного рынка. Данный материал, являясь составной частью костных тканей человека, широко используется в медицине для восстановления их дефектов после травм, определенных заболеваний или возрастных изменений. Склонность апатита к различного рода замещениям не позволяет использовать природный материал из-за наличия в нем примесных элементов, меняющих свойства, и не всегда в лучшую сторону.

Особое внимание среди большого разнообразия способов получения синтетического ГА заслуживает методика механохимического синте-

за. Данный способ прост в исполнении и позволяет получать вещество сразу в порошковом состоянии, не требуя его дополнительной сушки. Основным преимуществом данного способа синтеза является то, что атомарный состав стехиометрического либо замещенного ГА зависит только от соотношения реагентов в исходной реакционной смеси. Это обеспечивает стабильную воспроизводимость состава требуемого вещества при наработке больших партий, а также легкость “переключения” синтеза материала с одним составом на другой.

Среди имеющегося механохимического обораживания синтез ГА и его модификаций наиболее эффективно проходит в энергонапряженных планетарных шаровых мельницах АГО-2 и АГО-3, позволяющих получать материал при скорости вращения барабанов более 1000 об/мин. В данных мельницах среднее время обработки исходной смеси реагентов составляет 30 мин, при этом за один цикл в мельнице АГО-3 можно получить 0.5 кг апатита, что открывает перспективы промышленной наработки ценного материала. Большое количество разнообразных вариантов замещения в структуре ГА, полученных в данных мельницах, предполагает легкость реализации данного процесса в широких интервалах возможных концентраций.

Работа выполнена в рамках государственного задания ИХТТМ СО РАН (проект № 121032500064-8).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Физика апатита : (Исследование апатита методами спектроскопии) / отв. ред. В. С. Соболев. Новосибирск: Наука, 1975. 111 с.
- 2 Handbook of Mineralogy / J. W. Anthony, R. A. Bideaux, K. W. Bladh, M. C. Nichols (Eds.). Vol. IV. Arsenates, Phosphates, Vanadates. Tucson: Mineral Data Publishing, 2000. 680 p.
- 3 File: Hydroxylapatite-338779.jpg [Electronic resource] / Wikimedia commons. URL: <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Hydroxylapatite-338779.jpg> (accessed: 29.04.2024).
- 4 Dorozhkin S. V. Calcium orthophosphates // J. Mater. Sci. 2007. Vol. 42, No. 4. P. 1061–1095.
- 5 Dorozhkin S. V. Calcium orthophosphate (CaPO₄)-based bioceramics: preparation, properties, and applications // Coatings. 2022. Vol. 12, No. 10. Art. 1380.
- 6 Dorozhkin S. V. Calcium orthophosphate coatings on magnesium and its biodegradable alloys // Acta Biomater. 2014. Vol. 10, No. 7. P. 2919–2934.
- 7 Dorozhkin S. V. Calcium orthophosphate (CaPO₄) scaffolds for bone tissue engineering applications // Journal of Biotechnology and Biomedical Science. 2018. Vol. 1, No. 3. P. 25–93.
- 8 Mondal S., Dorozhkin S. V., Pal U. Recent progress on fabrication and drug delivery applications of nanostructured hydroxyapatite // WIREs Nanomed. Nanobiotechnol. 2018. Vol. 10, No. 4. Art. e1504.
- 9 Mondal S., Manivasagan P., Bharathiraja S., Moorthy M. S., Kim H. H., Seo H., Lee K. D., Oh J. Magnetic hydroxyapatite: a promising multifunctional platform for nanomedicine application // Int. J. Nanomed. 2017. Vol. 12. P. 8389–8410.
- 10 Gruselle M. Apatites: a new family of catalysts in organic synthesis // J. Organomet. Chem. 2015. Vol. 793. P. 93–101.
- 11 Rocha R. L. P., Honorio L. M. C., Bezerra R. D. de S., Trigueiro P., Duarte T. M., Fonseca M. G., Silva-Filho E. C., Osajima J. A. Light-activated hydroxyapatite photocatalysts: new environmentally-friendly materials to mitigate pollutants // Minerals. 2022. Vol. 12, No. 5. Art. 525.
- 12 Lim Q. R. T., Cheng X. Y., Wee C. Y. An insight to the various applications of hydroxyapatite // Adv. Mater. Sci. Technol. 2023. Vol. 5, No. 2. Art. 520879.
- 13 Elliott J. C. Structure and Chemistry of the Apatites and Other Calcium Orthophosphates. Amsterdam: Elsevier, 1994. 389 p. (Studies in Inorganic Chemistry; 18).
- 14 Ptáček P. Apatites and Their Synthetic Analogues – Synthesis, Structure, Properties and Applications. London: InTech, 2016. 514 p.
- 15 Šupová M. Substituted hydroxyapatites for biomedical applications: A review // Ceram. Int. 2015. Vol. 41, No. 8. P. 9203–9231.
- 16 Tite T., Popa A.-C., Balescu L. M., Bogdan I. M., Pasuk I., Ferreira J. M. F., Stan G. E. Cationic substitutions in hydroxyapatite: current status of the derived biofunctional effects and their *in vitro* interrogation methods // Materials. 2018. Vol. 11, No. 11. Art. 2081.
- 17 Jiang Y., Yuan Z., Huang J. Substituted hydroxyapatite: a recent development // Mater. Technol. 2020. Vol. 35, No. 11–12. P. 785–796.
- 18 Boanini E., Gazzano M., Bigi A. Ionic substitutions in calcium phosphates synthesized at low temperature // Acta Biomater. 2010. Vol. 6, No. 6. P. 1882–1894.
- 19 Ressler A., Žužić A., Ivanišević I., Kamboj N., Ivanković H. Ionic substituted hydroxyapatite for bone regeneration applications: A review // Open Ceram. 2021. Vol. 6. Art. 100122.
- 20 Sadat-Shojai M., Khorasani M.-T., Dinpanah-Khoshdaragi E., Jamshidi A. Synthesis methods for nanosized hydroxyapatite with diverse structures // Acta Biomater. 2013. Vol. 9, No. 8. P. 7591–7621.
- 21 Kawsar M., Sahadat Hossain M., Alam M. K., Bahadur N. M., Shaikh M. A. A., Ahmed S. Synthesis of pure and doped nano-calcium phosphates using different conventional methods for biomedical applications: a review // J. Mater. Chem. B. 2024. Vol. 12, No. 14. P. 3376–3391.
- 22 Arokiasamy P., Abdullah M. M. A. B., Abd Rahim S. Z., Luhar S., Sandu A. V., Jamil N. H., Nabialek M. Synthesis methods of hydroxyapatite from natural sources: A review // Ceram. Int. 2022. Vol. 48, No. 11. P. 14959–14979.
- 23 Avvakumov E., Sena M., Kosova N. Soft Mechanochemical Synthesis: A Basis for New Chemical Technologies. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 2001. 207 p.
- 24 Baláz P. Mechanochemistry in Nanoscience and Minerals Engineering. Berlin: Springer, 2008. 413 p.
- 25 Kwon Y.-S., Gerasimov K. B., Yoon S.-K. Ball temperatures during mechanical alloying in planetary mills // J. Alloys Compd. 2002. Vol. 346, No. 1–2. P. 276–281.
- 26 Бороненко М. П., Лавриков В. В., Серегин А. Е., Юркин П. А., Юхимук Р. Ф. Контроль энергии измельчения и механоактивации планетарной мельницы АГО-3 // Вестн. Югорского гос. ун-та. 2016. № 2 (41). С. 7–16.
- 27 Болдырев В. В. Механохимия и механическая активация твердых веществ // Успехи химии. 2006. Т. 75, № 3. С. 203–216.
- 28 Yeong K. C. B., Wang J., Ng S. C. Mechanochemical synthesis of nanocrystalline hydroxyapatite from CaO and CaHPO₄ // Biomaterials. 2001. Vol. 22, No. 20. P. 2705–2712.

- 29 Yeong B., Junmin X., Wang J. Mechanochemical synthesis of hydroxyapatite from calcium oxide and brushite // *J. Am. Ceram. Soc.* 2001. Vol. 84, No. 2. P. 465–467.
- 30 Silva C. C., Pinheiro A. G., Miranda M. A. R., Góes J. C., Sombra A. S. B. Structural properties of hydroxyapatite obtained by mechanosynthesis // *Solid State Sci.* 2003. Vol. 5, No. 4. P. 553–558.
- 31 Silva C. C., Pinheiro A. G., de Oliveira R. S., Góes J. C., Aranha N., de Oliveira L. R., Sombra A. S. B. Properties and *in vivo* investigation of nanocrystalline hydroxyapatite obtained by mechanical alloying // *Mater. Sci. Eng., C.* 2004. Vol. 24, No. 4. P. 549–554.
- 32 Chaikina M. V., Bulina N. V., Vinokurova O. B., Prosanov I. Yu., Dudina D. V. Interaction of calcium phosphates with calcium oxide or calcium hydroxide during the “soft” mechanochemical synthesis of hydroxyapatite // *Ceram. Int.* 2019. Vol. 45, No. 14. P. 16927–16933.
- 33 Чайкина М. В. Механохимия природных и синтетических апатитов. Новосибирск: Изд-во СО РАН, 2002. 223 с.
- 34 El Briak-BenAbdeslam H., Mochales C., Ginebra M. P., Nurit J., Planell J. A., Boudeville P. Dry mechanochemical synthesis of hydroxyapatites from dicalcium phosphate dihydrate and calcium oxide: A kinetic study // *J. Biomed. Mater. Res. Part A.* 2003. Vol. 67A, No. 3. P. 927–937.
- 35 Чайкина М. В., Крюкова Г. Н. Структурные преобразования кварца и апатита при механической активации // *Журн. структур. химии.* 2004. Т. 45, № S7. С. 122–127.
- 36 Макарова С. В., Булина Н. В., Просанов И. Ю., Ищенко А. В., Чайкина М. В. Механохимический синтез апатита с одновременным замещением кальция на лантан и фосфата на силикат // *Журн. неорган. химии.* 2020. Т. 65, № 12. С. 1626–1632.
- 37 Bulina N. V., Chaikina M. V., Prosanov I. Yu., Komarova E. G., Sedelnikova M. B., Sharkeev Yu. P., Sheikin V. V. Lanthanum-silicate-substituted apatite synthesized by fast mechanochemical method: characterization of powders and biocoatings produced by micro-arc oxidation // *Mater. Sci. Eng., C.* 2018. Vol. 92. P. 435–446.
- 38 El Briak-BenAbdeslam H., Ginebra M. P., Vert M., Boudeville P. Wet or dry mechanochemical synthesis of calcium phosphates? Influence of the water content on DCPD–CaO reaction kinetics // *Acta Biomater.* 2008. Vol. 4, No. 2. P. 378–386.
- 39 Pal A., Maity S., Chabri S., Bera S., Chowdhury A. R., Das M., Sinha A. Mechanochemical synthesis of nanocrystalline hydroxyapatite from *Mercenaria* clam shells and phosphoric acid // *Biomed. Phys. Eng. Express.* 2017. Vol. 3, No. 1. Art. 015010.
- 40 Toriyama M., Ravaglioli A., Krajewski A., Celotti G., Piancastelli A. Synthesis of hydroxyapatite-based powders by mechano-chemical method and their sintering // *J. Eur. Ceram. Soc.* 1996. Vol. 16, No. 4. P. 429–436.
- 41 Пат. SU 975068 A1, 1982.
- 42 Пат. SU 1584203 A1, 1987.
- 43 Chaikina M. V., Bulina N. V., Vinokurova O. B., Gerasimov K. B., Prosanov I. Yu., Kompankov N. B., Lapina O. B., Papulovskiy E. S., Ishchenko A. V., Makarova S. V. Possibilities of mechanochemical synthesis of apatites with different Ca/P ratios // *Ceramics.* 2022. Vol. 5, No. 3. P. 404–422.
- 44 Harilal M., Saikiran A., Rameshbabu N. Experimental investigation on synthesis of nanocrystalline hydroxyapatite by the mechanochemical method // *Key Eng. Mater.* 2018. Vol. 775. P. 149–155.
- 45 Bulina N. V., Makarova S. V., Baev S. G., Matvienko A. A., Gerasimov K. B., Logutenko O. A., Bystrov V. S. A study of thermal stability of hydroxyapatite // *Minerals.* 2021. Vol. 11, No. 12. Art. 1310.
- 46 Khvostov M. V., Borisova M. S., Bulina N. V., Makarova S. V., Dumchenko N. B., Tolstikova T. G., Lyakhov N. Z. Influence of zinc and silicate ions on biological properties of hydroxyapatite synthesized by a mechanochemical method // *Ceram. Int.* 2021. Vol. 47, No. 7, Part A. P. 9495–9503.
- 47 Makarova S. V., Bulina N. V., Golubeva Yu. A., Klyushova L. S., Dumchenko N. B., Shatskaya S. S., Ishchenko A. V., Khvostov M. V., Dudina D. V. Hydroxyapatite double substituted with zinc and silicate ions: possibility of mechanochemical synthesis and *in vitro* properties // *Materials.* 2023. Vol. 16, No. 4. Art. 1385.
- 48 Звигинцева Е. М., Старосветский С. И., Чайкина М. В., Булина Н. В., Верещагин В. И., Звигинцев А. М., Звигинцев М. А. Разработка стоматологического цемента для биологического метода лечения травматического пульпита и глубокого кариеса зубов // *Материаловедение.* 2014. № 10. С. 48–52.
- 49 Пат. RU 2697401 C1, 2019.
- 50 Bulina N. V., Rybin D. K., Makarova S. V., Dudina D. V., Batraev I. S., Utkin A. V., Prosanov I. Yu., Khvostov M. V., Ulianitsky V. Yu. Detonation spraying of hydroxyapatite on a titanium alloy implant // *Materials.* 2021. Vol. 14, No. 17. Art. 4852.
- 51 Пат. RU 2780217 C1, 2022.
- 52 Пат. RU 2781372 C1, 2022.
- 53 Макарова С. В., Булина Н. В., Чайкина М. В., Просанов И. Ю., Хуснутдинов В. Р. Механохимический синтез карбонат- и фторзамещенного гидроксиапатитов // *Химия в интересах устойчивого развития.* 2020. Т. 28, № 1. С. 51–56.
- 54 Чайкина М. В., Хлусов И. А., Карлов А. В., Пайчадзе К. С. Механохимический синтез нестехиометрических и замещенных апатитов с наноразмерными частицами для использования в качестве биосовместимых материалов // *Химия в интересах устойчивого развития.* 2004. Т. 12, № 3. С. 389–399.
- 55 Adzila S., Sopyan I., Yong T. C., Singh R., Wong Y. H., Purbolaksono J., Hamdi M. Mechanochemical synthesis of nanohydroxyapatite bioceramics // *Indian J. Chem., Sect. A.* 2013. Vol. 52A. P. 1570–1575.
- 56 Makarova S. V., Borodulina I. A., Prosanov I. Yu., Borisenko T. A., Logutenko O. A., Bulina N. V., Ishchenko A. V. Silver-substituted hydroxyapatite: mechanochemical synthesis and thermal stability // *Ceram. Int.* 2023. Vol. 49, No. 23, Part A. P. 37957–37966.
- 57 Fakhrazadeh A., Ebrahimi-Kahrizangi R., Nasiri-Tabrizi B., Basirun W. J. Effect of dopant loading on the structural features of silver-doped hydroxyapatite obtained by mechanochemical method // *Ceram. Int.* 2017. Vol. 43, No. 15. P. 12588–12598.
- 58 Bulina N. V., Vinokurova O. B., Prosanov I. Yu., Vorobyev A. M., Gerasimov K. B., Borodulina I. A., Pryadko A., Botvin V. V., Surmeneva M. A., Surmenev R. A. Mechanochemical synthesis of strontium- and magnesium-substituted and cosubstituted hydroxyapatite powders for a variety of biomedical applications // *Ceram. Int.* 2022. Vol. 48, No. 23, Part A. P. 35217–35226.
- 59 Bulina N. V., Eremina N. V., Makarova S. V., Borodulina I. A., Vinokurova O. B., Avakyan L. A., Paramonova E. V., Bystrov V. S., Logutenko O. A. Influence of magnesium source on the mechanochemical synthesis of magnesium-substituted hydroxyapatite // *Materials.* 2024. Vol. 17, No. 2. Art. 416.
- 60 Adzila S., Ramesh S., Sopyan I., Tan C. Y., Hamdi M., Teng W. D. Mechanochemical synthesis of magnesium doped hydroxyapatite: powder characterization // *Appl. Mech. Mater.* 2013. Vol. 372. P. 62–65.

- 61 Bulina N. V., Chaikina M. V., Makarova S. V., Dudina D. V. Characterization of Sr-substituted hydroxyapatite synthesized by the mechanochemical method // *Mater. Today Proc.* 2019. Vol. 12, Part 1. P. 57–60.
- 62 Bulina N. V., Vinokurova O. B., Eremina N. V., Prosanov I. Y., Khusnutdinov V. R., Chaikina M. V. Features of solid-phase mechanochemical synthesis of hydroxyapatite doped by copper and zinc ions // *J. Solid State Chem.* 2021. Vol. 296. Art. 121973.
- 63 Исаев Д. Д., Кривенцов В. В., Петров С. А., Быстров В. С., Булина Н. В. Замещение в структуре гидроксипатита, допированного катионами железа при механохимическом синтезе // *Поверхность. Рентген., синхротр. и нейтрон. исслед.* 2023. № 6. С. 67–73.
- 64 Fahami A., Nasiri-Tabrizi B., Beall G. W., Basirun W. J. Structural insights of mechanically induced aluminum-doped hydroxyapatite nanoparticles by Rietveld refinement // *Chin. J. Chem. Eng.* 2017. Vol. 25, No. 2. P. 238–247.
- 65 Bulina N. V., Chaikina M. V., Prosanov I. Yu., Dudina D. V., Solovyov L. A. Fast synthesis of La-substituted apatite by the dry mechanochemical method and analysis of its structure // *J. Solid State Chem.* 2017. Vol. 252. P. 93–99.
- 66 Bulina N. V., Chaikina M. V., Prosanov I. Yu., Dudina D. V. Strontium and silicate co-substituted hydroxyapatite: mechanochemical synthesis and structural characterization // *Mater. Sci. Eng., B.* 2020. Vol. 262. Art. 114719.
- 67 Komarova E. G., Kazantseva E. A., Chaikina M. V., Bulina N. V., Sedelnikova M. B., Sharkeev Yu. P. Morphological and structural features of micro-arc Zn-Si-containing calcium phosphate coatings // *Mater. Today Proc.* 2020. Vol. 25, Part 3. P. 439–442.
- 68 Makarova S. V., Bulina N. V., Vinokurova O. B., Ishchenko A. V. Thermal stability of iron- and silicon-substituted hydroxyapatite prepared by mechanochemical method // *Powders.* 2023. Vol. 2, No. 2. P. 372–386.
- 69 Khvostov M. V., Bulina N. V., Zhukova N. A., Morenkova E. G., Rybin D. K., Makarova S. V., Leonov S. V., Gorodov V. S., Ulianitsky V. Yu., Tolstikova T. G. A study on biological properties of titanium implants coated with multisubstituted hydroxyapatite // *Ceram. Int.* 2022. Vol. 48, No. 23, Part A. P. 34780–34792.
- 70 Bulina N. V., Makarova S. V., Prosanov I. Yu., Vinokurova O. B., Lyakhov N. Z. Structure and thermal stability of fluorhydroxyapatite and fluorapatite obtained by mechanochemical method // *J. Solid State Chem.* 2020. Vol. 282. Art. 121076.
- 71 Rameshbabu N., Sampath Kumar T. S., Murugan R., Prasad Rao K. Mechanochemical synthesis of nanocrystalline fluorinated hydroxyapatite // *Int. J. Nanosci.* 2005. Vol. 4, No. 4. P. 643–649.
- 72 Fereshteh Z., Fathi M., Mozaffarinia R. Synthesis and characterization of fluorapatite nanoparticles via a mechanochemical method // *J. Cluster Sci.* 2015. Vol. 26, No. 4. P. 1041–1053.
- 73 Fathi M. H., Zahrani E. M. Mechanical alloying synthesis and bioactivity evaluation of nanocrystalline fluoridated hydroxyapatite // *J. Cryst. Growth.* 2009. Vol. 311, No. 5. P. 1392–1403.
- 74 Nikčević I., Jokanović V., Mitrić M., Nedić Z., Makovec D., Uskoković D. Mechanochemical synthesis of nanostructured fluorapatite/fluorhydroxyapatite and carbonated fluorapatite/fluorhydroxyapatite // *J. Solid State Chem.* 2004. Vol. 177, No. 7. P. 2565–2574.
- 75 Чайкина М. В., Шапкин В. Л., Колосов А. С., Болдырев В. В. Механохимический синтез фтор- и хлорпатита // *Изв. Сибирского отд-ния Акад. наук СССР. Сер. хим. наук.* 1978. № 7-3. С. 96–101.
- 76 Fahami A., Beall G. W., Betancourt T. Synthesis, bioactivity and zeta potential investigations of chlorine and fluorine substituted hydroxyapatite // *Mater. Sci. Eng., C.* 2016. Vol. 59. P. 78–85.
- 77 Coreño A. J., Coreño A. O., Cruz R. J. J., Rodríguez C. C. Mechanochemical synthesis of nanocrystalline carbonate-substituted hydroxyapatite // *Opt. Mater.* 2005. Vol. 27, No. 7. P. 1281–1285.
- 78 Youness R. A., Taha M. A., Elhaes H., Ibrahim M. Molecular modeling, FTIR spectral characterization and mechanical properties of carbonated-hydroxyapatite prepared by mechanochemical synthesis // *Mater. Chem. Phys.* 2017. Vol. 190. P. 209–218.
- 79 Bulina N. V., Chaikina M. V., Andreev A. S., Lapina O. B., Ishchenko A. V., Prosanov I. Yu., Gerasimov K. B., Solovyov L. A. Mechanochemical synthesis of SiO_4^{4-} -substituted hydroxyapatite, Part II – Reaction mechanism, structure, and substitution Limit // *Eur. J. Inorg. Chem.* 2014. Vol. 2014, No. 28. P. 4810–4825.
- 80 Eremina N. V., Makarova S. V., Isaev D. D., Bulina N. V. Soft mechanochemical synthesis and thermal stability of hydroxyapatites with different types of substitution // *Chimica Techno Acta.* 2022. Vol. 9, No. 3. Art. 20229305.