

МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт металлургии и материаловедения им. А.А. Байкова
Российской академии наук (ИМЕТ РАН)

На правах рукописи

Никитина Юлия Олеговна

**ФОРМИРОВАНИЕ МИКРОСТРУКТУРЫ И СВОЙСТВА КЕРАМИКИ НА
ОСНОВЕ ЦЕРИЙ-ЗАМЕЩЕННЫХ ФОСФАТОВ КАЛЬЦИЯ**

Специальность 2.6.14 – Технология силикатных и тугоплавких неметаллических
материалов

Диссертация на соискание ученой степени кандидата технических наук

Научный руководитель:
д.т.н, чл.-корр. РАН Комлев В.С.

Москва 2022

Оглавление

Список используемых сокращений	5
Введение.....	7
ГЛАВА 1 ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР.....	14
1.1 Керамика на основе фосфатов кальция для медицинского применения.....	14
1.2 Структура фосфатов кальция.....	16
1.2.1 Кристаллографические особенности ГА	18
1.2.2 Кристаллографические особенности ТКФ	19
1.3 Влияние изоморфных замещений на структуру ГА и ТКФ.....	21
1.3.1 Катионные замещения в структуре ГА.....	22
1.3.2 Катионные замещения в структуре ТКФ.....	24
1.3.3 ГА и ТКФ, частично замещенные ионами РЗЭ.....	25
1.4 Церий-замещенные ГА и ТКФ для медицинского применения.....	29
1.4.1 Антибактериальная активность	29
1.4.2 Противоопухолевая активность.....	30
1.4.3 Люминесцентные свойства	31
1.4.4 К вопросам применения Се-ФК в качестве люминесцирующего биоматериала	31
1.4.5 Церий-замещенные ГА и ТКФ.....	32
1.5 Методы получения фосфатов кальция, содержащих ионы РЗЭ.....	34
1.6 Выводы по литературному обзору	36
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	39
2.1 Материалы и технология.....	39
2.1.1 Получение порошков Се-ФК	39
2.1.2 Получение керамики.....	40
2.2 Методы исследования.....	41
2.2.1 Рентгенографические исследования	41
2.2.2 Удельная площадь поверхности	41
2.2.3 Инфракрасная спектроскопия.....	42

2.2.4	Химанализ.....	42
2.2.5	Сканирующая электронная микроскопия.....	42
2.2.6	Просвечивающая электронная спектроскопия.....	43
2.2.7	Термический анализ.....	43
2.2.8	Дилатометрические измерения.....	43
2.2.9	Керамические показатели	44
2.2.10	Микротвердость	45
2.2.11	Люминесценция	45
2.2.12	Электронный парамагнитный резонанс (ЭПР)	45
2.2.13	Спектроскопия рентгеновского поглощения (XANES)	45
2.2.14	Биологические исследования <i>in vitro</i>	46
2.2.15	Исследование антибактериальной активности	48
2.2.16	Исследование растворимости в модельном растворе SBF	49
ГЛАВА 3 ЦЕРИЙ-ЗАМЕЩЕННЫЕ ГИДРОКСИАПАТИТЫ (Ce-ГА).....		50
3.1	Порошки Ce-ГА.....	50
3.2	Термическая стабильность материалов на основе Ce-ГА.....	53
3.2.1	Окислительная атмосфера.....	53
3.2.2	Восстановительная атмосфера.....	59
3.2.3	Высокотемпературные исследования Ce-ГА	62
3.3	Керамика на основе Ce-ГА.....	64
3.4	Люминесцентные свойства Ce-ГА	68
3.5	Валентность ионов Ce в Ce-ГА материалах	73
3.6	ЭПР-исследования	75
3.7	Распределение ионов Ce в керамики на основе Ce-ГА	78
ГЛАВА 4 ЦЕРИЙ-СОДЕРЖАЩИЕ ТРИКАЛЬЦИЙФОСФАТЫ (Ce-ТКФ).....		79
4.1	Порошки Ce-ТКФ.....	79
4.2	Термическая стабильность материалов на основе Ce-ТКФ.....	81
4.2.1	Окислительная атмосфера.....	81

4.2.2	Восстановительная атмосфера.....	83
4.2.3	Высокотемпературные исследования материалов на основе Се-ТКФ	85
4.3	Керамика на основе Се-ТКФ.....	87
4.4	Люминесцентные свойства Се-ТКФ	90
4.5	Валентность ионов Се в Се-ТКФ материалах	94
ГЛАВА 5 БИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ Се-ФК		96
5.1	Исследование растворимости Се-ФК керамики в модельном растворе SBF.....	96
5.2	Биологические испытания <i>in vitro</i> Се-ФК керамики	100
5.2.1	Определение цитотоксичности <i>in vitro</i> Се-ФК керамики	100
5.2.2	Оценка цитосовместимости <i>in vitro</i> Се-ФК керамики.....	101
5.3	Исследование антибактериальной активности Се-ФК керамики	103
Выводы.....		106
Литература		108
ПРИЛОЖЕНИЕ А		127
ПРИЛОЖЕНИЕ Б.....		140

Список используемых сокращений

АФК – активные формы кислорода;
АЭС-ИСП – атомно-эмиссионная спектроскопия с индуктивно связанной плазмой;
ГА – гидроксиапатит;
ГП – горячее прессование;
ДКФ – дикальцийфосфат;
ДКФД – дикальцийфосфат дигидрат;
ДТА – дифференциально-термический анализ;
ДСК – дифференциальная сканирующая калориметрия;
ИК – инфракрасный;
ИТ – индекс токсичности;
КТ – компьютерная томография;
КЧ – координационное число;
МКФМ – монокальциевый фосфат моногидрат;
ОГА – «осажденный» апатит;
ОКР – область когерентного рассеивания;
ОКФ – октакальциевый фосфат;
ОФЭКТ – однофотонная эмиссионная томография;
ПЖК – пул жизнеспособности клеток;
ПРС – полная ростовая среда;
ПЭМ – просвечивающая электронная микроскопия;
ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография;
РЗЭ – редкоземельные элементы;
РФА – рентгенофазовый анализ;
СЭМ – сканирующая электронная микроскопия;
ТГ – термогравиметрия;
ТеКФ – тетракальциевый фосфат;
ТКФ – трикальцийфосфат;
УФ – ультрафиолет;
ФК – фосфат кальция;
ЭПР – электронный парамагнитный резонанс;
ЭДА – энергодисперсионный анализ;
Се-ГА – церий-содержащий гидроксиапатит;
Се-ТКФ – церий-содержащий трикальцийфосфат;

Ce-ФК – церий-содержащие фосфаты кальция;

SBF – simulated body fluid;

XANES – спектроскопия рентгеновского поглощения;

XPS – рентгеновская фотоэлектронная спектроскопия.

Введение

Современные стратегии регенеративной медицины направлены на решение социально-значимых проблем, связанных с лечением и профилактикой наиболее распространенных острых заболеваний, а также на повышение терапевтической и диагностической эффективности их лечения. За последние четыре десятилетия развитие технологий новых керамических и композиционных материалов произвели революцию в медицине, улучшив качество жизни за счет применения в виде протезов и имплантатов для восстановления функций костно-хрящевой системы. Искусственные керамические имплантаты выполняют поддерживающую функцию, а также полностью обеспечивают роль того или иного костного фрагмента при интеграции в организм человека [1-7]. Применяемые для этих целей биокерамические материалы обладают специфическими свойствами: биологической, функциональной, химической активностью по отношению к внутренним системам организма [1-10].

Наиболее перспективными для использования в реконструктивной хирургии и инженерии костной ткани являются кальцийфосфатные материалы [11-13]. Фосфаты кальция (ФК), в частности гидроксиапатит (ГА) и трикальцийфосфат (ТКФ), аналоги минерального компонента костной ткани человека, обладают превосходной биосовместимостью и биоактивностью [14, 15]. ГА с соотношением $[Ca/P]=1,67$ является более прочным и устойчивым в среде организма соединением по сравнению с ТКФ ($[Ca/P]=1,5$). Изменение фазового состава и соотношения $[Ca/P]$ в материале дает возможность регулировать прочностные свойства изделий и скорость резорбции материала для достижения согласованности процессов деградации материала имплантата и образования нативной ткани. Кроме этого, указанные материалы являются компонентами изделий с улучшенными свойствами, например, при создании высокопористых керамических матриц для инженерии костной ткани, при получении композиционных материалов с ФК; в цементной технологии брушитовых или апатитовых цементах или их сочетания; в качестве покрытия на металлические имплантаты; в системах доставки лекарственных средств, системах фотолюминесцентной маркировки и т.д. [15, 16].

Природный апатит содержит значительное количество биологически важных элементов, таких как, фтор, хлор, магний, натрий и др. Кристаллическая решетка апатита и других родственных ему ортофосфатов расположена к различным видам замещений, анионным и катионным. Вследствие исключительной «податливости» решетки ГА и ТКФ к внедрению различных ионов можно получить материалы самых различных составов и свойств, регулировать их химические, механические, биологические характеристики. В области

биоматериаловедения исследования изоморфного замещения фосфатов кальция (ФК) направлены на разработку новых функциональных материалов с комплексом свойств, повышающих терапевтическую и диагностическую эффективность их применения. Так, включения в ФК жизненно-важных для организма человека элементов (Mg^{2+} , Na^+ , K^+ , Li^+) имеет целью повышение биосовместимости и биоактивности материалов; включение элементов с противомикробными свойствами (Ag^+ , Cu^{2+} , Zn^{2+} , Fe^{3+}) обеспечивает защиту от инфекций; некоторые элементы стимулируют адгезию/пролиферацию остеообразующих клеток, что способствует остеоинтеграции имплантата (Sr^{2+} , In^{3+} , Bi^{4+}) [16-18]. Активно развивающимся направлением в изучении катионного замещения ФК является использование редкоземельных элементов (РЗЭ) [19-21]. Ионы РЗЭ обладают уникальными оптическими, магнитными и каталитическими свойствами, а в сочетании с присущими им биологическими свойствами делает их перспективными для применения в медицине, в том числе в терапии, визуализации и диагностике [22-24].

Ионы РЗЭ и Ca^{2+} имеют близкие размеры ионных радиусов и значения координационных чисел, что является основным условием для изоморфного замещения [16, 18, 8]. Ионный радиус РЗЭ уменьшается в ряду от лантана к лютецию от 1,22 до 0,86 Å для их координационных чисел 6 – 9, а ионный радиус Ca^{2+} для тех же чисел составляет 1,00-1,18 Å [25-27]. Тем не менее, для успешного включения ионов РЗЭ в структуру ФК требуется учитывать не только значения ионных радиусов и координационного окружения допанта и матрицы, но и валентность, схему зарядовой компенсации, пространственное размещение, механизм изоморфизма. РЗЭ образуют трехвалентные положительные ионы. В этом ряду несколько элементов образуют соединения с аномальной валентностью: церий, празеодим и тербий - (IV); самарий, европий и иттербий - (II). Особенности электронного строения РЗЭ определяет сочетание их уникальных свойств, проявляющихся в той или иной степени для каждого элемента этого ряда.

В настоящей работе внимание уделяется замещению ионов кальция на ионы церия (Ce) в структуре ГА и ТКФ, поскольку церий проявляет комплекс важных для медицинских применений свойств. В литературе упоминается совместное нахождение церия и кальция в природных соединениях, например, в апатитах [28]. В биологическом аспекте тенденция к образованию совместно осажденных солей церия и кальция в условиях организма демонстрирует сродство церия к минеральной компоненте кости [28]. Предполагается, что церий обладает способностью вовлекаться в кальций-зависимые реакции, может стимулировать метаболизм, а также накапливаться в небольших количествах в костной ткани [29]. Бактериостатическое действие соединений церия было показано уже в конце 19-го века, что привело к их использованию в качестве местных антисептиков в медицине [30]. Во многих

источниках отмечается противоопухолевый эффект соединений церия, в частности оксида церия (IV), их потенциал в качестве антиоксидантов и радиопротекторов для лечения онкологических заболеваний [31-33]. В настоящее время РЗЭ, в том числе церий, являются перспективными визуализирующими агентами в области биоимиджинга для диагностики и лечения поврежденных органов и тканей, благодаря их способности к люминесценции в широком диапазоне электромагнитного излучения, узкой шириной полосы излучения, фотохимической стабильностью и длительным временем жизни излучения (до нескольких миллисекунд) [34]. На сегодняшний день существует ряд ограничений в этой области, связанных с низкой глубиной проникновения ультрафиолетового (УФ) и видимого излучения в биологические ткани, нарушением их жизнедеятельности, токсичным действием контрастного вещества и др. Включение визуализирующих агентов в структуру биосовместимого материала позволит избежать указанные недостатки. В последнее время ФК, широко используемые в инженерии костной ткани, привлекают внимание в качестве матрицы, несущей функциональные компоненты, действие которых направлено на доставку лекарственного средства, усиление регенеративных процессов и проявление люминесцентных свойств [35-42]. Так, ионы церия характеризуются люминесценцией в УФ-области света, обусловленной электронными переходами 4f-f или 4f-5d [34, 37-39]. Переход электрона между энергетических уровней в стабильном Ce^{3+} сопровождается быстрым и ярким свечением, а в Ce^{4+} люминесценция незначительна [39-43]. В соединениях церий присутствует в смешанном виде, как Ce^{3+} , так и Ce^{4+} , что обусловлено средой внешнего воздействия на материал [41, 42]. Интенсивность люминесценции церий-содержащего материала зависит от количественного содержания ионов Ce^{3+} , присутствия примесей различной природы и характеристик частиц материала [42].

Таким образом, включение ионов Ce^{3+} в структуру биосовместимого материала позволит наделить его характерными для элемента свойствами: антибактериальными и люминесцентными, обеспечивающими терапевтический эффект в зоне дефекта и возможность точного отслеживания динамики процессов репарации на сроках реабилитации пациента.

Целью работы является изучение особенностей формирования структурных и физико-химических свойств гидроксиапатита и трикальцийфосфата, частично замещенных ионами Се, в процессе получения керамики на их основе.

Для достижения указанной цели были поставлены следующие **задачи**:

1. Синтез порошков ГА и ТКФ, частично-замещенных ионами Се, с использованием метода осаждения из растворов.
2. Исследование термической стабильности продуктов синтеза церий-содержащих ГА и ТКФ.

3. Установление влияния Се на фазовый состав и структурные особенности порошков ГА и ТКФ.

4. Изучение влияния Се на микроструктуру и механические свойства керамики на основе ГА и ТКФ.

5. Изучение функциональных свойств керамики на основе полученных церий-замещенных ГА и ТКФ: люминесцентные свойства, растворимость в модельной жидкости, цитотоксичность и антибактериальная активность.

Научная новизна результатов работы:

1. Выявлены закономерности изменения фазового состава ГА с содержанием Се до 0,46 мас. %, синтезированного методом осаждения из водных растворов нитрата кальция, нитрата церия (III) и гидрофосфата аммония, от температуры и атмосферы последующей обработки. Установлено, что монофазный церий-замещенный ГА устойчив до температуры 1000 °С в атмосфере воздуха; при обработке выше этой температуры образуется оксид церия (IV). Показано, что создание восстановительной атмосферы термической обработки препятствует окислению Се, способствует формированию твердого раствора на основе ГА состава $\text{Ca}_{(10-x)}\text{Ce}_{(2x/3)}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ ($x=0,009-0,049$).

2. Установлено, что в результате синтеза ТКФ с содержанием Се до 0,39 мас. % методом осаждения из нитратов кальция и церия (III) и гидрофосфата аммония и последующей термической обработкой как в окислительной, так и в восстановительной средах образуются твердые растворы на основе ТКФ состава $\text{Ca}_{(3-x)}\text{Ce}_{(2x/3)}(\text{PO}_4)_2$ ($x=0,0025-0,013$). С ростом содержания Се в ТКФ увеличивается термическая стабильность его β -модификации при температурах до 1300 °С в воздушной среде обжига. Установлено увеличение параметров кристаллической решетки β -ТКФ в концентрационном ряду добавки в результате обжига в восстановительной среде при 1100 °С (параметра a – от 10,438 до 10,448 Å, параметра c – от 37,43 до 37,47 Å).

3. Выявлены закономерности влияния содержания Се на микроструктуру и свойства ГА- и ТКФ-керамики, полученной в окислительной и восстановительной средах. Показано, что скорость спекания и величина усадки керамики на основе ГА и ТКФ снижаются с ростом степени замещения. Образование твердых растворов в процессе спекания церий-содержащей ГА-керамики приводит к снижению размеров кристаллов (от 3,0-5,0 до 0,5-1,0 мкм) и росту ее микротвердости (от 125 до 165 HV – в окислительной среде и до 420 HV – в восстановительной) в концентрационном ряду добавки.

4. Выявлены зависимости интенсивности люминесценции ГА и ТКФ от концентрации Се и условий термической обработки материалов. Показано, что наличие оксида церия (IV) в виде примесной фазы приводит к снижению собственной люминесценции ГА, в то время как

образование твердых растворов приводит к повышению люминесцентных свойств ГА за счет содержания Се (III). Установлены концентрации допанта, при которых наблюдается максимальная интенсивность люминесценции материалов при облучении источником света длиной волны 270-320 нм: для ГА – 0,23 мас. %, для ТКФ – 0,18 мас. %, и минимальная, вызванная концентрационным гашением: для ГА – 0,46 мас. %, для ТКФ – 0,39 мас. %.

5. Установлено относительное содержание ионов Се(III) и Се(IV) в керамике на основе ГА и ТКФ в зависимости от условий обжига с помощью метода рентгеновской спектроскопии (XANES). Выявлено, что количество Се(III) в материалах на основе ГА, полученных в восстановительной среде, повышается с температурой обжига. Показано, что материалы на основе ТКФ, полученные в окислительной среде, содержат преимущественно Се (III).

6. В экспериментах по изучению растворимости разработанных керамических материалов в модельном растворе SBF (Simulated body fluid) установлено, что с повышением содержания Се увеличивается адсорбция ионов кальция и фосфора из модельного раствора, сопровождающаяся формированием кальций-фосфатного слоя на поверхности. Показана цитосовместимость разработанных керамических материалов на основе церий-содержащих ГА и ТКФ и выраженные матричные свойства их поверхности.

7. Показано влияние содержания и валентного состояния допанта и вида матрицы на антибактериальное действие церий-содержащих ГА и ТКФ на нескольких штаммах бактерий: *Escherichia coli* и *Pseudomonas aeruginosa* (грамотрицательные) и *Staphylococcus aureuse* и *Micrococcus luteus* (грамположительные).

Практическая значимость работы:

1. Разработан способ получения порошков церий(III)-содержащих ГА и ТКФ, обладающих значительным уровнем люминесценции при УФ-облучении.

2. Подана заявка на патент «Способ получения люминесцентного ортофосфата кальция, активированного церием» (регистрационный № 2021136552, дата подачи заявки: 10.12.2021).

3. Разработаны лабораторные регламенты получения биосовместимой керамики на основе ГА и ТКФ, частично-замещенных церием, обладающей люминесцентными и антибактериальными свойствами.

На защиту выносятся:

1. Результаты исследований влияния содержания Се на структурно-морфологические характеристики порошков ГА и ТКФ: средний размер и форма частиц, химический и фазовый состав.

2. Результаты исследований влияния содержания Се и условий обжига (атмосфера, температура) на фазовый состав, микроструктуру и механические свойства керамики на основе церий-содержащих ГА и ТКФ.

3. Результаты исследований люминесцентных свойств порошков и керамики на основе ГА и ТКФ в зависимости от содержания Се и условий термической обработки.

4. Результаты исследования растворимости керамических материалов в модельной жидкости, антибактериальной активности против грамположительных и грамотрицательных бактерий; результаты биологических испытаний *in vitro* разработанных материалов.

Личный вклад соискателя в настоящую работу заключается в разработке плана исследований, проведения экспериментов, обработке, анализе и обобщении полученных результатов.

Апробация работы и публикации

Основные результаты работы изложены в 18 публикациях, включая 2 статьи в периодических журналах, входящих в перечень изданий, рекомендованных ВАК. Результаты, входящие в работу представлены на 9 конференциях в виде устных и стендовых докладов, в том числе Всероссийское совещание «Биоматериалы в медицине», Москва ИМЕТ РАН, 2017 г.; Российская ежегодная конференция молодых научных сотрудников и аспирантов «Физико-химия и технология неорганических материалов» (с международным участием), Москва, ИМЕТ РАН, 2018, 2019, 2020, 2021 г.; Междисциплинарный научный форум с международным участием «Новые материалы и перспективные технологии», Москва, 2018, 2019, 2020 г.; Всероссийская научно-техническая конференция молодых учёных, специалистов и студентов ВУЗов «Научно-практические проблемы в области химии и химических технологий», Апатиты, 2020 г.; Конференция молодых ученых по общей и неорганической химии, Москва, ИОНХ РАН, 2021. Подана 1 заявка на патент «Способ получения люминесцентного ортофосфата кальция, активированного церием» (регистрационный № 2021136552), дата подачи заявки: 10.12.2021.

Работа выполнена в соответствии с планами НИР ИМЕТ РАН; Государственного задания ИМЕТ РАН № 075-00715-22-00; грантом РФФИ № 19-33-90235 «Аспиранты»; грантом УМНИК № 15208ГУ/2020.

Достоверность полученных результатов обеспечена использованием взаимодополняющих методов физико-химического анализа и воспроизводимостью экспериментальных данных, а также их согласованностью с литературными данными.

Структура и объем работы. Работа состоит из введения, пяти глав, включая литературный обзор, экспериментальную часть, результаты и обсуждения, а также выводов. Представлена на 153 страницах машинописного текста, иллюстрирована 62 рисунками и 11 таблицами. Список цитируемой литературы содержит 226 наименований.

Благодарности

Автор выражает глубокую благодарность своему научному руководителю чл.-корр. РАН Комлеву В.С. Автор выражает глубокую благодарность к.т.н. Петраковой Н.В. за постоянную консультацию и общую поддержку; зав. лаб. № 20, чл.-корр. РАН Баринову С.М. за ценные указания и советы; коллективу лаборатории № 20 ИМЕТ РАН; сотрудникам ИМЕТ РАН д.т.н. Каргину Ю.Ф., к.т.н. Лысенкову А.С., к.т.н. Титову Д.Д., к.т.н. Ашмарину А.А. за помощь в проведении экспериментов и анализе результатов, коллективу лабораторий № 4, № 6 и № 33 ИМЕТ РАН, а также д.х.н. Козюхину С.А. (ИОНХ РАН) за проведение исследований люминесцентных свойств, д.м.н. Сергеевой Н.С. и сотрудникам отделения прогноза эффективности консервативного лечения ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России за проведение биологических испытаний; сотрудникам станции «Ленгмюр» Курчатовского специализированного источника синхротронного излучения "КИСИ-Курчатов" за проведение исследований по спектроскопии XSANES; д.ф.-м.н. Гафурову М.Р. и сотрудникам института физики КФУ за проведение ЭПР исследований.

ГЛАВА 1 ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

1.1 Керамика на основе фосфатов кальция для медицинского применения

Хирургическое лечение болезней и травм опорно-двигательного аппарата неизбежно приводит к образованию значительных костных дефектов, нуждающихся в реконструкции. В настоящее время для этого активно применяются биоматериалы различной природы и принципов действия. Все они должны отвечать следующим требованиям: отсутствие нежелательных химических и биологических реакций с тканями и межтканевыми жидкостями, отсутствие коррозии; материалы должны проявлять биологическую совместимость и биологическую активность [1-7].

Все биоматериалы по своему происхождению принято разделять на природные и синтетические. К первым относятся аллотрансплантаты – материалы, состоящие из деминерализованной кости животного происхождения, и аутооттрансплантаты – костная ткань самого пациента. Однако использование этих материалов связано с рядом сложностей: возможностью отторжения ввиду возникновения отрицательных иммунных реакций при использовании аллотрансплантатов; дополнительным хирургическим вмешательством при использовании аутооттрансплантатов, что повышает риски осложнений и отторжений, а также увеличивает время выздоровления в послеоперационный период [11]. Ввиду этого наибольший интерес для реконструкции дефектов костной ткани представляют синтетические материалы. Эти материалы по характеру взаимодействия с организмом подразделяют на токсичные, если окружающие ткани отмирают при контакте, к ним относятся большинство металлов; биоинертные – материалы, которые не оказывают токсичного действия, но биологически неактивны, например, оксидная керамика на основе ZrO_2 и Al_2O_3 , металлы; биоактивные, нетоксичные материалы, вступающие в непосредственную связь с биологическими системами организма, к ним относятся кальцийфосфатная керамика, стекло и стеклокерамика, биоактивные полимеры и гели, а также композиты на их основе [1].

Фосфаты кальция являются наиболее востребованными синтетическими биоматериалами для восстановления дефектов костной ткани. Они являются аналогами по фазовому и химическому составу минерального компонента костной ткани. Существует большое количество фаз, кристаллизующихся в системе $CaO-P_2O_5$. Наиболее популярными для практического применения в медицине находят материалы на основе ГА и ТКФ в качестве биоматериала для изготовления имплантатов с различной скоростью биодеградации. Кроме того, ГА нашел свое применение в жидкостной хроматографии различных биологических

соединений, например, нуклеиновых кислот, белков и др. [44-46]. Также керамику на основе ГА используют в качестве носителей в технологии изготовления низкотемпературных сорбентов, стабилизаторов и катализаторов для улавливания ядовитых химических элементов и газов [47-49].

Биокерамику на основе ГА и ТКФ изготавливают различной микроструктуры, плотности и пористости – в зависимости от назначения. Более стабильная и прочная по сравнению с ТКФ керамика на основе ГА используется в виде плотноспеченных изделий для заполнения дефектов с повышенными механическими нагрузками или в качестве исходного покрытий на металлических имплантатах для усиления остеоинтеграции и снижения скорости коррозии металла в условиях организма. Титановые имплантаты с такими покрытиями активно используются в ортопедии и стоматологии [50-53]. Благодаря превосходной биосовместимости и биологической активности высокопористую керамику на основе ТКФ используют в качестве скэффолдов для клеточных культур и адресной доставки лекарственных средств [54-60].

После имплантации кальцийфосфатной керамики в костный дефект происходит ее взаимодействие с жидкостями организма, что приводит к ее частичному растворению и осаждению биологического апатита на ее поверхности [5]. Апатитовый слой, образованный *in vivo*, содержит различные эндогенные белки, которые колонизируются в остеогенные клетки и продуцируют внеклеточный матрикс кости [6]. Эти процессы зависят от ряда факторов: морфологии, химического состава и заряда поверхности материала. Различие кристаллических структур ГА и ТКФ отражается на их физико-химических и биологических свойствах [56]. Например, ТКФ имеет более отрицательный заряд поверхности по сравнению с ГА, что способствует адсорбции положительно заряженных остеогенных белков посредством электростатического взаимодействия и стимулирует остеогенную дифференцировку и регенерацию кости [61-63]. При разработке материалов костных скэффолдов стремятся к структурному подобию естественной кости, способному поддерживать транспорт питательных веществ и рост ткани. Поэтому пористая керамика с бимодальным распределением пор по размерам (крупные и тонкие поры) на основе ТКФ пригодна для использования в инженерии костной ткани [64, 65].

Известно, что ТКФ имеет две высокотемпературные модификации (α -ТКФ, β -ТКФ), отличающиеся по структуре, плотности и растворимости, что определяет их биологические свойства и клиническое применение. На основе менее растворимого β -ТКФ получают биокерамику в виде плотных или пористых гранул и блоков. Более растворимый α -ТКФ, в основном, используют в виде порошков при производстве биоцементов. ТКФ также применяют в технологии композиционных материалов на основе ГА/ТКФ или α -ТКФ/ β -ТКФ для регулирования скорости резорбции материала.

В настоящее время в области реконструкции костной ткани биоинертные материалы, не вступающие в реакции со средой организма, и биоактивные материалы, которые при взаимодействии с организмом образуют новую костную ткань, успешно заняли свою нишу и являются востребованными на рынке биоматериалов. Однако, исследования в этой области продолжаются, и на данный момент направлены на поиск и разработку синтетических остеопластических материалов с функциональной активностью, направленной на усиление процессов регенерации костной ткани или (и) адресной доставки лечебного препарата в пораженную зону. Такие материалы представляют собой носитель активного компонента с определенным механизмом воздействия: бактериостатическим или бактерицидным действием, специфической противоопухолевой активностью, остеокондуктивными и/или остеоиндуктивными потенциалами [1-3]. В качестве активных компонентов используют белки (факторы роста), различные типы клеток, генных конструкций, лекарственные препараты и т.д. [4-6]. Химическое включение активного агента в кристаллическую структуру материала носителя является одним из способов функционализации материалов, предназначенных для регенерации костной ткани. Это позволит наделить матрицу биоматериала характерными для функционального агента свойствами, направленными на стимулирование специфических реакций на молекулярном уровне, что позволит обеспечить успешное и эффективное восстановление пациента в послеоперационный период.

1.2 Структура фосфатов кальция

В широком ряду ФК наиболее популярными для применения в медицине являются ортофосфаты, которые отличаются химическим и фазовым составом, уровнем pH и скоростью растворения (табл. 1). Соотношение Ca/P используют для демонстрации взаимосвязи состав-структура-свойства. Чем ниже отношение Ca/P, тем более кислым и водорастворимым является соединение. Так, согласно исследованиям, значение растворимости при физиологических условиях снижается от более кислого монокальцийфосфата моногидрата (МКФМ) до основного ГА в следующем ряду: МКФМ > α -ТКФ > ТеКФ > ДКФД > ДКФ > ОКФ > β -ТКФ > ГА (табл. 1) [7, 66]. Процессы растворения ФК в водной среде могут сопровождаться фазовыми переходами, так α -ТКФ при гидролизе образует ОГА. По растворимости материалов на основе ФК можно судить об их биологическом поведении в организме человека.

Ортофосфаты кальция отвечают трем основным структурным типам: структура типа апатита ($A_{10}X_6Y_2$) характерна для ГА и его замещенных форм, а также для ОКФ и ТеКФ; структура типа глазерита, к ним относятся ТКФ и его полиморфных модификаций; а также слоистые структуры $Ca-PO_4$, в которых кристаллизуются ДКФД, ДКФ и МКФ.

Принято выделять две категории ортофосфатов кальция: низкотемпературные, синтез которых проведен при относительно невысоких температурах, и не нуждающиеся в термической обработке для кристаллизации продукта синтеза; высокотемпературные, нуждающиеся в термической обработке перед использованием. Наиболее близкими к естественной костной ткани и более резорбируемыми являются ДКФД, ОКФ, ОГА и АФК. Однако, технологические особенности получения таких материалов не позволяют создавать материалы с контролируемой формой и структурой. В этой связи в медицинской практике нашли свое применение материалы на основе высокотемпературных фосфатов кальция, основной интерес представляют ГА и ТКФ, их замещенные формы, а также композиты на их основе.

Таблица 1 – Ортофосфаты кальция

Аббревиатура	Наименование	Формула	Атомное отношение Ca/P	Кристаллическая сингония	Пространственная группа
МКФМ	монокальцийфосфат моногидрат	$\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4) \times \text{H}_2\text{O}$	0,50	триклинная	$P1$
ДКФ	дикальцийфосфат	CaHPO_4	1,00	триклинная	$P1$
ДКФД	дикальцийфосфат двухводный	$\text{CaHPO}_4 \times 2\text{H}_2\text{O}$	1,00	моноклинная	$C2$
ОКФ	октакальцийфосфат	$\text{Ca}_8\text{H}_2(\text{PO}_4)_6 \times 5\text{H}_2\text{O}$	1,33	триклинная	$P1$
ОГА	«осажденный» апатит	$\text{Ca}_{10-x}(\text{HPO}_4)_x(\text{PO}_4)_{6-x}(\text{OH})_{2-x}$	1,50-1,67		
АКФ	аморфный кальцийфосфат	$\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2 \times n\text{H}_2\text{O}$	1,50		
МКФ	монокальцийфосфат	$\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)$	0,50	триклинная	$P1$
α -ТКФ	α -трикальцийфосфат	$\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$	1,50	моноклинная	$P2_1/a$
β -ТКФ	β -трикальцийфосфат	$\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$	1,50	ромбоэдрическая	$R3c$
ГА	гидроксиапатит	$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_{2-x}$	1,67	гексагональная	$P6_3/m$
ОА	оксиапатит	$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{O}$	1,67	гексагональная	$P6$
ТеКФ	тетракальцийфосфат	$\text{Ca}_4(\text{PO}_4)_2\text{O}$	2,00	моноклинная	$P2_1$

1.2.1 Кристаллографические особенности ГА

За последние сто лет было проведено и опубликовано большое количество работ по исследованию ГА. Была описана структура ГА, изучены электрохимические связи, механизмы переноса заряда, а также оптические и упругие свойства [66]. В настоящее время работы в этом направлении продолжаются, значительная их часть направлена на получение и исследование структурных особенностей изоморфно-замещенных форм ГА и их взаимосвязи с физико-химическими свойствами.

Для синтетического ГА характерна структура типа апатита с общей формулой $A_{10}X_6Y_2$, где:

$A = Ca^{2+}, Sr^{2+}, Ba^{2+}, Pb^{2+}, Zn^{2+}, Mg^{2+}, Cd^{2+}$ и др.;

$X = PO_4^{3-}, CO_3^{3-}, SiO_4^{4-}, VO_4^{3-}, AsO_4^{3-}$ и др.;

$Y = OH^-, F^-, Cl^-$ или CO_3^{3-} .

Химически чистый ГА кристаллизуется в моноклинной сингонии с пространственной группой $P2_1/b$. При температурах выше 250 °С происходит фазовый переход с изменением кристаллической структуры на гексагональную $P6_3/m$. Структура ГА имеет два кристаллографических положения атомов Са в решетке: Са (1) окружен девятью атомами кислорода в положении, близком к октаэдрическому; Са (2) имеет окружение шестью атомами кислорода, принадлежащих группам PO_4^{3-} и OH^- . Атом Са (2) образует треугольники, параллельные оси c , повернутые друг относительно друга на 60 ° (рис. 1). Параметры кристаллической решетки синтетического ГА: $a = b = 9,432 \text{ \AA}$, $c = 6.881 \text{ \AA}$. Стехиометрический ГА, описанный в моноклинной сингонии, пространственной группы $P2_1/b$ имеет параметры решетки $a = 9,4214 \text{ \AA}$, $b = 2a$, $c = 6.8814 \text{ \AA}$, $\gamma = 120^\circ$. Снижение симметрии до моноклинной происходит из-за упорядочения расположения групп OH^- в кальциевых каналах [2]. Моноклинную структуру ГА возможно получить при гидротермальном синтезе или путем термообработки ГА в условиях водяного пара [1].

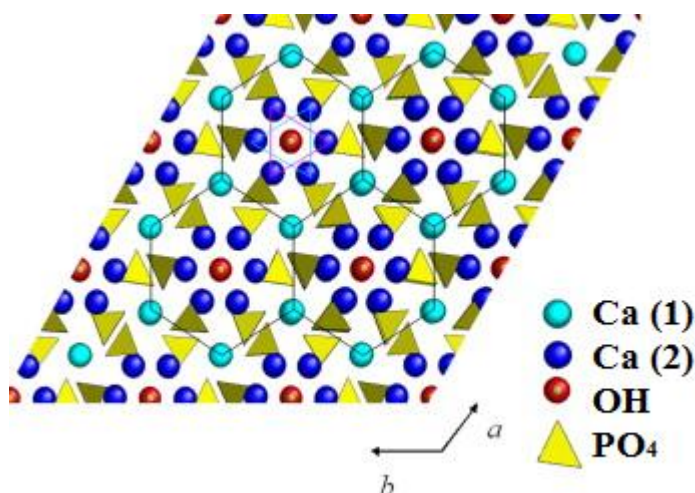


Рисунок 1 – Пространственная модель ГА, передоложенная в [67]

Природная костная ткань содержит значительное количество биологически важных катионов, таких как, магний, натрий, калий и анионных групп: фтор-, хлор-, карбонат- и силикат-группы и др. в незначительном количестве. Структура ГА предрасположена к различным замещениям катионов Ca^{2+} и анионных групп PO_4^{3-} и/или OH^- . В применении к медицинским материалам на основе ГА его изоморфно-замещенные формы интенсифицируют процессы остеогенеза, обеспечивают антибактериальную и противогрибковую активность, а также могут наделить матрицу магнитными, каталитическими, оптическими свойствами – в зависимости от вида и количества изоморфной примеси [65, 68-71]. Таким образом, посредством катионного замещения в структуре ГА можно регулировать свойства материала в зависимости от области применения. Фундаментальными вопросами в изучении замещенных форм ГА являются локализация ионов-примесей в структуре, их распределение по координационным положениям иона кальция $\text{Ca(I)}/\text{Ca(II)}$, рассмотрение механизмов замещения в анионной подрешетке: в положении фосфатной/гидроксильной групп.

1.2.2 Кристаллографические особенности ТКФ

Известно, что ТКФ имеет четыре полиморфных модификации кристаллизующихся в различных сингониях и имеющие различную температуру стабильного состояния: низкотемпературные β - и β' -ТКФ модификации и высокотемпературные формы α - и α' -ТКФ. Материалы на основе α' -ТКФ и β' -ТКФ не имеют практического интереса, поскольку первый существует только при температурах выше 1430°C и почти мгновенно возвращается в α -ТКФ при охлаждении ниже температуры перехода, а последний существует в условиях высоких давлений. α -ТКФ устойчив в температурном диапазоне от 1120 до 1470°C и обладает

метастабильным состоянием при температурах ниже 1120 °С. β -ТКФ стабилен при температурах ниже 1120 °С [9-11].

Кристаллическая структура α -ТКФ относится к моноклинной сингонии с пространственной группой $P2_1/a$, и параметрами кристаллической решетки $a = 12,887 \text{ \AA}$, $b = 27,280 \text{ \AA}$, $c = 15,219 \text{ \AA}$, $\beta = 126,20^\circ$ и $Z = 24$. β -ТКФ кристаллизуется в ромбоэдрической сингонии, пространственной группы $R\bar{3}c$, с параметрами элементарной ячейки $a = 10,439 \text{ \AA}$, $c = 37,375 \text{ \AA}$, $Z = 21$ [1, 72].

В кристаллической структуре α -ТКФ существуют два типа столбцов: один, названный С-С, содержит только катионы Ca^{2+} , а другой, названный С-А, содержит как катионы Ca^{2+} , так и анионы PO_4^- (рис. 2, а). Каждый столбец С-С окружен шестью столбцами С-А. Ромб, отмеченный тонкими сплошными линиями на рис. 2, а совпадает со структурой ГА, в которой по углам ячейки ОН-группы могут замещаться на столбцы С-С. По аналогии, колонны Ca-PO_4 в ГА можно рассматривать как очень искаженные “колонны” С-А [73]. Существенное структурное различие между α -ТКФ и β -ТКФ заключается в том, что в последнем нет столбцов С-С (рис. 2, б). Вместо того, существует два типа С-А: А-столбцы с последовательностью -Р-Са-Са-Р-; В-столбцы с последовательностью -Р-Са-Са-Са-Р-. Каждый А-столбец шестикратно окружен В-столбцами [74].

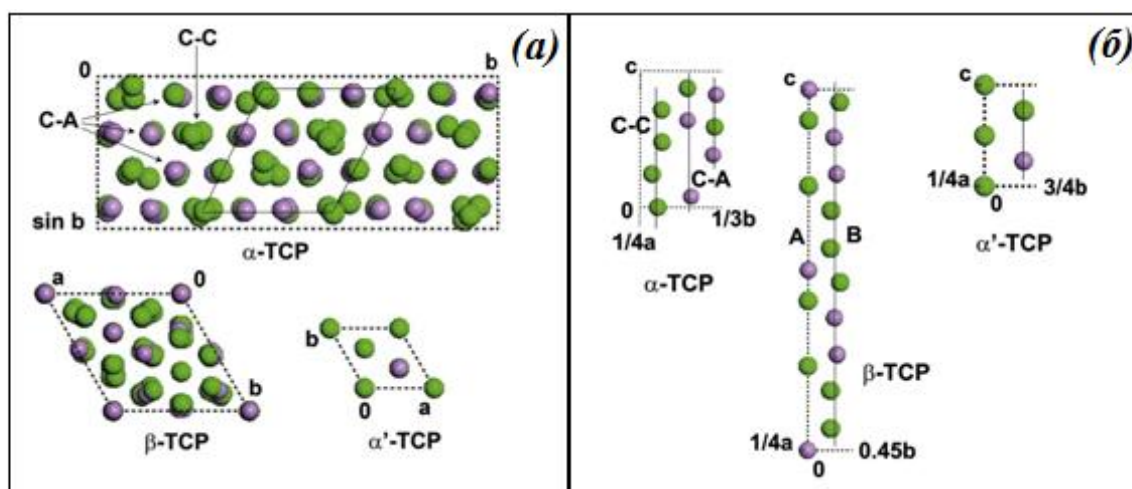


Рисунок 2 – Схематичное изображение проекции α -ТКФ, β -ТКФ и α' -ТКФ: (а) вдоль [001] направления элементарной ячейки; (б) вдоль [001], показывающие расположение атомов в столбцах, где: Ca^{2+} - зеленый, P^{5+} - фиолетовый, (С-С) – катион-катионная колонка, (С-А) – катион-анионная колонка, O^{2-} - отсутствуют, для наглядности [72]

В свою очередь, модификации α - и β -ТКФ отличаются не только по структуре, но и свойствам: плотностью и растворимостью, что, в свою очередь, определяет их биологические свойства и клиническое применение. Структура α -ТКФ имеет плотность упаковки кристаллической структуры ниже, чем β -ТКФ. Следует ожидать, что для “более рыхлой”

структуры α -ТКФ растворение и деградация в физиологической среде будет протекать быстрее, чем для β -ТКФ, что подтверждено на практике [75-77]. β -ТКФ используют в основном для получения биорастворимой керамики в виде плотных или макропористых гранул и блоков, в то время как, более растворимый α -ТКФ используют в основном в качестве мелкодисперсного порошка для изготовления цементов.

Изменение типа кристаллической решетки ТКФ определяется не только внешним воздействием (например, температурой), но также и катонным замещением в структуре. Известно, что катионные замещения стабилизируют структуру β -ТКФ при повышенных температурах. В зависимости от количества замещающего катиона изменяется предпочтительное положение кальция, по которому будет протекать замещение. Так, при небольшом количестве иона замещения протекают в столбцах С-С (рис. 2), при повышении количества – в катион-анионных колонках элементарной ячейки (столбцах С-А) [78, 7].

1.3 Влияние изоморфных замещений на структуру ГА и ТКФ

Структуру синтетических материалов направлено модифицируют с целью оказать влияние на физико-химические и биологические свойства конечного изделия. Введение изоморфного иона в структуру приводит к ее дефектности, нарушению ее порядка. Это приводит к снижению размеров частиц, слагающих материал [79]. Посредством введения изоморфных добавок можно влиять на механические свойства – повышать прочность, а также на биологические – повышать скорость резорбции в организме и адгезию клеток остеобластов. Наличие ионов со специфическими свойствами позволяет наделить материал важными для той или иной области свойствами, такими как антибактериальная и противоопухолевая активности, магнитные, каталитические, оптические и др. свойства.

В настоящее время проведено большое количество работ по получению и изучению синтетических ФК-материалов с различными изоморфными примесями: одновалентными катионами (Na^+ , K^+ и др.) для повышения гомеостаза в организме и процессов деминерализации костной ткани; двухвалентными катионами (Sr^{2+} , Pb^{2+} , Ba^{2+} , Zn^{2+} , Mn^{2+} , Cd^{2+} , Mg^{2+} и др.) для интенсификации процессов остеогенеза, антибактериальной и противогрибковой активности; трехвалентными (Cr^{3+} , Al^{3+} , Fe^{3+} , редкоземельные ионы РЗЭ³⁺ и др.), четырехвалентными (Ti^{4+} , Th^{4+} , U^{4+}) и даже шестивалентными катионы (U^{6+}) с целью обеспечения магнитных, каталитических, антибактериальных и люминесцентных свойств [65, 68-71]. Анионное замещение гидроксильных групп в ГА на фтор повышает устойчивость материала в среде организма, в то время как включение карбонат-групп приводит к повышению скорости растворения. Получены покрытия для металлических имплантатов на основе фтор-

гидроксиапатита легированного ионами Zn^{2+} , Cu^{2+} , Ag^{2+} [67]. Разработаны однофазные материалы, обладающие антимикробной активностью против патогенных бактериальных штаммов *Staphylococcus aureus* [80-83]. В этих работах введение катионов Zn^{2+} , Bi^{2+} , Y^{2+} в структуру ГА повышает адгезию остеобластов и улучшает свойства ГА, необходимые для ортопедического и стоматологического применения, а введение цинка стимулирует процесс остеогенеза в условиях *in vivo* и *in vitro*.

Изоморфизм в структуре возможен при соблюдении нескольких условий: отличие в значениях ионных радиусов не превышает 15 %, близость значений электроотрицательности: – это позволит минимизировать разницу в прочности связей и сохранить структуру [12, 79]. В зависимости от размера встраивание того или иного катиона может привести к сужению или растяжению кристаллической решетки. Сохранение электроотрицательности кристаллической структуры наиболее просто выполняется при близости зарядов ионов, т.е. в случае изовалентности замещения. При гетеровалентном замещении необходимо компенсировать разность зарядов для сохранения структуры.

1.3.1 Катионные замещения в структуре ГА

В структуре ГА ионы кальция находятся в двух кристаллографических положениях, которые представляют собой разные кристаллографические среды: Ca (1) и Ca (2). Ca (1) расположены в октаэдрических каналах атомов кислорода групп PO_4^{3-} и OH^- , а Ca (2) расположены в каналах, которые проходят через трехмерную сеть тетраэдров PO_4^{3-} [6, 11]. Различия в координации катионных сайтов в ГА приводит к тому, что изоморфные ионы будут занимать предпочтительные позиции и приводить к изменениям кристаллической решетки. Исследованиям в данном направлении уделяется повышенное внимание. Определение доминирующего сайта встраивания допанта в кристаллическую решетку ГА является актуальной задачей, решение которой было бы полезным для многих областей науки и техники, в том числе для создания ионных проводников [84-93].

Положение Ca (1) считается более ковалентным, чем сайт Ca (2), и имеет объем $31,92 \text{ \AA}^3$ [91, 92]. Напротив, сайт Ca (2) описывается как более ионный; он “недосвязан” и имеет меньший объем $22,68 \text{ \AA}^3$ [91, 92]. К факторам, определяющим возможные позиции допанта относятся радиус катиона-допанта и его заряд. [93, 94]. Ионы с большим размером, чем Ca^{2+} , предпочтительно занимают более крупный участок Ca (1), в то время как ионы с меньшим размером встраиваются на позицию Ca (2) [41]; однако в литературе имеются данные о том, что этот принцип не всегда соблюдается [93]. Легирование сайтов Ca (1) и Ca (2) приводит к

расширению или сжатию каналов за счет искажения или смещения фосфатных групп внутри решетки [89, 90].

Можно предположить, что в ФК замещение катионами радиусом больше, чем Ca^{2+} , растягивают элементарную решетку, что приводит к увеличению ее параметров. Однако, это утверждение справедливо лишь для двухзарядных катионов. При замещении однозарядным катионом, образуется вакансия, это уменьшает размер канала, и как следствие, параметр a элементарной ячейки [17, 95-97].

Одно- и трехзарядные катионы, замещая ионы Ca^{2+} , нарушают баланс зарядов. В случае замещения однозарядным катионом образуется избыток отрицательного заряда с образованием вакансий по кислороду [79]. В случае замещения трех- и более зарядными катионами компенсация положительного заряда происходит за счет вакансий по катиону. Двухзарядные катионы не нарушают баланса зарядов. Как правило, одно- и трехзарядные катионы занимают позицию Ca (2), поскольку в этом случае больше возможностей для компенсации зарядов, а двухзарядные – позицию Ca (1) [6].

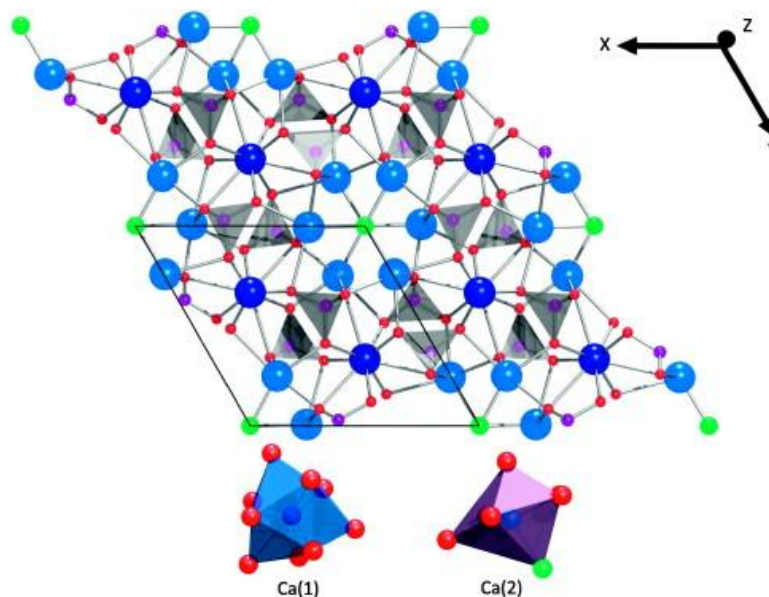


Рисунок 3 – Кристаллическая структура ГА [67]

Так, было установлено, что малые двухзарядные ионы Cu^{2+} и Mg^{2+} , включенные в структуру ГА, предпочтительно занимают участок Ca (1), а более крупные ионы Sr^{2+} , Ba^{2+} и Pb^{2+} предпочитают встраиваться на позиции Ca (2) [12, 98-102]. Но ионы Zn^{2+} , имеющие небольшой радиус, против ожиданий встраивается на позицию Ca (2) [57]. Также экспериментально было подтверждено, что приоритет в занимаемых позициях примесями в

структуре ГА определяет состав и структуру анионной подрешетки. Так, во фторапатите ион Mn^{2+} замещает Ca (2), а в хлорапатите замещаются одновременно Ca (1) и Ca (2) [103].

Исследования по синтезу ГА с замещением Ca^{2+} на однозарядные Li^+ , Na^+ , K^+ показали следующее: введение Li^+ в количестве больше 10 ат. % приводит к трансформации апатитовой фазы до фазы $Ca_{10}Li(PO_4)_7$ с изменением кристаллографической структуры от гексагональной до тригональной. Ион K^+ замещает Ca^{2+} без существенных изменений структурных параметров; замещение на Na^+ в основном происходит с образованием вакансий, для компенсации которых структуру содопируют другими анионами и катионами [104-109].

1.3.2 Катионные замещения в структуре ТКФ

Большое количество исследовательских работ направлено на изучение особенностей структуры как чистого ТКФ, так и замещенного различными катионами: Na^+ , Mg^{2+} , Zn^{2+} , Sr^{3+} , Ga^{3+} , РЗЭ и др. [110-116]. В структуре β -ТКФ существует пять различных кристаллографических кальциевых центров: *Ca (1)*, *Ca (2)*, *Ca (3)*, *Ca (4)* и *Ca (5)* с координационными числами 7, 8, 8, 6 и 6, соответственно [117, 118]. По размеру кальциевые центры расположены в следующем порядке: *Ca (5)* < *Ca (1)* < *Ca (2)* < *Ca (4)*. Среди них центры *Ca (1)*, *Ca (2)*, *Ca (3)* и *Ca (5)* полностью заполнены ионами Ca^{2+} , а *Ca (4)* – частично [117, 119]. Поэтому, логично предположить, что замещения пройдут по позиции *Ca (4)*, однако, природа этого процесса изучена не в полной мере. Согласно исследованиям, направленным на изучение моделей механизма замещения было установлено, что катион с большим ионным радиусом и высоким координационным числом, например Sm^{3+} и La^{3+} , встроится на позиции *Ca (1)* – *Ca (3)*, а меньшие катионы, Na^+ , Ga^{3+} и Al^{3+} , предпочтут положения *Ca (4)* или *Ca (5)* [120].

Ряд изоморфно-замещенных ТКФ представляет широкий спектр новых соединений со структурой β -ТКФ, изоструктурному по отношению к природному минералу витлокиту. На данный момент известны как традиционные соединения общей формулы $M_3(PO_4)_2$ (где $M = Ca, Sr, Ba$), так и $Ca_8ALn(PO_4)_7$ (где $A = Mg, Zn, Mn$; $Ln = Cr, Y, Sc$ и РЗЭ); $Ca_8AR(PO_4)_7$ (где $A = Mg, Zn, Mn$; $R = Li, Na, K$) и $Ca_{10}R(PO_4)_7$ [121-126].

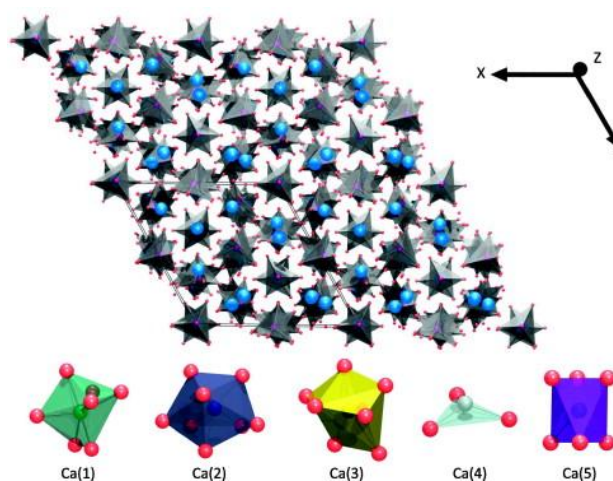


Рисунок 4 – Структура β -ТКФ: пять кальциевых центров в $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ [126]

1.3.3 ГА и ТКФ, частично замещенные ионами РЗЭ

Редкоземельные элементы (РЗЭ) представлены группой из семнадцати элементов, включающей лантаноиды, а также скандий и иттрий. По своим физико-химическим свойствам РЗЭ делятся на легкие и тяжелые лантаноиды [127]. Их уникальные магнитные, оптические и каталитические свойства позволяют использовать их соединения в различных областях вакуумной и атомной техники, в стекольной и керамической промышленности, в катализе, а также в медицине, включая терапию, визуализацию и диагностику [128]. Например, наноматериалы на основе лантаноидов применяются в качестве сенсibilizаторов в фотодинамической терапии рака, в качестве носителя в системах доставки лекарственных средств и/или генов, в контрастных веществах для магнитной томографии и т.д.

Согласно современным литературным данным, лантаноиды присутствуют во всех тканях организма человека, а также в костях, ногтях, волосах и биологических жидкостях в следовых количествах [129]. Известно, что трехвалентные лантаноиды способны замещать кальций в структурах белков и клеточных мембранах [130]. Извлечение РЗЭ из природного апатита является попутным процессом при крупномасштабной их переработке на фосфорное удобрение.

Распространенное содержание РЗЭ в природных минералах апатитах, а также в биологическом апатите человеческого и животного организмов обусловлено высокой гибкостью и структурной стабильностью решеток ГА и ТКФ, близостью ионных радиусов кальция и РЗЭ и их координационного окружения. Для РЗЭ характерны следующие координационные числа (КЧ): от 6 до 12, но чаще встречаются – 8 и 9. Для кальция предпочтительным КЧ является 6. Ионный радиус РЗЭ уменьшается от лантана к лютецию от

0,86 до 1,22 Å для координационных чисел 6-9, а ионный радиус Ca^{2+} для тех же координационных чисел равен 1,00-1,18 Å [131]. Однако, различие в валентностях иона кальция и ионов РЗЭ приводит к необходимости компенсации заряда при замещении. Баланс зарядов является одним из основных условий процесса и может осуществляться тремя основными способами. В первом случае замещение иона с большим зарядом на ион с меньшим зарядом сопровождается образованием вакансии (гетеровалентный изоморфизм с появлением вакансий). При этом структура материала становится дефектной. В природных материалах встречается у сфалерита ZnS с химической примесью индия In^{3+} . На место трех ионов Zn^{2+} приходится два иона In^{3+} и одна вакансия ($3 \text{Zn}^{2+} \leftrightarrow 2 \text{In}^{3+} + \text{V}$). Подобный способ справедлив для замещения ионов железа (Fe^{2+}) на ионы скандия (Sc^{3+}) у вольфрамита ($3 \text{Fe}^{2+} \leftrightarrow 2 \text{Sc}^{3+} + \text{V}$).

Второй случай гетеровалентного изоморфизма: при замещении ионов с большим ионным радиусом на ион с меньшим ионным радиусом. Компенсация валентности в данном случае сопровождается внедрением однозарядного катиона щелочных металлов (R^+) в межузельные пространства. Это явление принято называть гетеровалентным изоморфизмом с внедрением дополнительных атомов в межузельное пространство. В природном материале аметисте замещения ионов кремния (Si^{4+}) на железо (Fe^{3+}) протекает по изложенному выше механизму ($\text{Si}^{4+} \leftrightarrow \text{Fe}^{3+} + \text{R}^+$).

Третья разновидность гетеровалентных замещений связана с компенсацией зарядов атомами другой валентности. Например, кальциево-натриевые шпаты, в которых осуществляется изоморфизм по схеме $\text{Na}^+ + \text{Si}^{4+} \leftrightarrow \text{Ca}^{2+} + \text{Al}^{3+}$, при этом количество атомов не изменяется. Атомы Na и Ca располагаются в одних и тех же узлах пространственной решетки плагиоклазов, кремний и алюминий также занимают структурно-однозначные позиции.

Различие валентностей атомов хозяина и допанта приводит к ограничению предела их изоморфных замещений. Наиболее распространенные гетеровалентные замещения происходят с участием ионов с разницей в зарядах – 1, гораздо более редки – с разностью зарядов – 2 и практически не встречаются замещения с разностью зарядов 3 и более. Также, установлено, что наиболее предпочтительным является замещение с компенсацией за счет другого атома [132]. Хотя гетеровалентные замещения осложняются различием зарядов атомов, они очень распространены в природе, особенно, замещения с сохранением общего числа атомов в структуре.

Согласно литературным данным, легированные лантаноидами композиты на основе ГА показали улучшенные биологические свойства, по сравнению с чистым: повышенную биосовместимость, адгезию и пролиферацию клеток остеобластов [133, 134]. Кроме того, введение в биосовместимый материал ионов РЗЭ придает ему люминесцентные свойства, что позволяет использовать его для оптической визуализации органов и тканей [16, 17, 19, 135].

Актуальным вопросом изоморфного замещения ГА ионами РЗЭ является определение положения ионов примеси в кристаллической решетке, распределение их по координационным положениям кальция [136]. Большое количество работ посвящено замещению ионов Са на ионы лантана (La^{3+}) в ГА, поскольку La^{3+} играет важную биологическую роль: способен подавлять рост бактерий, ингибировать процесс деминерализации дентина, а также усиливать процессы дифференцировки остеобластов. Исследования кристаллической структуры лантан-замещенного ГА (La-ГА) показали, что замещение ионов Ca^{2+} на ионы La^{3+} протекает по позиции Са (2), в то время как Са (1) заняты только Ca^{2+} [21, 137]. Исследования структуры ГА, замещенного ионами La^{3+} , Nd^{3+} , Sm^{3+} , показали, что данные РЗЭ предпочтительно занимают позицию Са (2), структуры таких материалов представлены на рис. 5. Также было установлено, что включение лантаноидов в структуру ГА приводит к образованию твердых растворов замещения в апатитовой фазе, при этом отсутствуют существенные изменения в параметрах ее элементарной ячейки, что объясняется трансформации OH^- в O_2^- при образовании фосфатов РЗЭ(PO_4) [138, 139]. Разность в зарядах РЗЭ и Ca^{2+} оказывает влияние на среднее расстояние связей в решетке ГА: Са (2) – О(ОН) и Са (2) – Са (2), а также Са (2) – О(1-3) [135, 140]. Было установлено, что замещение ионов РЗЭ в ГА осуществляется по механизму ионного обмена, а константа равновесия увеличивается по мере уменьшения размера ионного радиуса РЗЭ. Для ионов La^{3+} , Sm^{3+} , Gd^{3+} , Ho^{3+} , Yb^{3+} и Lu^{3+} замещения в основном протекают по позиции Са (2) [135].

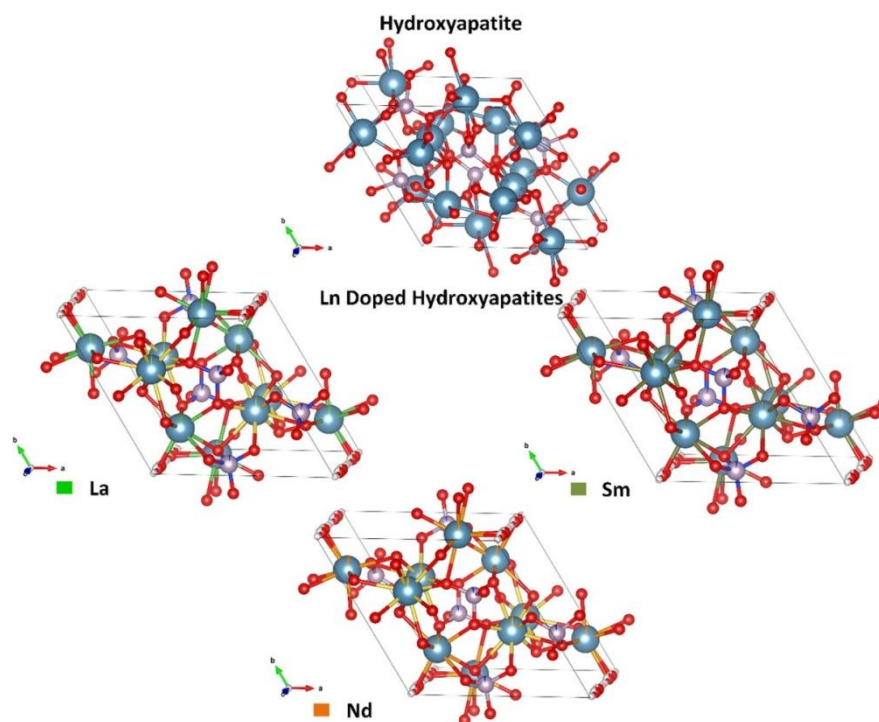


Рисунок 5 - РЗЭ-замещенные ГА [135]

Экспериментальным путем были установлены области предельной растворимости некоторых РЗЭ в кристаллической решетке ГА и соответственное отношение РЗЭ/(Са+РЗЭ) в монофазном материале [138, 139]. Так, для ионов Pr^{3+} и Nd^{3+} оно составило 0,03, а для Ce^{3+} и Sm^{3+} – 0,01. Также проведенные исследования показали, что введение РЗЭ независимо от вида иона в количестве $\text{РЗЭ} / (\text{Са} + \text{РЗЭ}) \leq 0,05$ приводит к увеличению параметров a и c , в большем количестве – снижает параметры элементарной ячейки, что связано с образованием фосфатов $\text{РЗЭ}(\text{PO}_4)$ [21, 137-139].

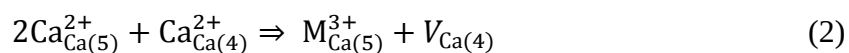
Несмотря на большое количество исследований по синтезу и исследованию катион-замещенных β -ТКФ, вопросы основных кристаллохимических закономерностей процессов замещения до сих пор остаются не установленными. Обычно в решетке ТКФ РЗЭ располагаются на участках $\text{Ca} (1) - \text{Ca} (3)$ и $\text{Ca} (5)$, при этом участок $\text{Ca} (4)$ свободен. Замещения протекают без изменения пространственной группы элементарной ячейки. Компенсация заряда осуществляется за счет «пустого» сайта $\text{Ca} (4)$ [141, 142].

Группой ученых была предложена модель, описывающая замещение Ca^{2+} в структуре β -ТКФ на одновалентные, двухвалентные и трехвалентных катионы [143]. Согласно этим исследованиям, при замещении на каждые три катиона Ca^{2+} приходится два трехвалентных катиона (M^{3+}) и образуется одна вакансия. Данный механизм можно описать уравнением (1):



где, V – вакансия.

Сайт кальция, в котором пройдет замещение, зависит от размеров ионного радиуса примеси. В исследованиях описаны ионы с меньшим ионным радиусом, чем кальций: $\text{Ca}^{2+} = 1,06 \text{ \AA}$; $\text{Al}^{3+} = 0,50 \text{ \AA}$ и $\text{Ga}^{3+} = 0,62 \text{ \AA}$. Было предположено, что замещение пройдет по $\text{Ca} (4)$ и/или $\text{Ca} (5)$. Если замещения проходят по $\text{Ca} (5)$, то можно предположить, что вакансии образуются на $\text{Ca} (4)$ и процесс можно описать уравнением (2):



При заполнении катионами участка $\text{Ca} (4)$, образование вакансий происходит тоже на $\text{Ca} (4)$. Замещения на этих участках будут возможны только при количестве допанта не выше, чем $x=0,3$.

Косвенными методами оптической эмиссионной спектроскопии и рентгенофазового анализа было установлено, что более мелкие катионы Mg^{2+} , Al^{3+} , Ga^{3+} замещают кальций в позиции $\text{Ca} (5)$, когда как более крупные Eu^{3+} , Nd^{3+} , Ce^{3+} - в позиции $\text{Ca} (2)$ [144, 145].

1.4 Церий-замещенные ГА и ТКФ для медицинского применения

Церий (Ce) имеет некоторые отличительные особенности в ряду РЗЭ, а именно является «f-элементом» с электронной конфигурацией: $4f^1 5d^1 6s^2$. Энергия внутреннего 4f-уровня почти равна энергии внешних или валентных электронов. Поэтому для изменения занятости этих уровней не требуется много энергии, что приводит к возникновению в Ce переменной валентности (III) и (IV) [146, 147], благодаря чему, он обладает каталитической активностью. Каталитическая способность материала тем выше, чем больше в его составе Ce (IV) [148]. Помимо каталитической активности, ионы Ce проявляют ряд других специфических свойств, например антибактериальную, противоопухолевую и антиоксидантную способность. Благодаря этому, церий-содержащие соединения активно используются в медицине. В физиологических растворах Ce может существовать в состоянии (III) и (IV), в отличие от других РЗЭ. Наличие люминесцентной активности Ce (III) в УФ-области спектра, обусловленной электронным переходом 4f-5d, делает возможным использование его соединений для изготовления люминофоров.

1.4.1 Антибактериальная активность

Церий-содержащие соединения на протяжении долгого времени применяются в медицине. Так в середине XIX века впервые было обнаружено, что нитрат церия (III) обладает противорвотным эффектом [149-151]. В конце XIX века началось использование нитрата церия (III) в качестве местного антисептика в медицине и ветеринарии [151]. Растворы ацетата церия (III), а также порошки и мази, содержащие стеарат церия (III), использовали для лечения различных кожных заболеваний и травм [150]. Порошок сульфата церия (IV) применялся в качестве антисептического средства под названием «Цериформ» [149]. Позже были проведены исследования бактериостатической и бактерицидной активности хлорида церия (III), нитрата церия (III) и сульфата церия (IV) по отношению к широкому спектру штаммов бактерий [152]. Было установлено, что грамотрицательные бактерии более восприимчивы к действию церий-содержащих соединений, чем грамположительные [152, 153]. Благодаря этому различные соединения Ce (III) и (IV) активно используются в медицине, как в качестве самостоятельного препарата, так и в составе различных биоматериалов таких как: биостёкла, биокерамика, полимеры, композиты на их основе, покрытия на металлических изделиях и др. [154-159]. Исследования антибактериальной активности церий-содержащих биоматериалов показало их активность против *S. aureus* и *E. coli*, при этом цитотоксичность по отношению к остеобластоподобным клеткам MG-63 отсутствует.

Механизм антибактериального действия церий-содержащих соединений до конца не изучен, но установлено два основных принципа. Во-первых, Се поглощается клеткой с нарушением клеточной мембраны, попадая в цитоплазму вызывает ингибирование клеточного дыхания, а также метаболизма глюкозы, что вызывает гибель бактериальной клетки [160]. Действие Се против грамположительных и грамотрицательных бактерий различны, это связано со структурами клеточных мембран. В целом, грамположительные бактерии состоят из более толстой, воскообразной клеточной стенки, что делает их более устойчивыми к внешним воздействиям. Второй принцип основан на влиянии переменной валентности Се на бактерии, причем часто в материалах ионы находятся в двух валентностях одновременно. Соединения с большим содержанием Се (III) обычно имеют повышенное содержание кислородных вакансий, которые положительно влияют на кислородный обмен и окислительно-восстановительные реакции [161]. При физиологическом значении pH среды церий проявляет антиоксидантные свойства, поглощая активные формы кислорода (АФК); при кислом значении pH – прооксидантные свойства, продуцирующие АФК [162]. Данное свойство позволяет обеспечить защиту здоровым клеткам и проявить цитотоксический эффект по отношению к бактериям, имеющим кислую среду. Таким образом, больший антибактериальный эффект имеют соединения с большим количеством Се (III) в составе [163].

1.4.2 Противоопухолевая активность

Впервые в качестве противоопухолевого препарата был использован йодид церия (III). Согласно клиническим отчетам, его применение способствовало уменьшению опухолевых очагов в нескольких случаях местнораспространенных или метастатических опухолей различного происхождения [164, 165]. В настоящее время более активно используются наночастицы оксида церия. Они обладают способностью проявлять антиоксидантные свойства при физиологическом значении pH среды и выступать в роли оксидазы при кислых pH. Известно, что опухолевые клетки имеют кислый pH среды, поэтому использование наночастиц оксида церия позволяет проводить избирательное токсичное действие на раковые клетки [163, 166]. Наночастицы оксида церия имеют высокоразвитую дефектную поверхность, это способствует его агрегации, и снижает противоопухолевый эффект. Избежать этого возможно путем модификации поверхности биосовместимыми сложными полисахаридами [167-169]. На практике наночастицы оксида церия показали хороший терапевтический эффект при лечении рака молочной железы, поджелудочной железы, яичников и легких, а также при лечении рака костной ткани – остеосаркомы [170-174].

1.4.3 Люминесцентные свойства

Ионы церия характеризуются люминесценцией в видимой области света, обусловленной электронными переходами 4f-f или 4f-5d [36-39]. Переход электрона между энергетических уровней в стабильном Се (III) сопровождается быстрым и ярким свечением, а в Се (IV) люминесценция незначительна [40, 175]. Ион Се (III) характеризуется широкими полосами поглощения и излучения за счет высокой чувствительности 5d-орбитали [176]. Благодаря спин-орбитальной связи основное состояние 4f состоит из двух мультиплетов $^2F_{5/2}$ и $^2F_{7/2}$, удаленных друг от друга на несколько тысяч см^{-1} [177]. Ионы Се (III) вводили в составы различных материалов и соединений с целью достижения люминесценции в видимом спектре. Известно, что для Се (III) характерны две основные люминесцентные полосы при 355-370 нм и 420-450 нм, связанные с электронным переходом 4f $\rightarrow$ 5d [178, 179]. Ионы церия являются не только самостоятельными излучателями света, но и используются в качестве ионов сенситизаторов для других РЗЭ, в частности Tb (III) [179, 180]. На протяжении многих лет ионы Се (III) использовали в качестве активаторов в люминофорах и синих светодиодах, поскольку они имеют интенсивную полосу возбуждения в УФ и синих областях. Кроме того, излучения могут варьироваться от длинноволнового УФ до красного света в зависимости от природы и кристаллической и кристаллографической структуры носителя [181, 182]. Традиционно, высокое содержание ионов Се (III) в составе церий-содержащих материалов достигается синтезом в восстановительной или инертной атмосфере [175]. Для этого используют аргон, СО, и смесь $\text{H}_2\text{-N}_2$, также атмосферу СО путем помещения тигля в углеродный наполнитель [175, 183-189]. Се (IV) способен эффективно поглощать УФ-излучение, в связи с чем материалы на основе CeO_2 используются в качестве основного компонента УФ-фильтра нанодисперсных материалов. Диоксид церия обладает каталитической активностью в реакциях органических соединений. Поэтому, наиболее предпочтительно использовать твердые растворы на его основе, например $\text{Ce}_{1-x}\text{Zn}_x\text{O}_{2-x}$ и $\text{Ce}_{1-x}\text{Ca}_x\text{O}_{2-x}$, что позволяет сохранить оптические характеристики, но снизить каталитическую активность.

1.4.4 К вопросам применения Се-ФК в качестве люминесцирующего биоматериала

Ионы РЗЭ активно используются в разработке оптически активных наноструктурированных частиц для multifunctional применения, включая визуализацию, доставку лекарственных средств, тканевую инженерию. Ионы РЗЭ также применяются в получении контрастных веществ для клинической диагностики и лечения при помощи однофотонной эмиссионной томографии (ОФЭКТ), компьютерной томографии (КТ),

позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), магнитно-резонансной томографии (МРТ). К преимуществам наночастиц, легированных ионами РЗЭ, в сравнении с квантовыми точками, наночастицами золота, магнитными наночастицами относится пониженное рассеяние света, немигающее излучение, долгосрочная и стабильная визуализация.

Люминесценция Се (III) обусловлена экраницией электронов с f-оболочки. Электроны уходят с 4f-, 5d- и 6s- оболочек, а на $5s^2 5p^6$ – остаются, сохраняя свои экранирующие свойства. Ион Се (III) имеет нечетное количество электронов на f-оболочке и следующую электронную конфигурацию: Се (III) ($4f^1$). Спектры электронного парамагнитного резонанса таких ионов характеризуются четко выраженным дублетом (крамеровский дублет), ввиду чего повышается взаимодействие таких ионов с кристаллографическим окружением [34]. По мере возрастания числа f-электронов усложняется вид оптических спектров РЗЭ-ионов. Ион Се (III) имеет один f-электрон, поэтому его оптическая особенность обусловлена f-d-переходом, который характеризуется короткими наносекундными временными затуханиями. Ввиду этого, использование РЗЭ с таким переходом привлекает внимание для применения в позитронной томографии [34]. Все это делает возможным применение соединений, содержащих Се (III) в составе, в различных методах оптических визуализаций, в частности при оптической томографии и позитронно-эмиссионной томографии. Таким образом, наличие Се (III) в керамике на основе ФК позволит детектировать состояние материала после имплантации и отслеживать процессы регенерации костного дефекта без повторного хирургического вмешательства. Также наличие люминесцентных свойств Се-ФК порошков позволит использовать их для создания контрастных агентов и флуоресцентных меток.

1.4.5 Церий-замещенные ГА и ТКФ

В физиологических условиях ионы церия могут находиться в двух состояниях Се (III) и Се (IV) с радиусами 1,07 и 0,97 Å, соответственно. Ионный радиус Са (II) в структурах ФК варьируется от 1,00 до 1,18 Å, в зависимости от КЧ. Близость ионных радиусов и координационного окружения ионов Се (III) / Се (IV) и ионов Са (II) позволяет создавать устойчивые катионные замещения в решетке ФК, и, как следствие, получить биосовместимый материал, обладающий антибактериальными и противоопухолевыми свойствами, а также способный к фотолюминесценции в видимой области спектра.

В настоящий момент в разработке таких материалов заинтересованы отечественные и зарубежные исследователи [190-199]. Основные работы направлены на разработку церий-замещенных ГА (Се-ГА). Были проведены исследования влияния введения ионов церия в количестве до 5 мол. % на морфологию и фазовый состав порошков, полученных золь-гель

методом. Было установлено, что введение ионов Се приводит к образованию фазы β -ТКФ в количестве до 8 мас. % после термообработки при 750 °С [190].

Методом осаждения из растворов были получены порошки ГА, с содержанием ионов Се до 0,25 мол. %. При помощи рентгеновской фотоэлектронной спектроскопии (XPS) было установлено, что порошки содержат в своем составе как Се (III) так и Се (IV). Была проведена оценка антибактериальной активности данных материалов против *E. coli* и *S. aureus*: установлено, что действие порошков увеличивается с содержаниями Се, будучи более эффективными против *E. coli* [42].

В работе [191] установлено, что наночастицы чистого ГА проявляют антибактериальный эффект только при принудительном контакте с бактериальной клеткой, в то время как эффект наночастиц Се-ГА проявлялся независимо от вида контакта.

В работе [192] методом осаждения из растворов получены порошки Се-ГА, содержащие ионы Се в количестве до 5 мол. %. Обнаружено образование фазы фосфата церия (монацита церия) в процессе осаждения. Изучено влияние концентрации ионов Се на интенсивность и время жизни люминесценции. Установлено, что максимальным свечением обладал материал, содержащий 0,3 мол. % ионов Се, последующее повышение концентрации приводит к концентрационному гашению.

На основе керамики Се-ГА был разработан биодатчик для анализа различных биологических жидкостей [193]. Данный материал показал высокую электрокаталитическую активность и воспроизводимость результатов.

Были получены композиционные материалы на основе Се-ГА в качестве покрытия металлических носителей для использования в очистке воды от фтора путем его адсорбции на поверхность [194], а также покрытия титановых костных имплантатов на основе Се-ГА и коллагена с целью улучшения эксплуатационных характеристик [195].

Большое количество работ направлено на разработку и изучение материалов на основе ГА, допированного ионами Се в комплексе с другими ионами. Например, совместное допирование Се – Zn и Се – Sr позволило получить не цитотоксичный материал с расширенным антибактериальным действием [196]. При совместном допировании ГА ионами Се – Yb и Се – Pr, было установлено, что при концентрации Се до 0,50 мол. % введение иона Yb и Pr в количествах 0,58 и 1,50 ат. % приводит к цитотоксичности материала [197].

Работы, направленные на получение и изучение церий-содержащих трикальцийфосфатов (Се-ТКФ), опубликованы в меньшем объеме, чем для Се-ГА. Наибольшее внимание исследователей уделяется изучению витлокитоподобной структуре церий-содержащего ТКФ (β -ТКФ). Так, методом твердофазного синтеза был получен материал на основе β -ТКФ, содержащий ионы Се в количестве до 0,18 мол. %. Данный материал обладал свечением в

фиолетовой области видимого света, причем наибольшая интенсивность свечения была характерная для состава, содержащего Се в количестве 0,07 мол. % [198]. Разработаны композиционные материалы на основе Се-замещенного витлокита и хитозана с 0,05 мол. % Се и установлена улучшенная остеогенная активность и способность к регенерации костной ткани [199].

1.5 Методы получения фосфатов кальция, содержащих ионы РЗЭ

Условия синтеза порошков ФК являются определяющими факторами при получении материалов с контролируемыми свойствами. Использование различных методов синтеза и варьирование их условий позволяет регулировать свойства порошков: их стехиометрию, морфологию, степень закристаллизованности, удельную поверхность. К основным методам синтеза ФК относят: твердофазный синтез, гидротермальный синтез и осаждение из растворов. В условиях твердофазного синтеза, вещества имеют скорость диффузии значительно ниже, чем в реакциях ионного обмена в жидкостях, что делает указанный метод наиболее длительным и энергозатратным; также данный метод не позволяет достичь гомогенности конечного продукта. Гидротермальный метод является мокрым методом и осуществляется в замкнутой системе (реакторе). При этом возможно в полной мере контролировать процесс синтеза воздействием температуры и давления, но данный метод является более энергетически и экономически затратным, по сравнению с методом осаждения из растворов. Данный метод позволяет получить высокодисперсные порошки фосфатов кальция с заданными химическими и физическими свойствами. По этой причине метод осаждения из растворов получил широкое распространение.

Получение ГА и ТКФ осаждением из растворов предполагает смешение водных растворов солей, содержащих ионы Ca^{2+} и PO_4^{3-} , в определенных соотношениях и при значениях pH среды. В качестве источника Ca^{2+} используют хлориды (CaCl_2), нитраты ($\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$), карбонаты ($\text{Ca}(\text{CO}_3)_2$), гидроксиды ($\text{Ca}(\text{OH})_2$) и другие растворимые соли кальция. В качестве источников PO_4^{3-} используют ортофосфорную кислоту (H_3PO_4), гидрофосфат аммония ($(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$), фосфат калия (K_3PO_4) и др. Уровень pH среды, как правило, регулируют водным раствором аммиака или гидроксидами щелочных металлов [7, 200]. На начальной стадии синтеза образуется осадок фосфата кальция, который не отвечает заданному фазовому составу. Для более полного прохождения реакции, увеличения отношения Са/Р и кристаллизации осадка необходима его выдержка в маточном растворе. Также, скорость фазообразования можно регулировать путем изменения температуры синтеза, концентрации исходных реагентов, скорости смешения, pH среды и времени старения [7, 200, 201].

Введение допанта в состав ФК можно осуществить разными методами, однако наиболее предпочтительным является введение на стадии получения порошков. При этом обеспечивается равномерное распределение допанта по объему частиц результатом чего являются высокодисперсные порошки с равномерным распределением компонентов, шанс вхождения в структуру повышается. В литературных источниках указано, что РЗЭ-ФК наиболее часто получают методом осаждения из растворов, а также твердофазным высокотемпературным или гидротермальным синтезом [202-216].

Осаждением из растворов были получены порошки ГА и ТКФ, а также композитов на их основе, содержащих различные ионы РЗЭ в широком ряду концентраций. В качестве прекурсоров в большинстве случаев используют нитрат и гидроксид кальция, гидрофосфат аммония и фосфорную кислоту. Ионы РЗЭ (La^{3+} , Tm^{3+} , Yb^{3+} , Eu^{3+} , Nd^{3+}) вводят через растворы нитратных, карбонатных солей или оксидов путем добавления расчетного количества к раствору кальция в начале синтеза или по капельно в процессе смешения растворов, содержащих Ca^{2+} и PO_4^{3-} , либо после смешения [202-209]. Значение pH при синтезе поддерживают на уровне 6-8 для ТКФ и 9-12 для ГА. Такой метод синтеза в большинстве случаев позволяет получить однофазный продукт без РЗЭ-содержащих примесей. Так, при замещении La^{3+} до 15 мас. %, Yb^{3+} до 6 мас. % и Tm^{3+} до 0,5 мас. % в структуре β -ТКФ сохраняется термическая стабильность материала до 1000 °С, значения параметров элементарной ячейки не изменяются [202, 203]. Полученные осаждением из растворов порошки ГА, содержащих ионы La^{3+} , Nd^{3+} , Eu^{3+} в количествах до 5 мол. %, соответствуют структуре ГА, а введение ионов допантов не влияет на параметры кристаллической решетки [206-209].

ТКФ является высокотемпературным ортофосфатом кальция, поэтому как чистый ТКФ, так и РЗЭ-ТКФ могут быть получены в ходе твердофазного синтеза. При твердофазном синтезе порошки карбоната кальция, гидрофосфата кальция, а также $\text{РЗЭ}_2\text{O}_3$ ($\text{РЗЭ} = \text{Eu}^{3+}$, Dy^{3+} , Ho^{3+} , Er^{3+} , Yb^{3+} , Lu^{3+}) смешивали в рассчитанных количествах до однородной смеси, после чего прокаливали при температурах выше 1100 °С [210-214]. В результате были получены мелкокристаллические, однофазные порошки твердых растворов РЗЭ- β -ТКФ. Были выявлены тенденции к снижению параметров элементарной ячейки в ряду РЗЭ ($a = b = 10,4695(3)$ Å, $c = 37,500(3)$ Å для Ln, и $a = b = 10,4073(2)$, $c = 37,273(2)$ Å для Yb) [214].

Dy^{3+} - и Eu^{3+} -содержащие ГА были получены гидротермальным методом из хлорида и нитрата кальция, фосфата натрия и гидрофосфата аммония, ионы РЗЭ вводили через хлоридные соли или оксиды [215, 216]. Смеси в расчетных количествах и заданных концентрациях помещали в тефлоновые реакторы и выдерживали более суток при температуре выше 150 °С. Полученные порошки отвечали структуре ГА и не содержали примесей соединений РЗЭ.

Опубликованы работы по получению порошков церий-содержащих фосфатов кальция для использования в различных отраслях науки и техники в виде порошков, керамики или композиционных материалов [217-219]. В данных работах большое внимание уделяется методу осаждения из растворов солей [217]. Таким методом были получены порошки ГА с отношением Ce/Ca до 5 %. В качестве источника ионов Се использовали нитрат церия ($\text{Ce}(\text{NO}_3)_3$). Синтез проводили при постоянном перемешивании при температуре 80-90 °С, pH среды поддерживали на уровне 8-12. В результате получены порошки, отвечающие структуре апатита и имеющие в составе церий-содержащую фазу, предположительно оксида (CeO_2) о чем свидетельствует пик при $2\theta = 28,6^\circ$ на дифрактограмме. В работе [218] осаждением из растворов были успешно получены монофазные порошки со структурой витлокита (β -ТКФ), содержащие ионы церия в структуре в количестве, равном отношению $\text{Ca}/\text{Ce}=0,05$. Изменение параметров кристаллической решетки авторы связывают со встраиванием Се в структуру витлокита.

Гидротермальным методом в тefлоновом автоклаве при температуре 180 °С в течении 48 ч были получены порошки твердых растворов системы фтор-ГА, содержащий ионы церия и магния в количествах до 2 мол. % [218].

Методом высокотемпературного твердофазного синтеза смешением в заданных количествах CaCO_3 , $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ и CeO_2 с последующим прокаливанием при температуре 850 °С в течении 1ч были получены порошки $\beta\text{-Ca}_{3-1,5x}\text{Ce}_x(\text{PO}_4)_2$, где: $x = 0,03; 0,05; 0,07; 0,09; 0,12; 0,15$ и $0,18$ моль. Материалы после синтеза соответствовали структуре β -ТКФ, не содержали примесных церий-содержащих фаз. Подобным методом были получены двойные фосфаты $\text{Sr}_9\text{Lu}(\text{PO}_4)_7$, содержащие ионы Се в количестве 0,5 мол. %.

Таким образом, на основании анализа литературных данных, были сделаны выводы, что химическое осаждение является воспроизводимым методом получения высокодисперсных порошков катион-замещенных ФК, энергетически и экономически выгодным. Однако, при получении однофазного материала со структурой ГА могут возникнуть некоторые сложности, связанные с неполным встраиванием иона Се в решетку ГА и образованием церий-содержащих фаз, таких как фосфат, оксид или гидроксид церия.

1.6 Выводы по литературному обзору

Активная разработка синтетических кальций-фосфатных биоматериалов с функциональной активностью направлена на усиление процессов регенерации дефектов костной ткани или (и) адресной доставки лечебного препарата в пораженную зону, а также на разработку методов повышения эффективности отслеживания динамики восстановления в

области дефекта. Модификация структуры ФК посредством замещения ионов кальция на ионы РЗЭ служит одним из перспективных методов придания указанных свойств биосовместимой биоактивной матрице материала имплантата. РЗЭ обладают высоким химическим сродством к кальцию в биомолекулах и тканях, благодаря близким ионным радиусам и координационному окружению. В ряду РЗЭ церий является одним из самых актуальных для медицинских применений, поскольку обладает выраженными антибактериальными, антиоксидантными, противоопухолевыми свойствами; способность к люминесценции создает предпосылки для использования его соединений в активно развивающихся методах неинвазивной диагностики лечения дефектов костной ткани с использованием люминесцентных компонентов на основе церия. Все эти особенности приводят к заключению о значимости развития научных представлений разработки церий-содержащих ФК: ионы церия могут быть включены в структуру фосфатов кальция, образуя твердые растворы замещения, и наделять материал матрицы свойствами для них эффектами.

Анализ литературных источников позволяет сформулировать следующие выводы:

1. Керамика на основе ГА и ТКФ широко используется в реконструкции дефектов костной ткани. Такие материалы не вызывают местных и общих токсических реакций, проявляют биологическую совместимость и биологическую активность.
2. В виду роста интереса к биосовместимым материалам, обладающих дополнительными функциональными свойствами, такими как антибактериальная и противоопухолевая активности, магнитные, каталитические, люминесцентные и др. свойства, активно ведутся работы по функционализации материалов на основе ГА и ТКФ посредством катионного замещения.
3. Ионы РЗЭ обладают рядом уникальных свойств и используются в различных областях вакуумной и атомной техники, в стекольной и керамической промышленности, в катализе, а также в медицине, включая терапию, визуализацию и диагностику. РЗЭ имеют близкие к Са (II) размеры ионных радиусов и значения координационных чисел, таким образом выполняются основные требования для успешного изоморфного замещения ионов кальция на ионы РЗЭ в структуре ФК.
4. Соединения, содержащие ионы церия из ряда РЗЭ, используют в медицине в качестве антибактериального и противоопухолевого агента, а в составе биоматериала церий способствует адгезии и пролиферации остеобластов. Таким образом, включение его в структуру ФК позволит получить материал с собственной антибактериальной и противоопухолевой активностью и начать антибактериальную и/или противоопухолевую терапию непосредственно после имплантации материала, что снизит риски возникновения воспалительных реакций и отторжения материала.

5. Церий-содержащие биоматериалы с люминесцентной активностью перспективны для обеспечения возможности применения неинвазивных методов диагностики процессов репарации зоны дефекта костной ткани в послеоперационный период. В соединениях церий присутствует в смешанной валентности (III)/(IV), а интенсивность люминесценции церий-содержащего материала зависит от содержания ионов Ce(III), присутствия примесей различной природы и характеристик частиц материала. Таким образом, для получения церий-содержащих ГА и ТКФ с люминесцентными свойствами одним из основных моментов является достижение повышенной концентрации Ce(III) в кристаллической решетке биоматериала.

6. Одним из наиболее перспективных способов получения Ce-замещенных ФК рассматривается методов осаждения из растворов, который обеспечит получение высокодисперсных неагрегированных порошков с равномерным распределением допанта по объему частиц. В качестве источников ионов церия (III) используют его растворимые соли, например, нитрат церия (III).

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

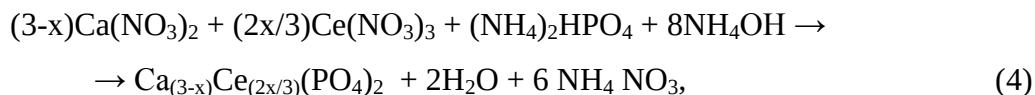
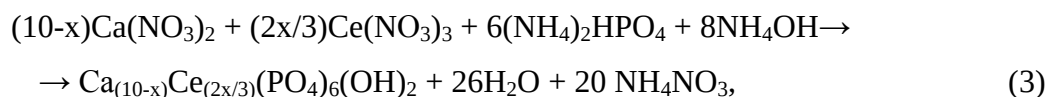
В данном разделе описаны исходные материалы, используемые в работе, приведены технологии синтеза порошков и получения керамики на их основе, а также методы и подходы, используемые для решения поставленных задач.

2.1 Материалы и технология

В работе были использованы следующие материалы: нитрат кальция $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \times 4\text{H}_2\text{O}$ марки «хч» ГОСТ 4142-77, гидрофосфат аммония $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ марки «чда» ГОСТ 3772-74, 25 % водный раствор аммиака NH_4OH марки «чда» ГОСТ 3760-79, $\text{Ce}(\text{NO}_3)_2 \times 6\text{H}_2\text{O}$ марки «хч» ТУ 6-09-4081-75, вода дистиллированная в соответствии с ГОСТ 6709-72, спирт этиловый ГОСТ 5962-2013.

2.1.1 Получение порошков Се-ФК

Синтез порошков Се-содержащих фосфатов кальция (Се-ФК) проводили классическим методом осаждения из растворов солей. Раствор нитрата церия (III) концентрацией 0,1 М добавляли к 0,5 М раствору нитрата кальция, к полученной смеси покапельно добавляли 0,5 М раствор гидрофосфата аммония. Добавляли 25 %-ный раствор аммиака для поддержания необходимого pH среды: $11 \pm 0,5$ для ГА и $7 \pm 0,5$ для ТКФ. Количество исходных компонентов рассчитывали согласно реакции (3) для получения Се-ГА и реакции (4) – для Се-ТКФ. Количество Се рассчитывали относительно атомного содержания Са в ГА или ТКФ (0; 0,10; 0,25 и 0,50 %). В табл. 2 приведены нумерация и расчетные параметры для составов.



где $x = ([\text{Ca}] \times y) / 100$; $y = 0; 0,1; 0,25$ и $0,5$ %.

Таблица 2 – Наименование и расчетные параметры составов Се-ФК

Состав	у	х	Содержание Се		Формула соединения
			мас. %	ат. %	
Се-ГА					
ГА-0	0	0	0	0	Ca ₁₀ (PO ₄) ₆ (OH) ₂
ГА-1	0,10	0,010	0,09	0,02	Ca _{9,990} Ce _{0,007} (PO ₄) ₆ (OH) ₂
ГА-2	0,25	0,025	0,23	0,04	Ca _{9,975} Ce _{0,017} (PO ₄) ₆ (OH) ₂
ГА-3	0,50	0,050	0,46	0,08	Ca _{9,950} Ce _{0,033} (PO ₄) ₆ (OH) ₂
Се-ТКФ					
ТКФ-0	0	0	0	0	Ca ₃ (PO ₄) ₂
ТКФ-1	0,10	0,003	0,09	0,02	Ca _{2,9970} Ce _{0,002} (PO ₄) ₂
ТКФ-2	0,25	0,008	0,23	0,04	Ca _{2,9925} Ce _{0,005} (PO ₄) ₂
ТКФ-3	0,50	0,015	0,45	0,08	Ca _{2,9850} Ce _{0,010} (PO ₄) ₂

После синтеза ГА осадок оставляли на старение в течении 24 ч при комнатной температуре, для ТКФ старение не проводили. Осадок фильтровали на воронке Бюхнера, сушили при температуре 70 °С, измельчали в корундовой ступке, просеивали через сито с размером ячеек 100 мкм.

2.1.2 Получение керамики

Прессование порошков выполняли на ручном гидравлическом прессе в стальных пресс-формах для балочек с размерами 30×4×4 мм и для дисков с размерами Ø10×4 мм без введения временно-технологической связки при комнатной температуре. Давление прессование составило 100 МПа.

Обжиг образцов осуществляли в печах различного типа. В печи с SiC-нагревателями заготовки обжигали при температурах от 1100 до 1350 °С в воздушной среде. В муфельной печи сопротивления – при температурах от 700 до 1000 °С в воздушной среде. Восстановительную среду получали обжигом образцов в корундовых тиглях в углеродной засыпке без контакта с засыпкой.

Горячее прессование порошков проводили в печи горячего прессования Thermal technology Inc HP 250-3560-20 в углеродной пресс-форме в атмосфере аргона при давлении 30 МПа, температурах 900, 1000, 1100 и 1200 °С с выдержкой 10 мин.

Пористые керамические гранулы получали суспензионным методом реплики полимерной высокопористой ячеистой губки и последующим выжиганием органической составляющей. Суспензию готовили на основе 10%-ного раствора желатина с добавлением прокаленных при 400 °С порошков Се-ФК. Полученной суспензией пропитывали полимерные

губки с ячеистой структурой, сушили при 80 °С и обжигали при 1300 °С. Полученные блоки дробили и рассеивали для отбора необходимой фракции 500 – 1000 мкм.

2.2 Методы исследования

2.2.1 Рентгенографические исследования

Рентгенофазовый анализ (РФА) порошков и керамики проводили с использованием дифрактометра XRD-6000 (Shimadzu, Япония) и банком данных JCPDS 2003. Также РФА проводили с помощью дифрактометра Ultima IV (Rigaku, Япония). Исследования были выполнены при следующих условиях: монохроматизированное излучение $\text{CuK}\alpha$ ($\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$) в диапазоне 2θ от 10 до 60 град. с шагом 0,02 град., при скорости движения счетчика 2 град./мин. С учетом кристаллохимических особенностей определяемых фаз погрешность их количественной оценки составила ± 3 отн. %.

Для расчета параметров ячейки выбирали наиболее четкие, неперекрывающиеся, достаточно интенсивные линии. Параметры элементарной ячейки кристаллов рассчитывали по рефлексам с индексами плоскостей (hkl): (2 0 0) и (0 0 2) для ГА, (0 2 10) и (2 2 0) для β -ТКФ, и (-1 9 1), (0 3 4) и (-3 3 5) для α -ТКФ.

Размер области когерентного рассеяния кристаллов (ОКР), составляющих частицы порошков, определяли по эффекту уширения дифракционных линий, обусловленному их малым размером, по формуле Шеррера:

$$D_{hkl} = \frac{\lambda}{\beta_s \cdot \cos \theta} \quad (5)$$

где D_{hkl} – величина ОКР, которая зависит от направления отражения [hkl]; λ – длина волны монохроматического рентгеновского излучения; β_s – интегральная полуширина пиков, если считать, что все уширение пика обусловлено только размерным эффектом; θ – угол дифракции. Расчет проводили на полувывоте дифракционных отражений (3 0 0) исследуемых порошков ГА.

2.2.2 Удельная площадь поверхности

Удельную площадь поверхность ($S_{уд.}$) порошков и гранул измеряли по методу БЭТ низкотемпературной адсорбции азота на приборе Tristar 3000 (Micromeritics, США). Удельная площадь поверхности – это общая площадь поверхности раздела между твердой и газообразной фазами в наноматериале, приходящаяся на 1 г твердой фазы. Удельная площадь поверхности твердого тела данной массы обратно пропорциональна размеру составляющих его частиц. В

случае частиц сферической формы и одинакового диаметра D (нм), удельная поверхность S уд ($\text{м}^2/\text{г}$), позволяет рассчитать этот диаметр по формуле:

$$D = \frac{6000}{S_{\text{уд}} \cdot \rho_{\text{ист}}} \quad (6)$$

где $\rho_{\text{ист}}$ – плотность, $\text{г}/\text{см}^3$: 3,156 для ГА и 3,067 для ТКФ.

2.2.3 Инфракрасная спектроскопия

ИК-спектры материалов регистрировали с помощью вакуумного ИК-спектрометра Vertex 70V (Bruker, США) в диапазоне $400\text{--}4000\text{ см}^{-1}$ с разрешением 4 см^{-1} с использованием приставки ATR в режиме Transmission. Анализ спектров проводили на основании литературных и справочных данных.

2.2.4 Химанализ

Количественный элементный анализ Ca, P и Se проводили с помощью аналитического метода атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно связанной плазмой (АЭС-ИСП) на атомно-эмиссионном спектрометре Optima 5300DV (Perkin Elmer Inc, США).

2.2.5 Сканирующая электронная микроскопия

Исследование поверхности шлифов и излома керамических материалов и порошков, а также определение среднего размера агрегатов и кристаллов, морфологии и т.д. проводили на приборе Tescan Vega II SBU (Tescan, Чехия), оснащенном энергодисперсионным спектрометром INCA Energy 300 (Oxford Instruments, Великобритания).

Работу на СЭМ осуществляли в режиме действия вторичных электронов (SE) и обратно отраженных электронов (BSE); разрешающая способность прибора 3,0 нм (при 30 кэВ), максимальное увеличение до $\times 300000$, ускоряющее напряжение 1-30 кэВ. Предварительно на поверхность образцов наносили золото с помощью напылительной установки Q150R (Quorum Technologies, Великобритания).

2.2.6 Просвечивающая электронная спектроскопия

Исследование морфологических характеристик порошков после синтеза проводили с помощью просвечивающего электронного микроскопа (ПЭМ) JEM-1011, (JEOL Ltd., Япония). Фиксация ПЭМ-изображений выполнялась цифровой камерой бокового расположения Gatan Erlangshen ES500W с автоматической коррекцией контраста. Программа управления фотокамерой и обработки изображений: Digital Micrograph v.3 (Gatan). Исследование морфологических характеристик керамики проводили с помощью просвечивающего электронного микроскопа JEM-2100 (JEOL, Япония), работающего при мощности 200 кВ и оснащенным энергодисперсионным спектрометром INCA.

2.2.7 Термический анализ

Исследования физико-химических процессов, происходящих в образце при непрерывном нагреве, проводили с помощью комплекса методов на приборе синхронного термического анализа STA 409 Luxx (Netzsch, Германия) в режимах: дифференциального термического анализа (ДТА); дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК); термогравиметрии (ТГ). Используемое оборудование фиксирует изменение линейных размеров образца при изменении температуры, позволяет определить изменение теплосодержания исследуемого материала и энтальпии как функцию температуры или времени. Результаты детектировали при нагреве образцов до 1400 °С с постоянной скоростью 10 °/мин.

2.2.8 Дилатометрические измерения

Изучение спекания керамики проводили с помощью горизонтального дилатометра DIL 402C (Netzsch, Германия) при измерении линейных размеров образцов в атмосфере аргона с постоянной скоростью 10 °/мин. При этом кинетику изотермического уплотнения обычно описывают выражением:

$$\frac{\Delta l}{l} = K\tau^n \quad (7)$$

$$K = K_0 \exp\left(-\frac{Q}{R}T\right) \quad (8)$$

где $\Delta l/l$ – относительная усадка; τ – время; $n = \text{const}$ – характеризует механизм уплотнения, Q – энергия активации, R – газовая постоянная. Константа скорости K экспоненциально растет с температурой T и включает поверхностное натяжение, размер частиц, коэффициент диффузии и др. величины. Величины показателя n и энергии активации Q можно найти из опытов,

проведенных при непрерывном подъеме температуры с различной постоянной скоростью по методике определения непрерывной усадки.

2.2.9 Керамические показатели

Были определены показатели плотности прессовок, пористости, плотности и усадки керамических образцов полученных материалов. Для расчета этих параметров измеряли массу образцов на аналитических весах с точностью до 0,0001 г и линейные размеры с помощью штангенциркуля с точностью 0,05 мм. Ошибка определения плотности прессовки составляла до 0,02 %, открытой пористости керамических образцов – до 0,05%, плотности керамических образцов – до 0,05%.

Пористость и плотность керамики

Открытую пористость (P_o) и среднюю плотность (ρ_m) керамических образцов измеряли методом гидростатического взвешивания по формулам:

$$P_o = (m_1 - m_0)/(m_1 - m_2)100 \quad (9)$$

$$\rho_m = (m_0\rho_{ж})/(m_1 - m_2) \quad (10)$$

где m_0 – масса сухого образца, г; m_1 – масса насыщенного жидкостью образца, взвешенного в жидкости, г; $\rho_{ж}$ – плотность применяемой жидкости, г/см³; m_2 – масса насыщенного жидкостью образца, взвешенного на воздухе г.

Прочность при изгибе

Испытания проводили при комнатной температуре на разрывной машине Instron 5581 (Instron, США) при скорости деформирования 0,5 мм/мин при расстоянии между внешними опорами нагружающего устройства 20 мм. Точность измерения нагрузки составляла 0,25 %. Предел прочности при трехточечном изгибе определяли для плотных керамических образцов в форме балочек прямоугольного сечения. Расчет производился автоматически с учетом формулы:

$$\sigma_{изг} = 3Pl/(2bh^2),$$

где $\sigma_{изг}$ – прочность при изгибе, МПа; P – разрушающая нагрузка, Н; l – расстояние между опорами, мм; b – ширина образца, мм; h – высота образца, мм. Для получения среднего значения проводили не менее трех параллельных определений. Отклонение значений составляло до 10 %.

2.2.10 Микротвердость

Микротвердость измеряли по методу Виккерса с помощью микротвердомера Micro-hardness tester 401 MVD с нагрузкой на индентор 980 мН. Значение микротвердости (HV) рассчитывалось автоматически с учетом формулы :

$$HV = 0,102 \frac{F}{S} = 0,102 (2F \sin \frac{\alpha}{2}) / (d_1 d_2) = 0,1891 F / (d_1 / d_2) \quad (11)$$

где, F – нагрузка, используемая при измерении, Н; d – среднеарифметическое значение длин диагоналей отпечатка d_1 и d_2 .

2.2.11 Люминесценция

Спектры возбуждения и люминесценции образцов регистрировали при комнатной температуре с помощью спектрометра LS55 (Perkin Elmer Inc., США) с диапазоном возбуждения (λ_{exc}) 200-800 нм, с диапазоном эмиссии (λ_{em}) 300-800 нм, разрешением 0,5 нм.

2.2.12 Электронный парамагнитный резонанс (ЭПР)

ЭПР-эксперименты проводили на спектрометре Elexsys E580 (Bruker, США) в X-диапазоне ($\nu_{\text{МВт}} = 9,6$ ГГц) при пониженных температурах ($T = 20-10$ К). Измерения проводились в импульсном режиме. Спектры ЭПР регистрировали с помощью детектирования интегральной интенсивности электронного спинового эха в зависимости от напряженности магнитного поля.

2.2.13 Спектроскопия рентгеновского поглощения (XANES)

Валентность активного компонента Се определяли методом спектроскопии рентгеновского поглощения (XANES) на станции «Ленгмюр» Курчатовского специализированного источника синхротронного излучения "КИСИ-Курчатов". Станция использует излучение поворотного магнита. Монохроматизация излучения осуществляется кристаллом-монохроматором прорезного типа Si (111). Для фильтрации высоких гармоник применялось плоское рентгеновское зеркало. Образец помещали на фторопластовый столик 3х-кружного твердотельного гониометра, установленного на позиции ленгмюровской ванны. Измерения проходили вблизи L3 края поглощения Се, с энергетическим разрешением $\Delta\lambda/\lambda \approx 5 \times 10^{-4}$. Регистрацию зависимости выхода флуоресцентного сигнала от образца при изменении

энергии падающего излучения осуществлялась твердотельным энергодисперсионным детектором Vortex Ex90.

2.2.14 Биологические исследования *in vitro*

Биологические исследования были подведены в МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. Исследования в *in vitro* проводили на пористых керамических гранулах Се-ФК размером 500-1000 нм. Перед началом эксперимента образцы были отмыты в большом объеме дистиллированной воды до стабильного значения $pH=7,3\pm 0,1$ и далее были подвергнуты стерилизации в сухожаровом шкафу (Binder, Германия) при температуре 180° С в течение 1,5 ч.

Определение цитотоксичности

Цитотоксичность образцов изучали экстракционным методом в соответствии с ГОСТ ИСО 10993.12.2015. Для получения экстрактов опытных образцов в стеклянные флаконы помещали навески образцов массой $0,4\pm 0,05$ г и добавляли к ним по 2,0 мл полной ростовой среды (ПРС) следующего состава: среда DMEM («ПанЭко», Россия), 10% эмбриональной телячьей сыворотки («HyClone», США), L-глутамин 60 мг/мл, («ПанЭко», Россия), гентамицин 50 мкг/мл («Дальхимфарм», Россия) и 1,0 М раствора соли Нерес-Na («ПанЭко», Россия). Приготовление экстрактов проводили в стерильных условиях в термостате при температуре 37 °С в течение 24 ч на шейкере («Elmi LTD», Латвия) при скорости вращения 150 об./мин.

В качестве тест-культуры для оценки цитотоксичности использовали перевивную клеточную линию остеосаркомы человека MG-63 (Российская коллекция клеточных культур позвоночных, Институт цитологии РАН, Санкт-Петербург). Плотность посева клеток MG-63 в исследовании составляла $7,0\times 10^3$ кл./лунку (96-луночный планшет, «Corning», США) в объеме 200 мкл ПРС. Внесение экстрактов из образцов Се-ФК к клеткам в объеме 200 мкл осуществляли через 24 ч после посева MG-63 в состоянии субконфлюентного монослоя культуры, предварительно полностью удалив ПРС из лунок. В качестве отрицательного контроля к клеткам добавляли ПРС, положительного контроля – ПРС, содержащую 50 % ДМСО («ПанЭко», Россия). Для каждого образца Се-ФК и контролей использовали не менее четырех повторов. Планшеты с клетками инкубировали в атмосфере CO₂-инкубатора («Sanyo», Япония) при температуре 37 °С и содержании CO₂ 5%. Сроки культивирования культуры клеток MG-63 в присутствии экстрактов составляли 24 и 72 ч.

Все процедуры с материалами и клетками проводили в стерильных условиях культурального бокса (ламинарный шкаф II класса защиты «Heraeus», Германия).

Жизнеспособность клеток MG-63 оценивали с помощью МТТ-теста. Тест основан на способности дегидрогеназ живых клеток восстанавливать 3-(-4,5-диметилтиазолил-2)-2,5-дифенилтетразолий бромистый (МТТ, «Sigma», США) в голубые кристаллы формазана. Как было показано ранее, количество образовавшегося формазана может отражать не только метаболическую, но и пролиферативную активность различных типов клеток человека и животных [220].

Для проведения МТТ-теста по окончании культивирования из каждой лунки отбирали по 100,0 мкл среды и вносили по 25 мкл раствора МТТ в концентрации 5 мг/мл. Через 3 ч инкубации (5% CO₂, 37 °С) из каждой лунки декантировали весь объем среды. Растворение образовавшегося формазана осуществляли с помощью изопропилового спирта (200 мкл на лунку) («Химмед», Россия). От осадка, образующегося в результате преципитации белков в изопропанол, освобождались центрифугированием планшетов в течение 15 мин при 3000 об./мин («Юпан», Франция). Далее из каждой лунки переносили по 100 мкл супернатанта в 96-луночный плоскодонный планшет («Costar», США) и измеряли оптическую плотность раствора формазана на спектрофотометре Multiscan FC («Thermoscientific», США) при длине волны 540 нм.

Для каждого образца вычисляли пул жизнеспособных клеток (ПЖК) по отношению к контролю (в %) по формуле:

$$\text{ЖК} = \frac{OD_{\text{опыт}}}{OD_{\text{контроль}}} 100\% \quad (12)$$

где OD – значение оптической плотности раствора формазана в опыте и в контроле, соответственно.

При оценке острой цитотоксичности, согласно ГОСТ Р ИСО 10993.5-99, рассчитывали индекс токсичности (ИТ) по формуле:

$$\text{ИТ} = 100\% - \frac{OD_{\text{опыт}}}{OD_{\text{контроль}}} \quad (13)$$

Образец материала считали нетоксичным при величине ПЖК > 70% и значении ИТ ≤ 30%, соответственно.

Оценка цитосовместимости

Исследования по оценке цитосовместимости нетоксичных образцов *in vitro* проводили на перевивной линии клеток остеосаркомы человека MG-63 методом прямого контакта материалов с тест-культурой. Для этого навески (16,0±0,5 мг/лунка) каждого типа стерильного образца раскладывали по лункам 48-луночного планшета («SPL», Корея) и вносили по 500,0 мкл ПРС для предварительного замачивания гранул. Соотношение между массой материала и объемом ПРС составляло 1:30. Через 24 ч из лунок декантировали ПРС и вносили клеточную суспензию MG-63 в объеме 50,0 мкл (концентрация 300,0×10³ кл./мл, 15,0×10³ кл. /лунку) на каждый

образец Се-ФК. Через 3 ч объем ПРС доводили до 500,0 мкл. На каждый срок эксперимента использовали по четыре лунки каждого типа материала: триплет для оценки цитосовместимости образца, 1 – в качестве оптического бланка. Контролем служили лунки с клетками на культуральном пластике полистирене, а также на ГА и ТКФ.

Планшеты с клетками инкубировали в CO₂-инкубаторе. Культивирование осуществляли в течение 1, 4, 7 и 11 сут с регулярной сменой среды, начиная с 7-го дня эксперимента, – ежедневно.

Для проведения МТТ-теста в 48-луночных плашках из контрольных и опытных лунок с образцами Се-ФК удаляли часть ПРС, оставляя в них по 200,0 мкл, затем вносили по 50,0 мкл раствора МТТ, после 3-х часовой инкубации растворяли кристаллы формазана в изопропанол в объеме в 300,0 мкл. Далее действовали, как было указано выше.

Для цитосовместимых образцов оценивали матриксные (для клеток) свойства поверхности по способности опытного образца материала поддерживать адгезию и пролиферацию тест-культуры. Так, если величина ПЖК в разные сроки эксперимента была ниже контрольных значений, то матриксные свойства расценивали как умеренные, если была на уровне или выше контроля (> 100%) – как выраженные.

На этапах экспериментов осуществляли визуальный контроль процессов экспансии клетками поверхности образцов материалов и их фотоархивирование (стереолупа «Olympus», Япония).

Обработку полученных данных проводили с помощью компьютерной программы BIOSTAT.EXE. Достоверность различий оценивали с использованием параметрического t-критерия Стьюдента. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

2.2.15 Исследование антибактериальной активности

Антибактериальную активность исследовали методом наложения активного материала на свежесейянный бактериальный газон. Образцы экспериментальных материалов тестировали на клинических штаммах грамотрицательных бактерий *Escherichia coli* (*E. coli*) и *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) и грамположительных бактерий *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) и *Micrococcus luteus* (*M. luteus*). Исследования приводили на пористых керамических дисках диаметром 5 мм, полученных полусухим прессованием с последующим обжигом при 1000 °С в окислительной среде. Перед началом эксперимента образцы керамики стерилизовали в сухожаровом шкафу при температуре 120 °С в течении 2 ч. Бактериальные культуры выращивали в жидкой питательной среде. Суспензию концентрацией 10⁶ КОЕ/мл сеяли на слой питательного агар. Затем на свежесейянный бактериальный газон помещали образцы,

культивировали в термостате при температуре 37 °С в течении 24 ч. Оценку антибактериальной активности проводили по наличию и ширине зоны подавления роста бактериальной культуры.

2.2.16 Исследование растворимости в модельном растворе SBF

Исследование растворимости образцов проводили в модельной жидкости, имитирующей внутреннюю среду организма SBF (simulated body fluid), состав которой указан в табл. 3. Исследование проводили на пористых керамических гранулах размером 500-1000 мкм после выдержки в растворе SBF в количественном соотношении материал/раствор = 1/60, в замкнутой системе при постоянной температуре 37 °С и постоянном перемешивании в течении следующих сроков 1, 3, 7, 14, 28 и 56 сут. После каждого срока были проведены следующие исследования: изучение количественного содержания ионов [Ce], [Ca] и [P] в растворах методом АЭС-ИСП, потери массы образцами и исследование микроструктуры методом СЭМ.

Таблица 3 – Ионный состав буферного раствора SBF

Ионы	Na ⁺	K ⁺	Mg ²⁺	Ca ²⁺	Cl ⁻	HPO ₄ ²⁻	SO ₄ ²⁻	HCO ³⁻	pH
Концентрация, mM	142,0	5,0	1,5	2,5	147,8	1,0	0,5	4,2	7,4

ГЛАВА 3 ЦЕРИЙ-ЗАМЕЩЕННЫЕ ГИДРОКСИАПАТИТЫ (Се-ГА)

3.1 Порошки Се-ГА

По результатам химического анализа, установлено, что Се входит в составы порошков после синтеза почти полностью от расчетного количества (табл. 4). Содержание ионов церия в соединениях составляет 0; 0,09; 0,23 и 0,46 мас. % (для ГА-0, ГА-1, ГА-2 и ГА-3, соответственно) и рассчитаны индексы $x = 0; 0,009; 0,024; 0,049$ составов $\text{Ca}_{(10-x)}\text{Ce}_{(2x/3)}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$. Полученные порошки Се-ГА имеют желтоватую окраску, в отличие от белого ГА-0, причем интенсивность цвета с увеличением концентрации церия в составе возрастает. Желтый оттенок приобретает за счет Се-содержащего компонента (исходный нитрат церия (III)) с этим характерным цветом.

Таблица 4 – Расчетные и экспериментальные данные по содержанию Се в составах Се-ГА

Состав	Расчетные значения			Фактические значения		
	Содержание Се		Формула	Содержание Се		Формула
	мас. %	ат. %		мас. %	ат. %	
ГА-0	0	0	$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$	0	0	$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$
ГА-1	0,09	0,02	$\text{Ca}_{9,990}\text{Ce}_{0,007}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$	0,09	0,01	$\text{Ca}_{9,991}\text{Ce}_{0,006}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$
ГА-2	0,23	0,04	$\text{Ca}_{9,975}\text{Ce}_{0,017}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$	0,23	0,04	$\text{Ca}_{9,976}\text{Ce}_{0,016}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$
ГА-3	0,46	0,08	$\text{Ca}_{9,950}\text{Ce}_{0,033}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$	0,46	0,07	$\text{Ca}_{9,951}\text{Ce}_{0,033}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$

Согласно данным БЭТ, все порошки после синтеза имеют $S_{\text{уд}}$ выше 100 м²/г, характеризуются нанометровым размером частиц 15±2 нм (табл. 5). Площадь удельной поверхности ГА-0 составляет 144 м²/г. Введение церия в структуру ГА в количестве 0,09 мас. % приводит к снижению $S_{\text{уд}}$ до 134 м²/г, а дальнейшее повышение его содержания приводит к ее увеличению до 151 м²/г (для ГА-3).

Таблица 5 – Площадь удельной поверхности и средний размер частиц порошков Се-ГА

Состав	$S_{\text{уд}}, \text{м}^2/\text{г}$	D, нм
ГА-0	144	14
ГА-1	134	15
ГА-2	148	13
ГА-3	151	13

На рис. 6 представлены изображения ПЭМ порошков Се-ГА после синтеза. В ряду составов порошков морфология частиц изменяется от вытянутой эллипсоидальной формы до

игольчатой, порошки более склонны к агломерации. С введением церия в составы происходит увеличение длины и поперечного сечения частиц. Так, размеры частиц ГА-0 составляют от 5 до 10 нм в ширину и до 35 нм в длину, а частицы ГА-3 имеют ширину до 15 нм и длину до 45 нм.

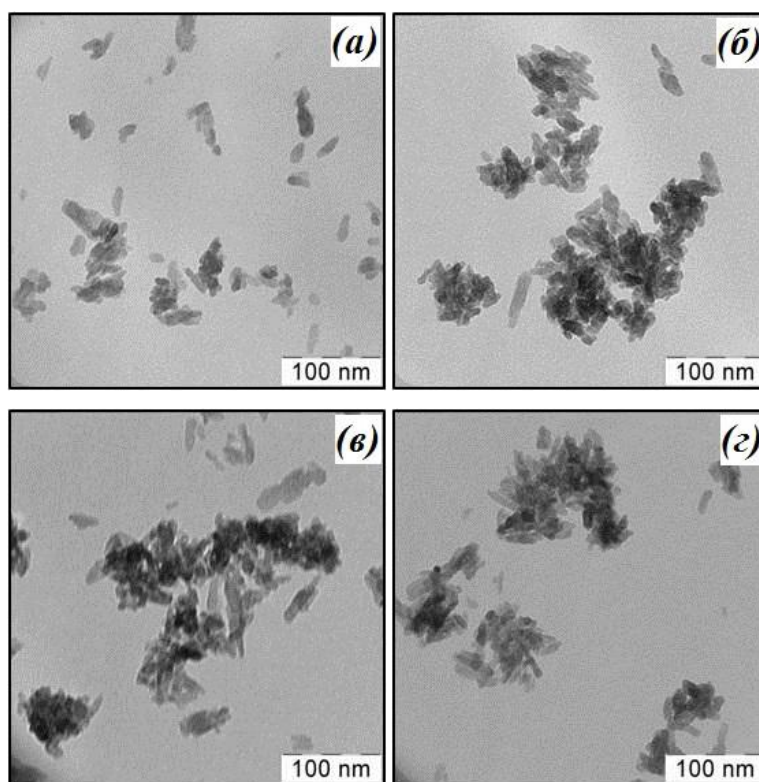


Рисунок 6 – Изображения ПЭМ порошков Се-ГА после синтеза:

(а) ГА-0; (б) ГА-1; (в) ГА-2; (г) ГА-3

ИК-спектры порошков после синтеза составов ГА и Се-ГА показаны на рис. 7, а. Во всех образцах со стороны низких волн присутствуют полосы поглощения, характерные для ГА: при 472 см^{-1} колебания, характерные для связи Р-О (ν_2); при $559, 602\text{ см}^{-1}$ – деформационные колебания, соответствующие связи О-Р-О (ν_4); при 963 см^{-1} – симметричное растяжение связи Р-О (ν_1); при 1020 и 1090 см^{-1} – ассиметричное растяжение связи О-Р-О (ν_3). Присутствуют полосы колебаний связи О-Н при 631 и 3570 см^{-1} , характерных для структурных ОН-групп в ГА. Наличие пиков при $1327, 1418, 1450\text{ см}^{-1}$, соответствующих С-О связям (ν_2) и (ν_3), объясняется растворением атмосферного CO_2 в водном растворе при синтезе порошков. При замещении ионов Са (II) на ион Се (III) в структуре ГА имеет место избыточный положительный заряд, для компенсации которого должен образоваться свободный O_2^- из ОН-групп. Это подтверждается уменьшением интенсивности полос колебаний связи О-Н при 631 см^{-1} для замещенных составов с повышением концентрации Се. На их спектрах, в отличие от

ГА-0, присутствуют полосы поглощения деформационных колебаний связи Р-ОН при 869 см^{-1} и связи С-О (ν_3) при 820 см^{-1} , что свидетельствует об изменениях структуры апатита при введении ионов Се. Также было обнаружено, что с введением Се происходит снижение интенсивности колебаний фосфатных групп в диапазоне длин волн 470-600 и $960\text{--}1100\text{ см}^{-1}$, что также указывает на изменения структуры ГА, связанных с включением ионов Се.

ИК-спектры порошков, термообработанных при $1300\text{ }^{\circ}\text{C}$ в окислительной среде имеют аналогичный вид (рис. 7, б). Отсутствие пиков для С-О при $1327, 1418, 1450\text{ см}^{-1}$ и О-Н $1600\text{--}1700\text{ см}^{-1}$ обусловлено удалением CO_3^{2-} и адсорбированной воды при повышенных температурах обработки. Составы Се-ГА также имеют пик при 426 см^{-1} , отвечающий колебанию связи Се-О, вероятно, вследствие наличия фазы CeO_2 . Интенсивность колебаний фосфатных групп в интервале длин волн поглощения 470-600 и $960\text{--}1100\text{ см}^{-1}$ изменяется незначительно с введением ионов Се, что возможно связано с высвобождением ионов Се из структуры с последующей сегрегацией в отдельную фазу.

Поскольку метод ИК-спектроскопии более чувствителен к изучению ковалентных связей, он служит лишь косвенным доказательством факта замещения ионов Са (II) на ион Се (III) в ГА. Вместе с этим, основываясь на полученных результатах, можно заключить следующее: спектры порошков ГА-0 и Се-ГА после синтеза содержат характерные для ГА функциональные группы; введение ионов церия приводит к уменьшению интенсивности полос поглощения фосфатных групп, а также к наличию полос поглощения деформационных колебаний связи Р-ОН при 869 см^{-1} и связи С-О (ν_3) при 820 см^{-1} . Это дает основания полагать, что ионы Се (III) встраиваются в кристаллическую решетку ГА в процессе осаждения, возможно с нарушением зарядового баланса в решетке и вовлечением карбонатных ионов для его компенсации. Термообработка при $1300\text{ }^{\circ}\text{C}$ в окислительной среде приводит к образованию фазы CeO_2 , что отражается на ИК-спектрах в виде соответствующего пика со стороны низких волновых чисел и отсутствием полос поглощения карбонатных групп.

Таким образом, установлено, что методом осаждения растворов нитрата кальция, нитрата церия (III) и гидрофосфата аммония в условиях комнатной температуры и $\text{pH} = 11 \pm 0,5$ получены порошки со структурой ГА, сложенные частицами игольчатой формы с размером около 15 нм, содержащие Се в количестве 0; 0,09; 0,23 и 0,46 мас. %.

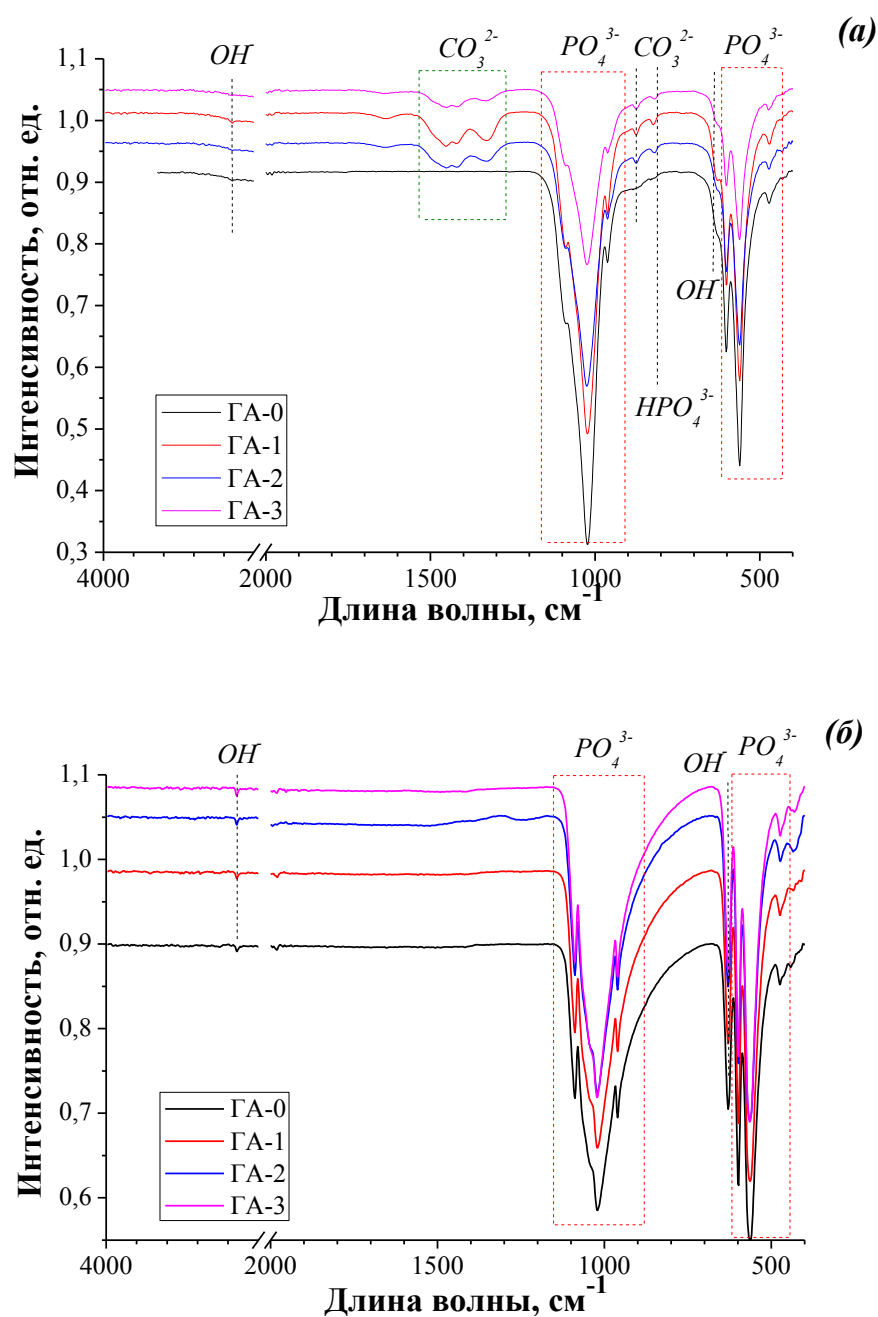


Рисунок 7 – ИК-спектры порошков Се-ГА: (а) после синтеза; (б) после термообработки при 1300 °С в окислительной среде

3.2 Термическая стабильность материалов на основе Се-ГА

3.2.1 Окислительная атмосфера

Известно, что ГА термически стабилен до 1300-1350 °С в окислительной среде, поэтому исследование фазового состава и термической стабильности проводили на порошках термообработанных до этой температуры. Согласно результатам РФА термообработанных

порошков, установлено, что все составы имеют кристаллическую структуру ГА. На дифрактограммах ГА-2 и ГА-3 наличествует пик при $2\theta = 28,5^\circ$, характерный для фазы CeO_2 (№ 81-0792 JCPDS) (рис. 8). Следовательно, введение ионов Се в количестве 0,23 мас. % и выше приводит к образованию примесной фазы CeO_2 в условиях прокаливания в воздушной среде. Поскольку вышеизложенные результаты исследований порошков после синтеза свидетельствуют о встраивании Се (III) в кристаллическую решетку ГА в результате реакции осаждения, предполагается, что его высвобождение в отдельную фазу произошло в результате окисления $\text{Ce (III)} \rightarrow \text{(IV)}$ в процессе термообработки в атмосфере воздуха.

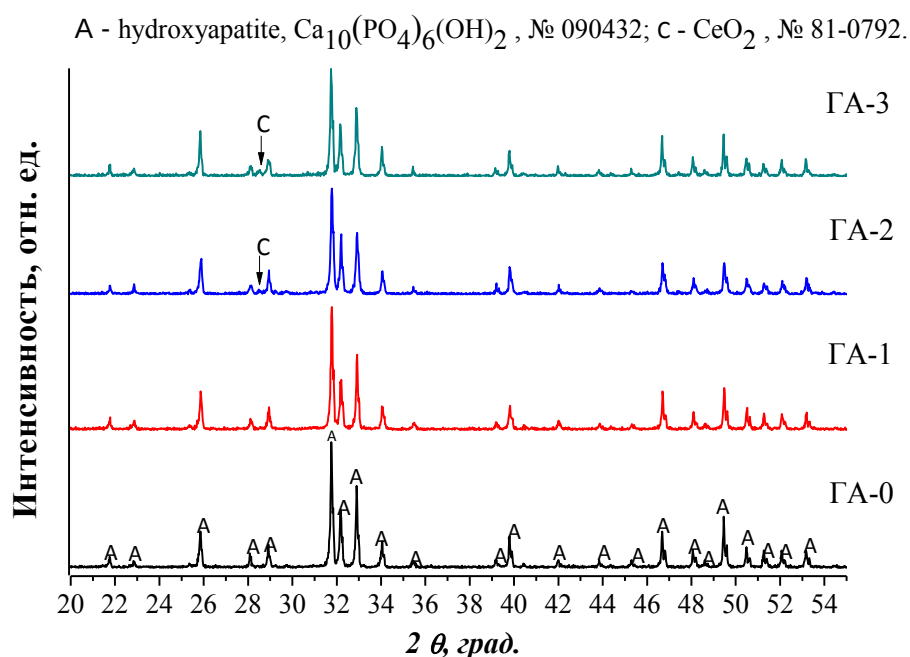


Рисунок 8 – Дифрактограммы порошков Се-ГА, прокаленных при 1300 °С

Для определения температуры образования CeO_2 исследовали фазовый состав порошков, термообработанных при более низких температурах 700, 1000 и 1200 °С в окислительной среде.

Дифракционные линии порошков, прокаленных при 700 °С, имеют низкую интенсивность, что связано с низкой закристаллизованностью фазы (рис. 9, а). С дальнейшим повышением температуры обработки до 1200 °С для порошков характерны более интенсивные и узкие дифракционные пики, обусловленные ростом частиц (рис. 9, б, в). Об этом свидетельствует значение ОКР, увеличивающиеся для каждого материала с ростом температуры обработки (примерно до 20 нм – при 700 °С, до 80 нм – при 1200 °С) (табл. 5). Установлено, что образование CeO_2 происходит при температуре 1000 °С (рис. 10).

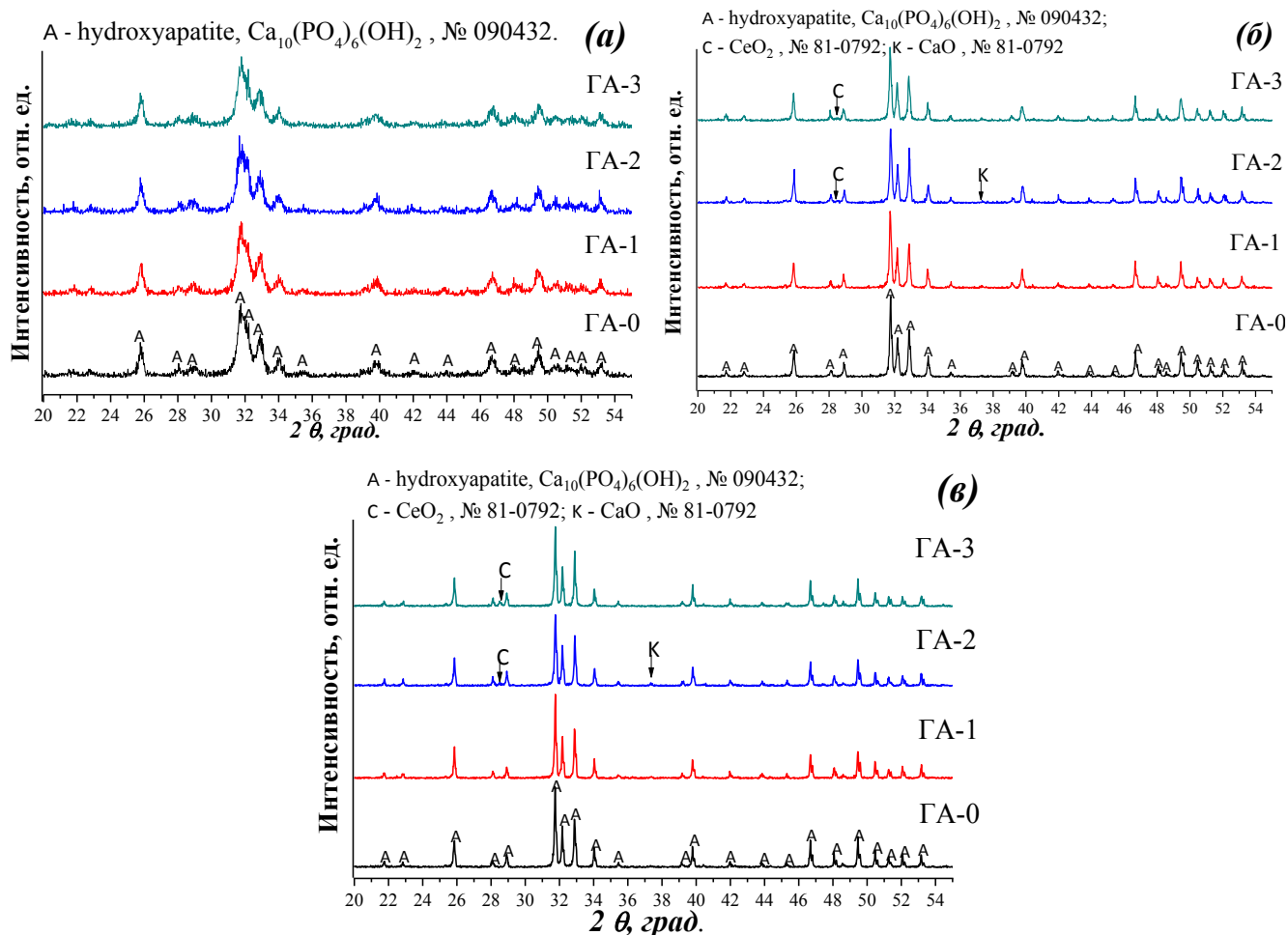


Рисунок 9 – Дифрактограммы порошков Се-ГА, прокаленных при температурах, °C:
(а) 700, (б) 1000, (в) 1200

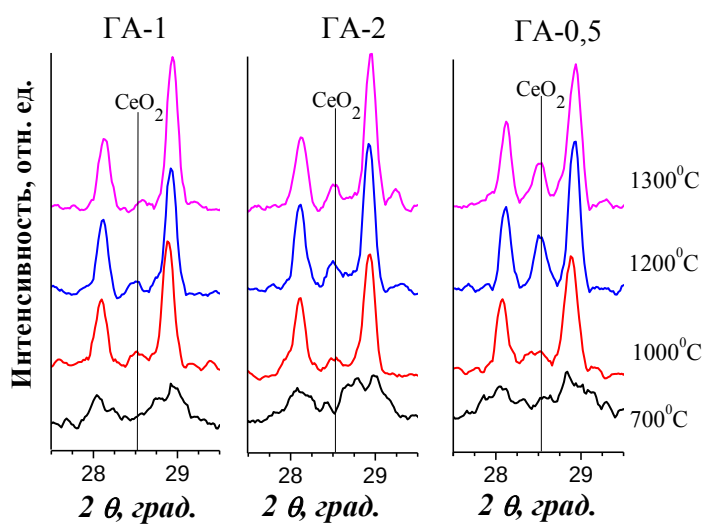


Рисунок 10 – Дифрактограммы составов ГА-1, ГА-2 и ГА-3: детализация основного пика CeO_2 в зависимости от температуры обработки

Был проведен высокотемпературный РФА порошка состава ГА-2. Съемку проводили при постоянном нагреве при температурах 23, 400, 600, 750 и 1000 °С в окислительной среде (рис. 11). До температуры 1000 °С кристаллизации фазы CeO_2 не выявлено, что также подтверждает РФА порошков, термообработанных при 1000 °С в печи без выдержки (с закалкой) (рис. 12). С ростом температуры основные пики ГА на дифрактограмме смещаются в область меньших углов, что свидетельствует об увеличении параметров кристаллической решетки (рис. 11).

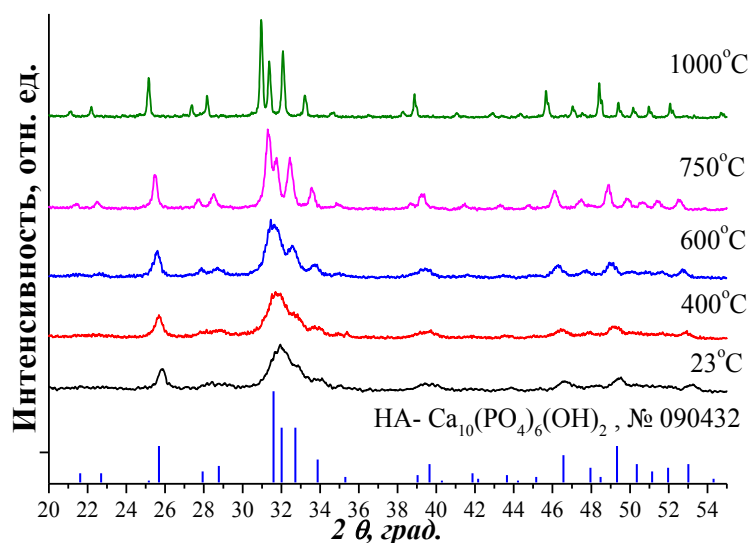


Рисунок 11 – Дифрактограммы порошка ГА-2, съемка при температурах: 23, 400, 600, 750 и 1000 °С

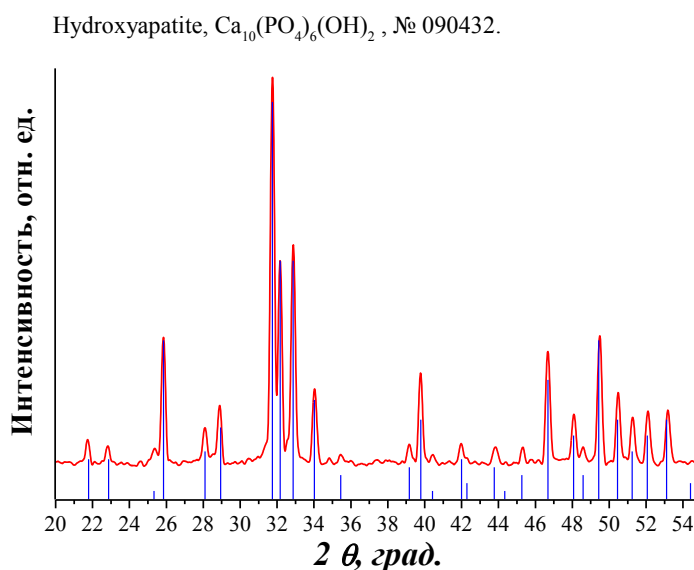


Рисунок 12 – Дифрактограмма порошка ГА-2, термообработанного в печи при 1000 °С с закалкой

Результаты расчетов параметров кристаллической решетки представлены в табл. 6. Так, порошок ГА-0, прокаленный при 700 °С, характеризовался параметрами кристаллической решетки $a = 9,469 \text{ \AA}$ и $c = 6,906 \text{ \AA}$, превышающими справочные данные базы данных JCPDS PCPDFWIN ($a = 9,432 \text{ \AA}$, $c = 6,881 \text{ \AA}$). Сведения из литературных источников подтверждают завышение параметров кристаллической решетки ГА, полученных осаждением из растворов ($a = 9,493 \text{ \AA}$, $c = 6,916 \text{ \AA}$), которые снижаются с повышением температуры обработки ввиду повышения степени закристаллизованности частиц [11, 12]. ГА-1 при температуре 700 °С имеет параметры $a = 9,435 \text{ \AA}$ и $c = 6,910 \text{ \AA}$, с повышением температуры до 1000 °С параметр a возрастает до $9,449 \text{ \AA}$, а c остается в пределах погрешности. Термообработка при 1200 и 1300 °С приводит к снижению параметра a и незначительному снижению параметра c . Такая тенденция изменения параметров кристаллической решетки сохраняется для ГА-2. Для ГА-3 изменение параметров начинается с температуры 1200 °С. Увеличение параметров решетки материалов с ростом температуры от 700 до 1000 °С обусловлено встраиванием в кристаллическую решетку ионов Се (III). Ионный радиус Се (III) ($1,15 \text{ \AA}$) больше ионного радиуса Са (II) ($1,06 \text{ \AA}$) примерно на 9 %, в этой связи, размеры кристаллической решетки увеличиваются. Снижение параметров с дальнейшим повышением температуры указывает на удаление этих ионов из структуры ГА. Действительно, по результатам РФА при температурах выше 1200°С происходит образование фазы CeO_2 , явно заметное при содержании Се более 0,23 мас. % (рис. 8). Изменение валентности Се (III) $\rightarrow$ Се (IV) сопровождается снижением радиуса иона от $1,15 \text{ \AA}$ до $0,97 \text{ \AA}$, соответственно, что также объясняет снижение параметров решетки при условии частичного замещения.

Таблица 6 – Параметры кристаллической решетки и ОКР Се-ГА при различных температурах обработки

№№	Температура											
	700 °С			1000 °С			1200 °С			1300 °С		
Параметры	a $\pm 0,002$ $\text{\AA}$	c $\pm 0,002$ $\text{\AA}$	ОКР $\pm 10\%$ нм	a $\pm 0,002$ $\text{\AA}$	c $\pm 0,002$ $\text{\AA}$	ОКР $\pm 10\%$ нм	a $\pm 0,002$ $\text{\AA}$	c $\pm 0,002$ $\text{\AA}$	ОКР $\pm 10\%$ нм	a $\pm 0,002$ $\text{\AA}$	c $\pm 0,002$ $\text{\AA}$	ОКР $\pm 10\%$ нм
ГА-0	9,469	6,906	20	9,443	6,892	58	9,440	6,897	77	9,434	6,892	93
ГА-1	9,435	6,910	18	9,449	6,897	55	9,440	6,895	82	9,430	6,893	76
ГА-2	9,416	6,912	17	9,443	6,891	63	9,438	6,897	80	9,431	6,892	62
ГА-3	9,444	6,903	16	9,454	6,897	57	9,443	6,896	77	9,434	6,898	75

Исследование микроструктуры керамики на основе церий-замещенных составов, полученной обжигом в окислительной среде, показало наличие на поверхности скола областей,

составленных частицами, отличающихся по размерам и морфологии от частиц материала, которые отнесли ко вторичной церий-содержащей фазе. Согласно результатам ЭДА, содержание ионов церия в этих областях значительно выше, чем в материале (рис. 13). Структура ГА-3 неоднородна, наблюдаются пористые области с включениями этой фазы, состоящие из припеченных сферических частиц размером менее 0,1 мкм (рис. 13, б).

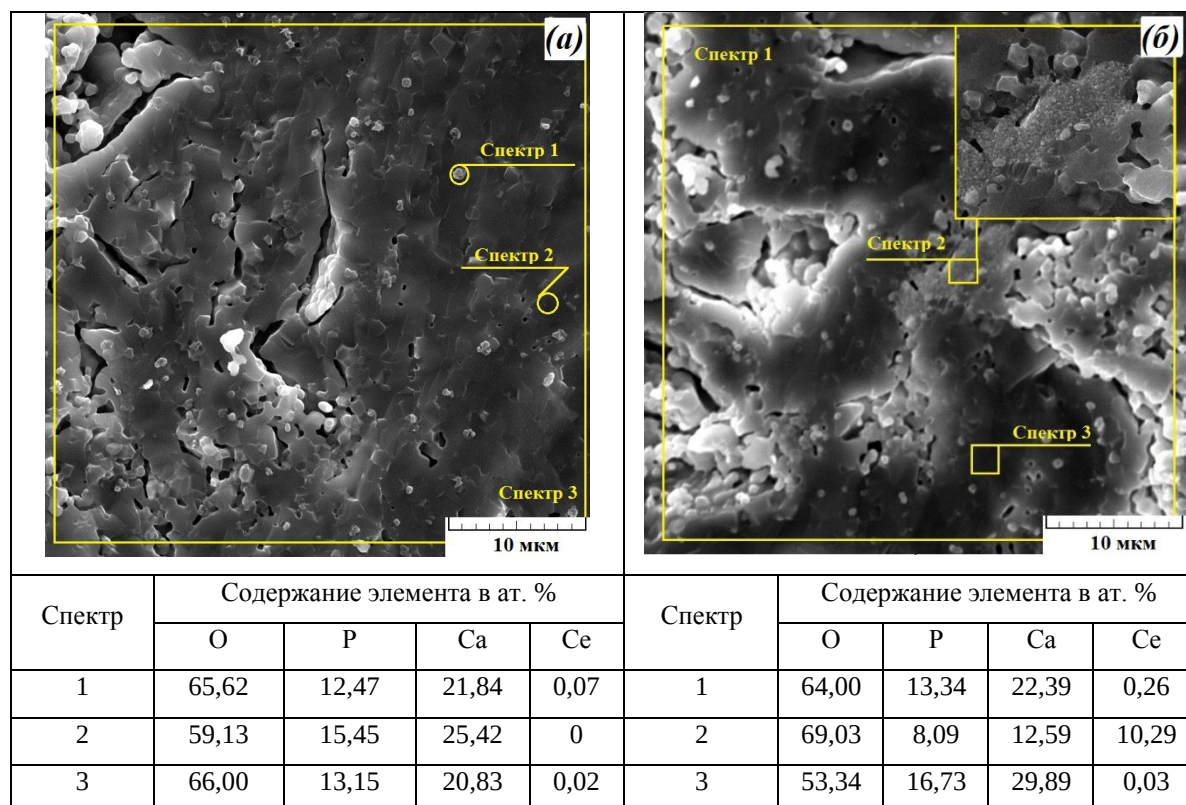


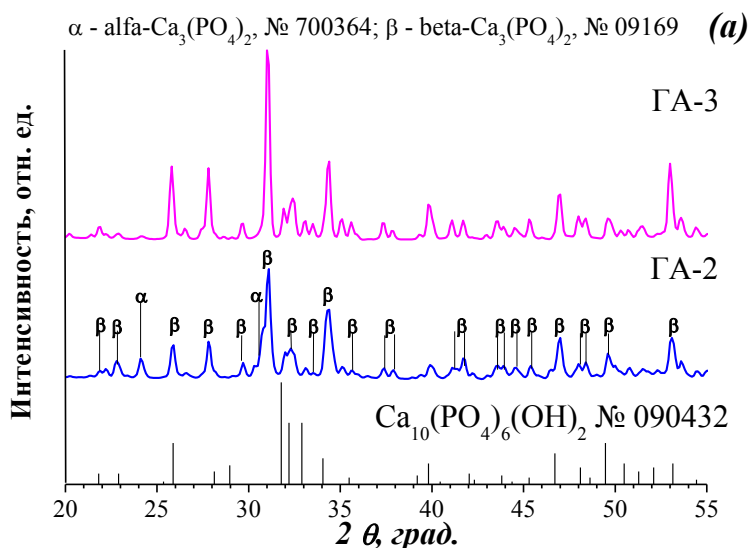
Рисунок 13 – Результаты ЭДА керамики, полученной обжигом при 1300 °С в окислительной среде: (а) ГА-1; (б) ГА-3

Таким образом, изучение фазового состава и термической стабильности порошков Се-ГА, полученных осаждением из растворов, в интервале температур прокаливания 700-1300 °С показало, что соединения Се-ГА проявляют термическую стабильность до 1000 °С в окислительной среде. Повышение температуры обработки выше 1000 °С приводит к образованию фазы CeO_2 , количество которой увеличивается с повышением температуры обработки и достигает 3 мас. %. Возможно, при этом церий частично остается в структуре, однако, в валентности (IV).

3.2.2 Восстановительная атмосфера

Известно, что предотвратить процессы окисления Се (III) до Се (IV) возможно в условиях восстановительной или защитной среды. Для достижения восстановительной атмосферы использовали следующие методы: обжиг в углеродной засыпке при температуре 1300 °С в печах с SiC-нагревателями и метод горячего прессования (ГП) в углеродной пресс-форме в среде аргона при температурах 900, 1000, 1100 и 1200 °С. Данные условия были использованы для обжига образцов на основе составов ГА-2 и ГА-3 с целью проследить процессы фазообразования в материалах с наибольшим содержанием допанта как наиболее показательных.

Согласно результатам РФА, материалы на основе ГА-2 и ГА-3, полученные обжигом в углеродной засыпке при 1200 °С, представляют собой смесь α -ТКФ и β -ТКФ, примесных церий-содержащих фаз выявлено не было (рис. 14, а). Материалы, полученные ГП при 1200 °С, были однофазными и отвечали структуре ГА (рис. 14, б). Таким образом, посредством углеродной засыпки была достигнута агрессивная восстановительная среда, вследствие чего произошла потеря радикалов OH^- с дестабилизацией структуры ГА и переходом в церий-содержащий ТКФ в двух модификациях. Условия ГП позволили создать мягкую восстановительную среду, способствовавшую предотвращению окисления церия, его распределению в решетке ГА и стабилизации общей структуры с образованием твердого раствора замещения.



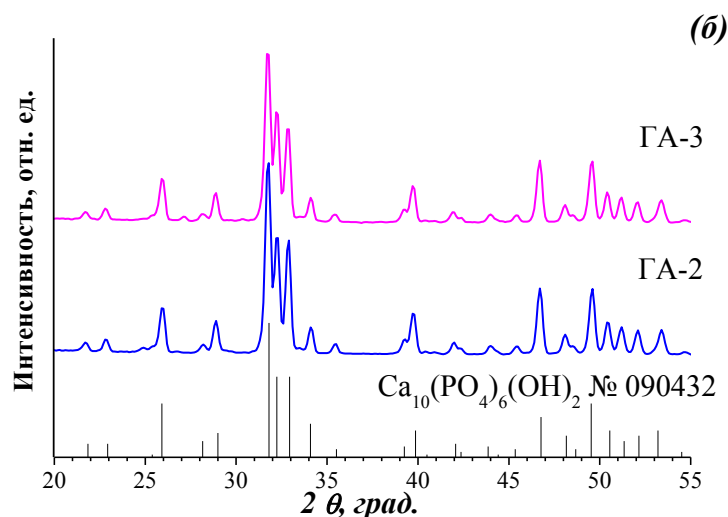
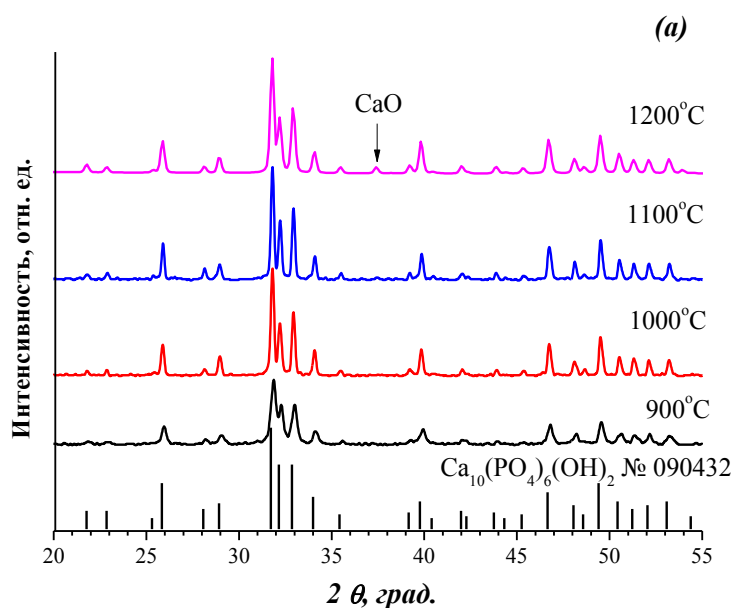


Рисунок 14 – Дифрактограмма Се-ГА, полученных обжигом в восстановительной среде:
(а) в углеродной засыпке при 1300 °С; (б) методом ГП при 1200 °С

Согласно результатам РФА, материалы на основе Се-ГА, полученные методом ГП, при температурах 900, 1000, 1100 и 1200 °С соответствуют структуре ГА, побочных церий-содержащих фаз выявлено не было (рис. 15). Повышение температуры ГП выше 1200 °С для ГА-2 и выше 1100 °С для ГА-3 приводит к образованию фазы СаО, отвечающей карточке № 87-1661 из баз данных JCPDS 2003. Изменение фазового состава при повышении температуры ГП можно объяснить процессами перераспределения ионов Се в решетке ГА, сопровождающимися вытеснением ионов Са с последующим формированием оксидной фазы СаО. С повышением содержания церия в материалах эти процессы более интенсивные.



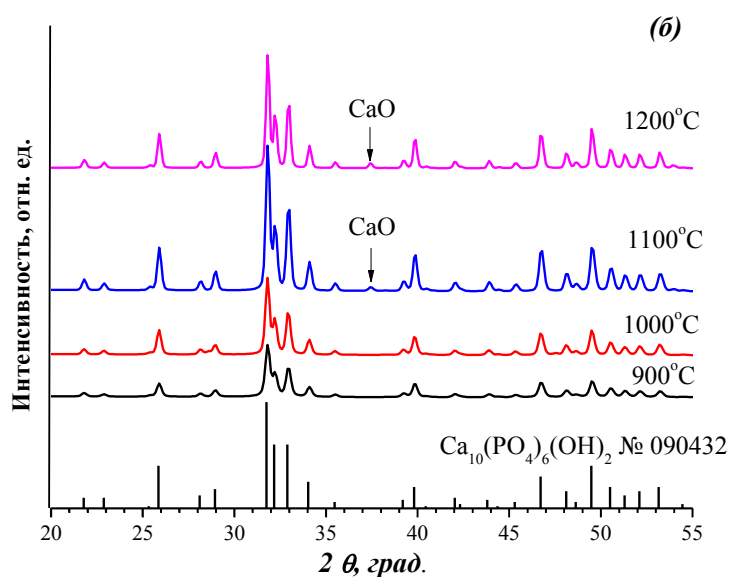


Рисунок 15 – Дифрактограммы Се-ГА, полученных ГП при температурах 900, 1000, 1100 и 1200 °С: (а) ГА-2; (б) ГА-3

Согласно результатам расчета параметров кристаллической решетки, установлено, что параметры a и c для ГА-2 с ростом температуры от 900 до 1000 °С резко возрастают. Дальнейшее повышение температуры приводит к их монотонному росту. Это можно связать с катионным замещением ионов Са ионами Се (III) с большим ионным радиусом при температуре 1000 °С и с последующей стабилизацией его положения в решетке с ростом температуры. Для ГА-3 параметры a и c с ростом температуры изменяются незначительно и близки к значениям для ГА-2 при 1200 °С (табл. 7). Возможно, замещение происходит при температурах до 900 °С, и с дальнейшим ростом его положение в кристаллической решетке не меняется.

Таблица 7 – Параметры кристаллической решетки керамики ГА-2 и ГА-3, полученной ГП

Температура, °С	ГА-2		ГА-3	
	$a \pm 0,002, \text{Å}$	$c \pm 0,002, \text{Å}$	$a \pm 0,002, \text{Å}$	$c \pm 0,002, \text{Å}$
900	9,374	6,867	9,416	6,880
1000	9,407	6,885	9,418	6,882
1100	9,414	6,880	9,415	6,878
1200	9,419	6,880	9,417	6,882

На ИК-спектрах ГА-2 и ГА-3, полученных ГП, присутствуют полосы поглощения, характерные для функциональных групп ГА (рис. 16): фосфатные группы в диапазонах волновых чисел: 450 – 600 см^{-1} (ν_2) и (ν_4); 900 – 1140 см^{-1} (ν_1) и (ν_3); структурные ОН-группы при 631 см^{-1} и 3500 см^{-1} . Также присутствуют полосы поглощения в областях волновых чисел

750, 873, 880 и 1410 – 1570 см^{-1} , отвечающих (ν_2), (ν_3) и (ν_4) модам карбонатных групп, характерных для карбонат-замещенных гидроксиапатитов (КГА). Вероятно, их присутствие обусловлено технологическими особенностями ГП: обжиг в графитовых пресс-формах и использование графитовой фольги для предотвращения взаимодействия образца с формой – привело к включению углерода в состав материалов. Известно, что ионы CO_3^{2-} могут занимать два возможных положения в структуре ГА: замещение групп PO_4^{3-} - замещение Б-типа; группы OH^- – замещение А-типа, а также смешанный АБ-тип [221]. В ИК-спектрах всех материалов присутствуют полосы поглощения при 880 см^{-1} , соответствующие А-типу замещения в КГА; полосы при 873 см^{-1} , соответствующие Б-типу, выражены слабо. Эти данные свидетельствуют о том, что произошло анионное замещение в позициях гидроксильных групп на карбонатные, что может быть связано с включением иона Се (III) на позиции Са (II), возникновением избыточного положительного заряда в катионной части, приводящему к вытеснению протонов из гидроксильных групп анионной части, но в условиях восстановительной среды и давления ГП и избытка углерода – его включению в дефектные участки гидроксильных подгрупп.

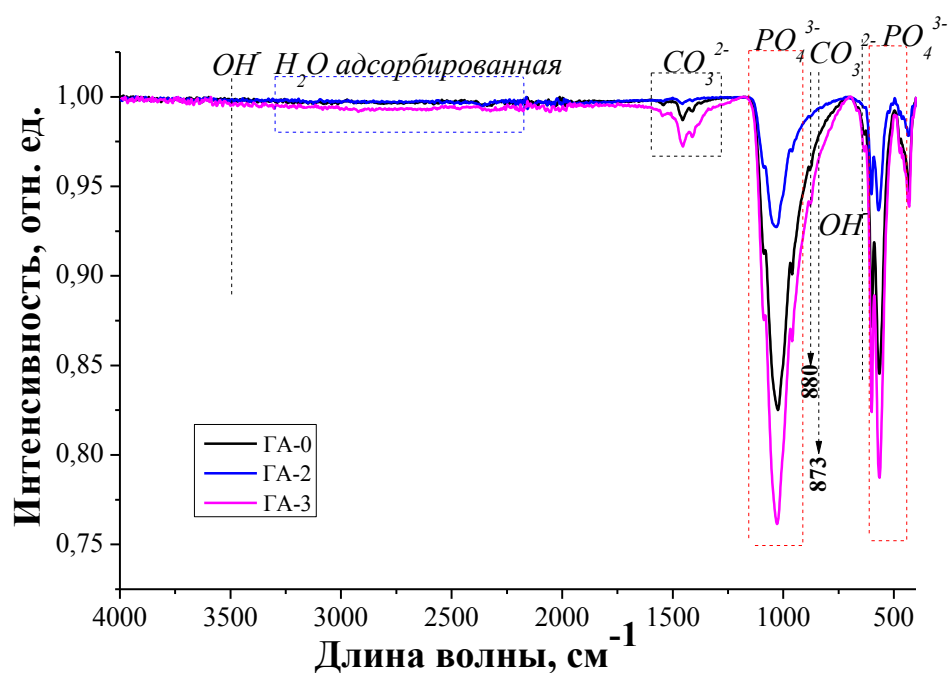


Рисунок 16 – ИК-спектры Се-ГА, полученных ГП при 1200 °С

3.2.3 Высокотемпературные исследования Се-ГА

Поведение материалов при непрерывном нагреве изучали на приборе синхронного термического анализа в режимах ДТА/ДСК/ТГ в защитной среде аргона. Спекание полученных материалов изучали дилатометрическим методом при использовании графитовых держателей образца, в защитной среде аргона. Таким образом, возможно утверждать, что условия

дилатометрии сопоставимы с условиями горячего прессования и также создают мягкую восстановительную среду обжига.

Полученные данные термического анализа всех синтезированных материалов показали наличие термических эффектов в интервале температур 100-200 °С, которые связаны с потерей адсорбированной воды; термические эффекты в интервале 300-350 °С связаны с потерей аммиачных солей (рис. 17), наличие которых обусловлено остатками побочного продукта реакции синтеза – нитрата аммония. Дальнейшее поглощение энергии при нагревании связано с процессами спекания. Для всех порошков Се-ГА характерна похожая закономерность изменения теплового эффекта до температуры 600 °С. Тепловой эффект в интервале 620-1020 °С для материалов, содержащих церий, выше, так как требуется больше энергии для процессов их спекания.

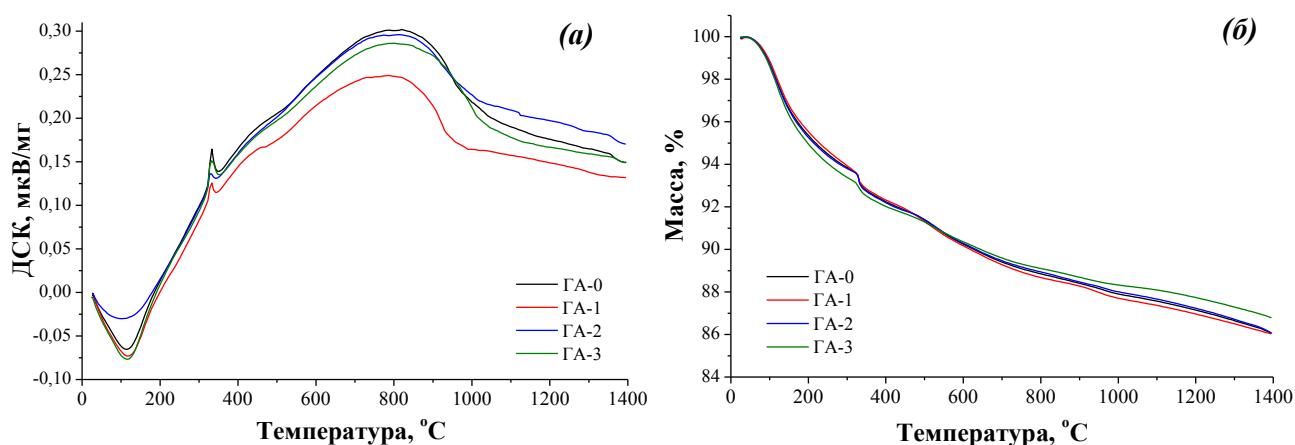


Рисунок 17 – Кривые ДСК (а) и ТГ (б) порошков Се-ГА

Дилатометрические исследования показали, что в температурном интервале от 400 до 600 °С наблюдается небольшое увеличение усадки, примерно одинаковое для всех составов (рис. 18). До температуры 900 °С ход кривой одинаков для всех составов. Процесс активного спекания всех материалов начинается при температуре 870 °С. Стадия активного спекания для ГА-0 заканчивается при температуре 1080 °С, для ГА-1 и ГА-2 – при 1060 °С и для ГА-3 – при 1020 °С. Усадка материалов по окончании этой стадии составляет 23 % для ГА-0, 21 % для ГА-1 и ГА-2 и 19 % для ГА-3. Снижение относительной усадки материалов по окончании стадии активного спекания может быть связано со вкладом нескольких процессов: с распределением церия в кристаллической решетке ГА, возможным образованием примеси CeO_2 ; в том числе имеет место вклад структурных характеристик исходных порошков: для менее вытянутых частиц ГА-0 в высокотемпературных процессах границы контакта больше,

что на заключительных стадиях спекания играет ключевую роль при удалении пор; с другой стороны, частицы Се-ГА обладают повышенной дефектностью вследствие содержания допанта, что должно способствовать стадии активного спекания, однако при спекании ГА с церием, обладающим большей атомной массой по сравнению с кальцием, возможно снижение коэффициента диффузии в процессах массопереноса при термоактивации, что и снижает скорость процесса.

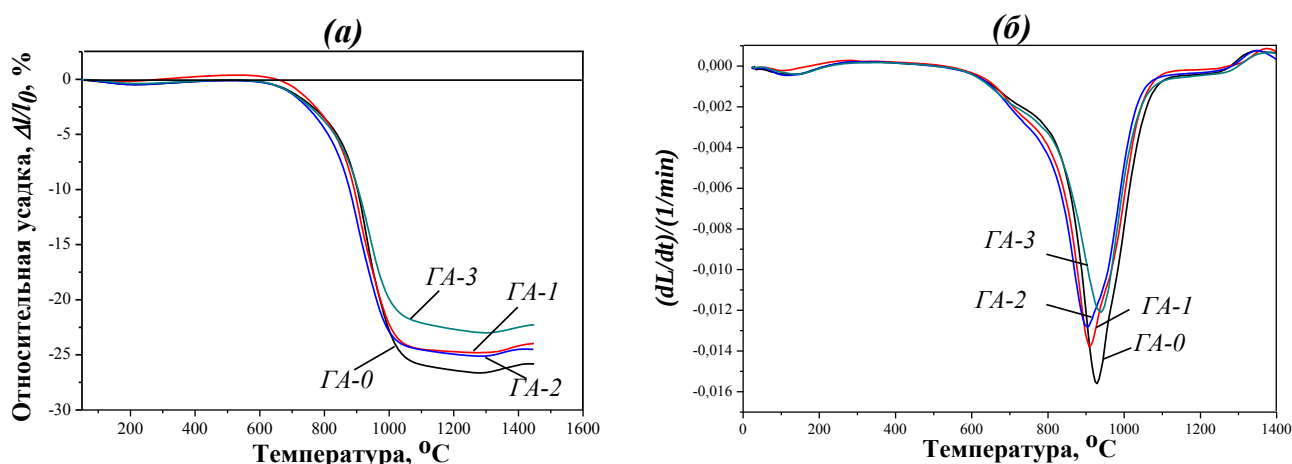


Рисунок 18 – Кривые усадки материалов Се-ГА с постоянной скоростью нагрева (10 °C/мин): (а) зависимость линейной усадки от температуры; (б) зависимость скорости усадки от температуры

3.3 Керамика на основе Се-ГА

Влияние содержания церия в ГА, а также условий термообработки на микроструктуру и физико-механические свойства керамики на основе Се-ГА изучали на образцах плотной керамики, полученной обжигом балочек в камерной печи в атмосфере воздуха при температурах 1200, 1250, 1300, 1350 °C и обжигом образцов в форме таблеток методом горячего прессования при температурах 900, 1000, 1100 и 1200 °C. Оценивали показатели относительной плотности, открытой пористости, линейной усадки материалов и прочность при изгибе, а также микроструктуру и микротвердость керамики.

На рис. 19 представлены зависимости свойств керамики Се-ГА от содержания церия и температуры обжига в окислительной среде. Введение церия приводит к увеличению относительной плотности и снижению открытой пористости. Относительная плотность всех составов монотонно возрастает при повышении температуры от 1200 до 1350 °C. В интервале 1200-1250 °C происходит повышение открытой пористости для всех составов, при дальнейшем увеличении температуры до 1300 °C пористость уменьшается и практически не изменяется

вплоть до 1350 °С. Максимальное значение прочности при изгибе для всех составов достигается при температуре 1200 °С. Показатель прочности для ГА-0 остается примерно одинаково во всем диапазоне температур и составляет 26 МПа. Максимальное значение прочности 42 МПа достигнуто для керамики на основе ГА-1. Показатели прочности для ГА-2 и ГА-3 одинаковы и составляют 26 МПа. Снижение прочности керамики Се-ГА во всем диапазоне температур от 1200 до 1350 °С связано с образованием примеси CeO_2 , играющей роль разупрочняющей фазы, что подтверждено результатами РФА. Особенно интенсивно разупрочнение происходит для ГА-3 в температурном интервале 1250-1350 °С. Микротвердость керамики монотонно возрастает в ряду содержания Се в материале от 125 до 165 НВ (рис. 19, г), что можно связать с повышением протяженности межкристаллических границ ввиду снижения размера кристаллов, слагающих керамику замещенных составов.

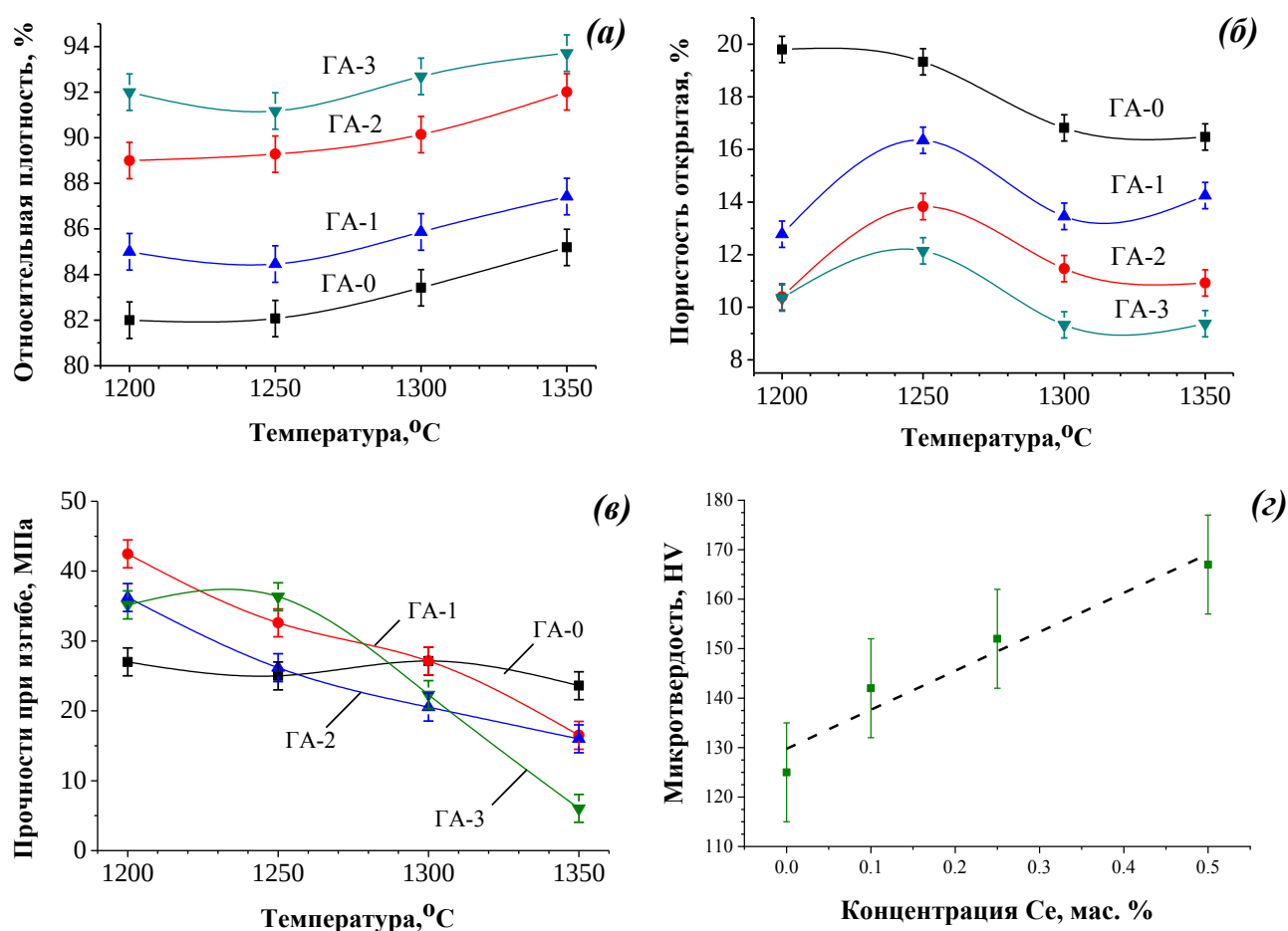


Рисунок 19 – Зависимости относительной плотности (а), открытой пористости (б) и прочности при изгибе (в) от температуры обжига составов Се-ГА; (г) зависимость микротвердости керамики, полученной обжигом при температуре 1200 °С от содержания Се

Исследования микроструктуры поверхностей скола керамики из Се-ГА, полученной обжигом при 1200 °С, показали, что введение церия снижает размер кристаллов и пористость (рис. 20). Керамика ГА-0 сложена кристаллами размером от 2,5 до 5 мкм с ярко выраженными границами (рис. 23, а). Поры преимущественно межкристаллические размером до 2 мкм. Для керамики составов ГА-1, ГА-2 и ГА-3 характерны однородные по форме и размерам кристаллы от 0,5 до 2 мкм. Размеры и количество межкристаллических пор снижаются с ростом содержания Се. При повышении температуры до 1300 °С в керамике ГА-3 в порах по границам кристаллов наблюдается образование фазы CeO_2 , представленной частицами размером до 0,1 мкм (рис. 23, г). Присутствуют области с измененной морфологией границ пора-кристалл, где видны игольчатые образования, возможно, свидетельствующие о влиянии допанта на процессы рекристаллизации при повышенных температурах обжига (рис. 20, д).

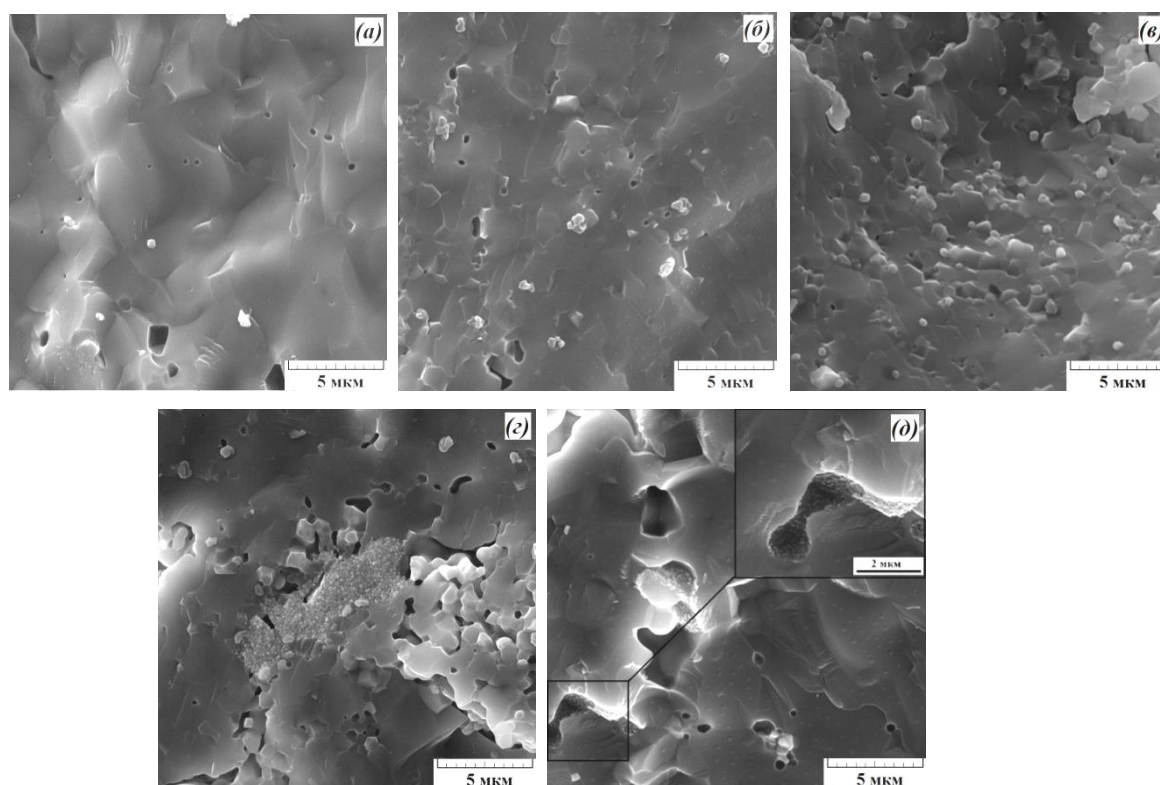


Рисунок 20 – Изображения СЭМ поверхности скола керамики Се-ГА, полученной при 1200 °С: (а) – ГА-0; (б) – ГА-1; (в) – ГА-2; (г) – ГА-3; и при 1300 °С: (д) – ГА-3

Исследования микроструктуры поверхности скола керамики, полученной ГП, показали, что материалы на основе ГА-2 и ГА-3 при 900 °С составлены частицами округлой формы, не имеющих плотного контакта друг с другом (рис. 21, а, г), размер частиц достигает 50 нм для ГА-2 и 100 нм для ГА-3. При температурах до 1100 °С частицы находятся в плотном контакте

друг с другом, увеличивается их размер, приобретаетя огранка (рис. 21, в, е); керамика ГА-2 и ГА-3 имеет схожую равномерную, плотную структуру, с включениями микропор размером до 0,5 мкм. Средний размер кристаллов для ГА-2 составляет 0,5-1,0 мкм, для ГА-3 – 0,6-1,2 мкм. При температуре обжига 1200 °С средний размер кристаллов обоих составов увеличивается до 1,0-1,5 мкм.

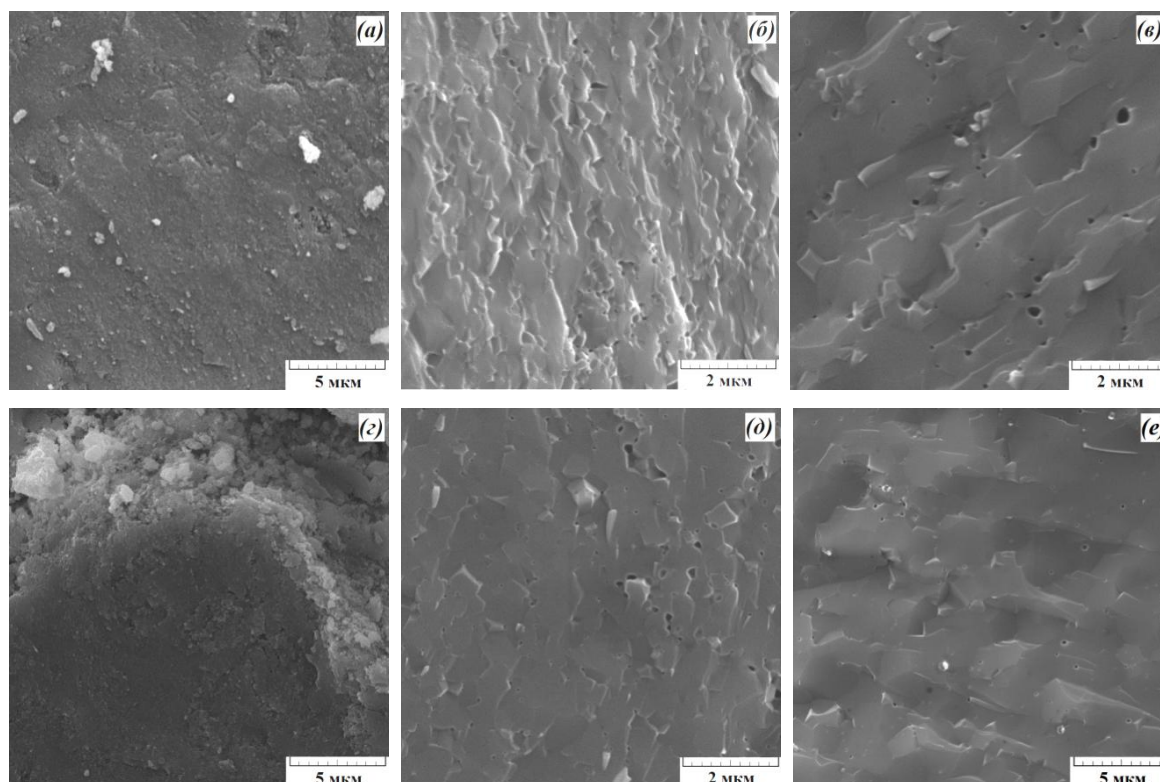


Рисунок 21 – Изображения СЭМ поверхности скола керамики, полученной ГП при температурах, °С: ГА-2 – (а) 900, (б) 1100, (в) 1200 °С; ГА-3 – (г) 900, (д) 1100, (е) 1200

Результаты исследований микротвердости по Виккерсу для керамик ГА-2 и ГА-3, полученных методом ГП, представлены на рис. 22. Для сравнения на графике зависимостей приведены значения микротвердости керамики на основе Се-ГА, полученной обжигом при 1200 °С в окислительной среде. Установлено, что введение церия и повышение его количества приводит к увеличению показателя микротвердости как для материалов, полученных традиционным обжигом, так и для ГП. Значение микротвердости материалов ГП значительно выше и достигает (при 1200 °С) 350 и 420 НВ для ГА-2 и ГА-3, соответственно, в то время как в результате обжига в окислительной среде для этих же составов получены показатели 150 и 165 НВ, соответственно. Это можно объяснить влиянием следующих факторов: во-первых, повышением плотности керамики при спекании под давлением, достижением более равномерной микроструктуры, и во-вторых, при образовании твердых растворов на основе ГА с

церием – снижением размеров частиц слагающих керамику; в то время как в результате обжига в окислительной среде образуется примесь CeO_2 , приводящая к дополнительной дефектности материала.

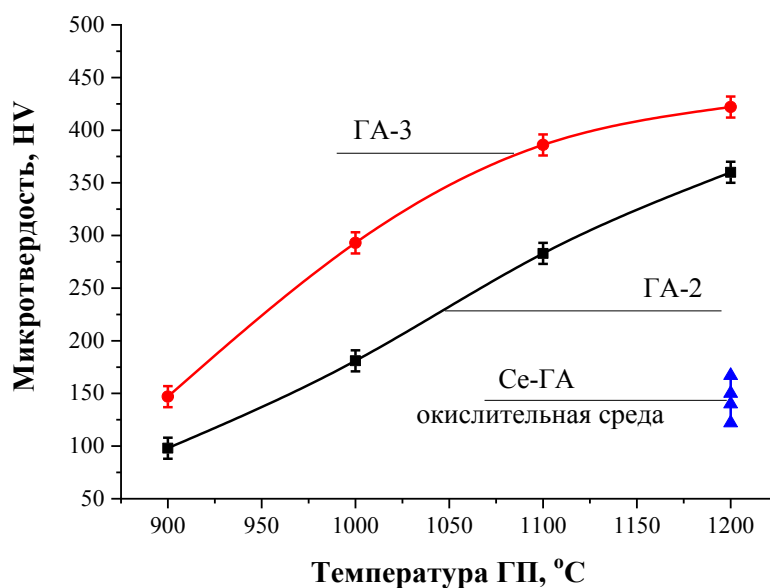


Рисунок 22 – Зависимость микротвердости Се-ГА от температуры и среды обжига

Таким образом, введение церия в кристаллическую решетку ГА приводит к снижению интенсивности процессов спекания, уменьшает размер кристаллов и повышает прочностные показатели. Керамика на основе церий-замещенных составов, полученная обжигом в окислительной среде, характеризуется образованием фазы CeO_2 в результате окислительной реакции при повышенных температурах, что препятствует получению однофазной керамики. Обжигом в восстановительной среде методом ГП получены керамические материалы с равномерной плотной структурой. Показатели микротвердости таких материалов в несколько раз превышает значения для керамики, полученной обжигом в окислительной среде.

3.4 Люминесцентные свойства Се-ГА

Поскольку Се (III) в отличие от Се (IV) проявляет высокую люминесцентную активность в видимой области спектра, интенсивность люминесценции служит косвенным методом определения валентности Се в составе материала. Известно, что на изменение валентного состояния Се могут оказывать воздействие, как температура, так и среда обработки, поэтому оценку люминесцентных свойств Се-ГА проводили для порошков после синтеза и для керамики на их основе, полученной в различных условиях.

Порошки

Спектры люминесценции порошков Се-ГА после синтеза, полученных при облучении источником света длиной волны 270 нм ($\lambda_{\text{exc}} = 270$ нм) и при размере регистрационных щелей 15 нм, имеют схожий вид, характерный для собственной люминесценции ГА (рис. 23, а). Существуют два максимальных пика при 420 и 490 нм, выявленных как для составов ГА-0, так и для замещенных составов. Известно, что электронный переход $4f \rightarrow 5d$ в Се (III) сопровождается свечением в двух диапазонах световых волн: 355-370 нм ($5d^2F_{5/2}$) и 420-450 нм ($5d^2F_{7/2}$) [178, 179]. Следовательно, спектры люминесценции складываются из свечения иона Се (III) и естественного свечения матрицы (ГА). С целью определения вклада иона Се (III) в люминесцентные свойства Се-ГА все спектры были разложены на два Гауссовских пика с максимумами при 420 и 490 нм, которые отвечают переходам $5d^2F_{5/2}$ и $5d^2F_{7/2}$ в ионизированном Се (III) (рис. 23, б). Было установлено, что больший вклад в люминесценцию материалов вносит переход $5d^2F_{5/2}$. В сравнительном анализе результатов для данного перехода установлено, что введение церия в количестве до 0,23 мас. % повышает интенсивность собственной люминесценции ГА, а увеличение его количества до 0,46 мас. % приводит к снижению свечения ГА, что мы связали с концентрационным гашением (рис. 23, в). Таким образом, установлено, что порошки Се-ГА после синтеза проявляют люминесцентные свойства, интенсивность которых зависит от содержания ионов Се, что также подтверждает его встраивание в решетку ГА при синтезе.

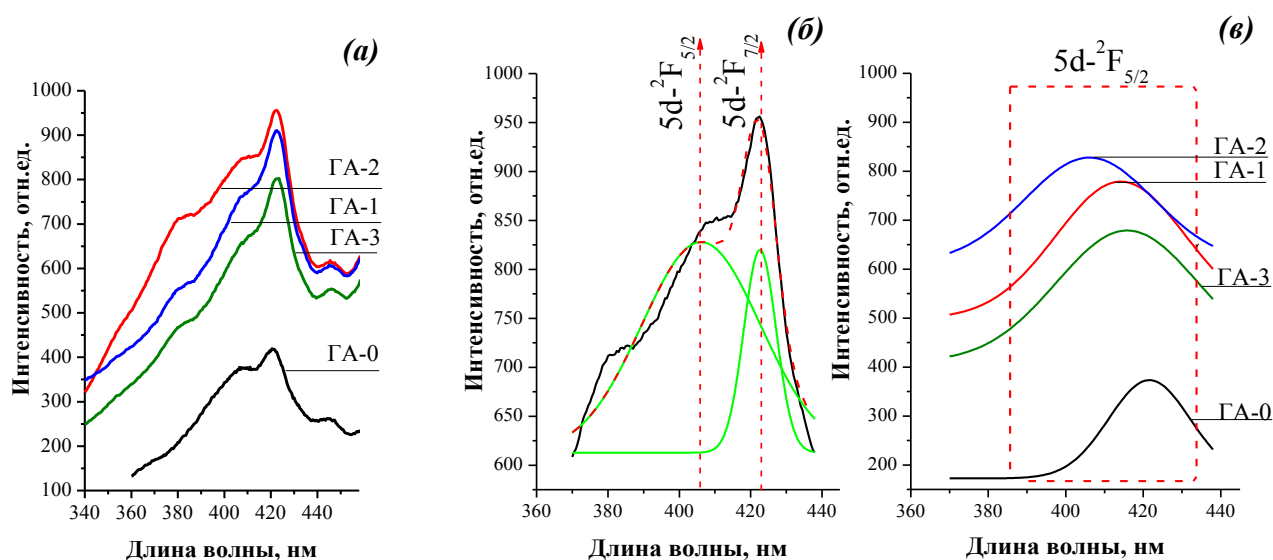


Рисунок 23 – Спектры люминесценции порошков Се-ГА: (а) общий вид; (б) ГА-2 после аппроксимации на два пика; (в) спектры перехода $5d^2F_{5/2}$ Се-ГА

Керамика, окислительная среда

Проводили исследования люминесцентных свойств керамики на основе Се-ГА, полученной обжигом в окислительной среде, при $\lambda_{\text{exc}} = 270$ нм и размере спектральных щелей 15 нм. Было установлено, что составы Се-ГА обладали пониженной люминесцентной способностью по сравнению с ГА-0, при этом с увеличением содержания Се в материале интенсивность его свечения снижается. Это подтверждает, что допант сосредоточен в отдельной примесной фазе оксида церия (IV) с низким уровнем свечения, которая, более того, приводит к снижению интенсивности собственной люминесценции ГА.

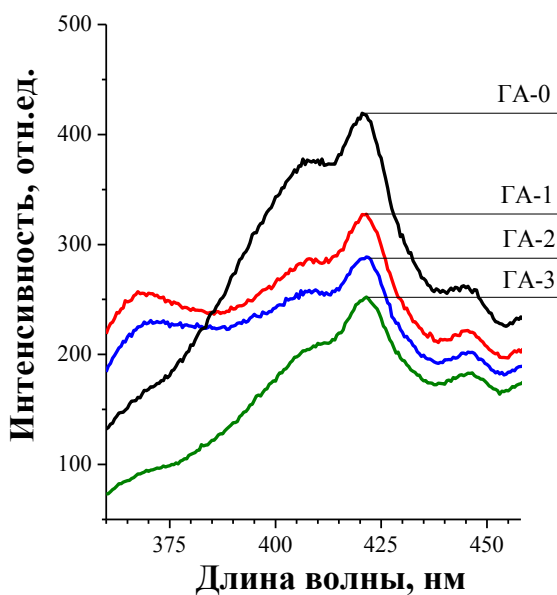


Рисунок 24 – Спектры люминесценции керамики Се-ГА после термообработки при 1300 °С в окислительной среде (воздух)

Керамика, восстановительная среда

Полученные методом ГП материалы обладали значительным свечением в разной степени в зависимости от температуры обработки и содержания церия (рис. 25). В связи с высокой интенсивностью свечения регистрацию проводили при более низких значениях спектральной ширины щели ($\lambda_{\text{exc}} = 270$ нм, $a = 5$ нм). Так, для состава ГА-2 интенсивность люминесценции была значительна и повышалась с ростом температуры обработки от 900 до 1000 °С и при дальнейшем увеличении до 1200 °С оставалась почти неизменной (рис. 25, а). Это может быть обусловлено как влиянием размеров частиц, составляющих материал, так и процессами, сопровождающими изоморфное замещение в кристаллической решетке ГА. Состав ГА-3 обладал более низкой интенсивностью люминесценции по сравнению с ГА-2, что мы связываем с концентрационным гашением (рис. 25, б).

Все спектры были разложены на два Гауссовских пика с максимумами 390-410 и 480-500 нм (рис. 26). Данные пики можно сопоставить с люминесценцией, обусловленной электронными переходами $5d-^2F_{5/2}$ и $5d-^2F_{7/2}$ в ионизированном Се (III). Согласно полученным результатам, влияние содержания церия, а также температуры ГП на интенсивность свечения материалов, можно оценивать по кривым, соответствующим переходу $5d-^2F_{5/2}$.

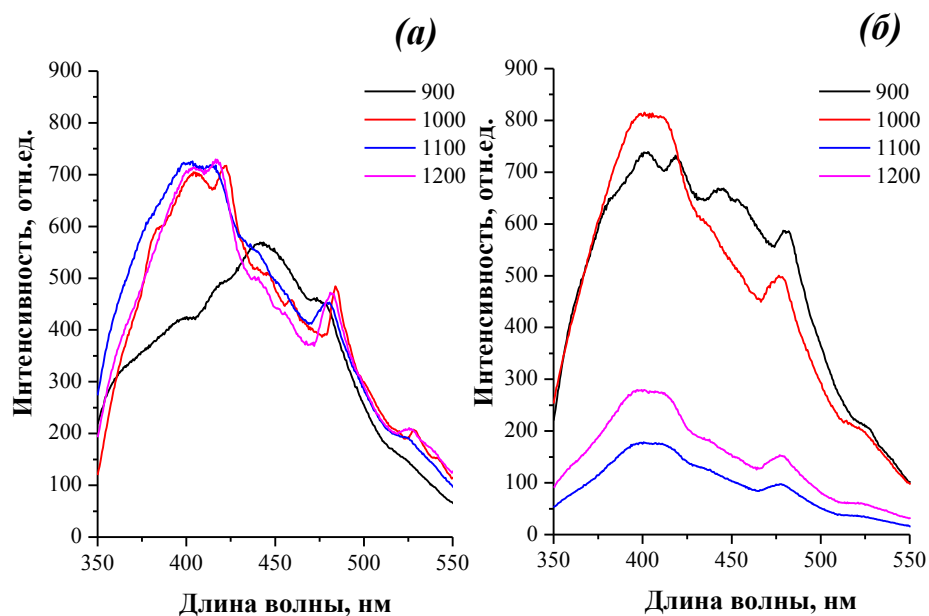
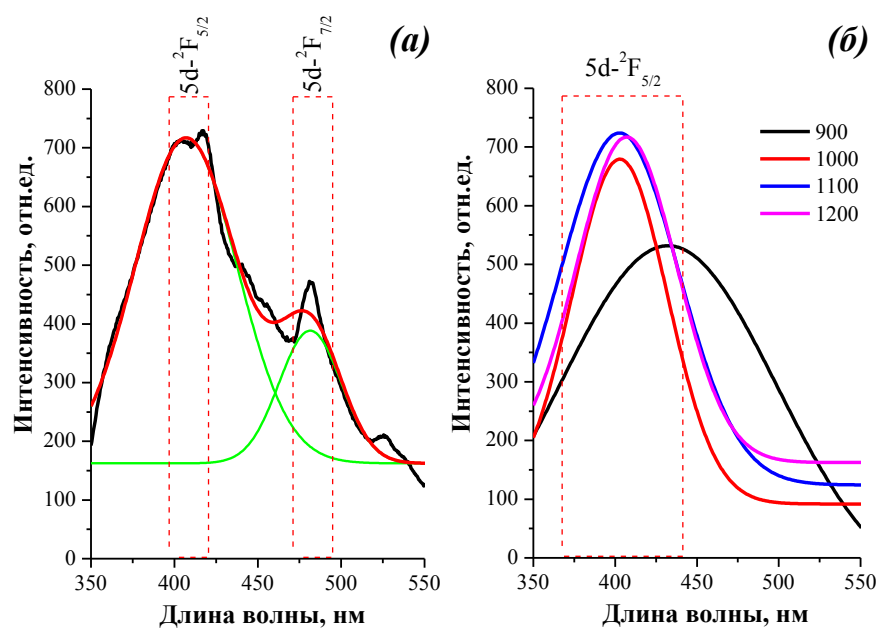


Рисунок 25 – Спектры люминесценции керамики, полученной ГП при 900, 1000, 1100, 1200 °С: (а) ГА-2; (б) ГА-3



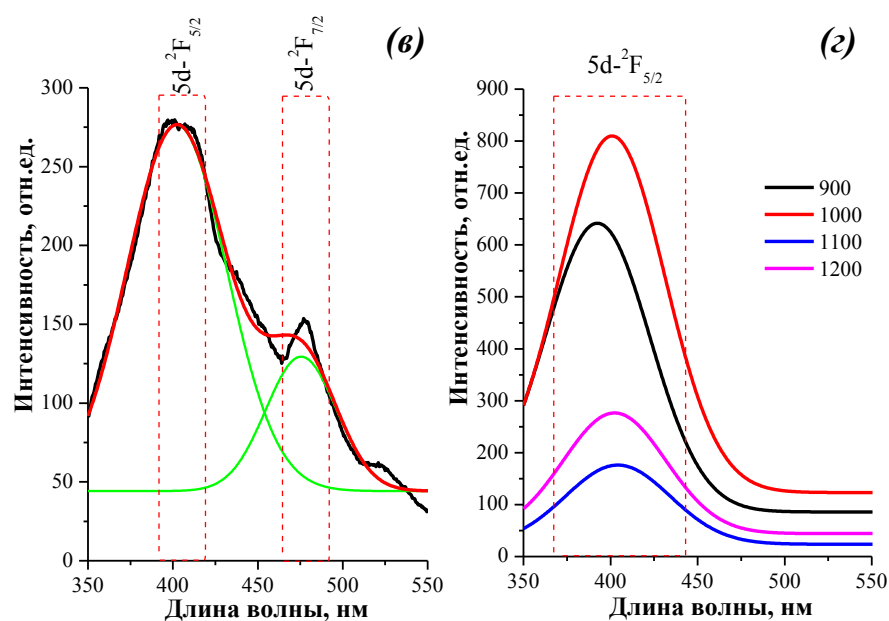


Рисунок 26 – Спектры люминесценции керамики, полученной ГП, после аппроксимации на два пика: (а) ГА-2, 1200 °С; (б) ГА-2, все температуры; (в) ГА-3, 1200 °С; (г) ГА-3 все температуры

Можно предположить, что в условиях ГП при нагреве выше 900 °С происходит совместно перераспределение ионов Се (III) и (IV) в кристаллической решетке ГА за счет процессов массопереноса при термоактивации, а также его восстановления. Это можно соотнести с появлением побочной фазы СаО при температурах выше 1100 °С, что объясняется вытеснением избытка ионов кальция при встраивании ионов церия в ГА. Повышение температуры способствует вхождению допанта и его равномерному распределению в кристаллической решетке ГА, что в виде концентрационного гашения приводит к снижению интенсивности люминесценции материалов. С другой стороны, вероятно, при высоких температурах происходит потеря центров люминесценции с ростом кристаллов и структурных изменений (в том числе кислородной нестехиометрии).

Спектры люминесценции керамики Се-ГА, полученной обжигом в углеродной засыпке при температуре 1300 °С, значительно отличаются от вышеописанных спектров порошков и керамики Се-ГА. Спектры представляют собой кривую с одним ярко выраженным максимумом при 370 нм (рис. 27). Это объясняется фазовым составом данных материалов (см. п. 3.2): они представляют собой смесь α - и β -ТКФ; и узкая полоса на спектре характерна для ТКФ. Введение ионов церия в количестве до 0,23 мас. % приводит к повышению интенсивности свечения, дальнейшее повышение концентрации до 0,46 мас. % приводит к концентрационному гашению. В результате, при обжиге керамики в углеродной засыпке при 1300 °С структура Се-

ГА дестабилизируется с образованием ТКФ, содержащим ионы Се (III), что отражается в повышении интенсивности свечения таких материалов.

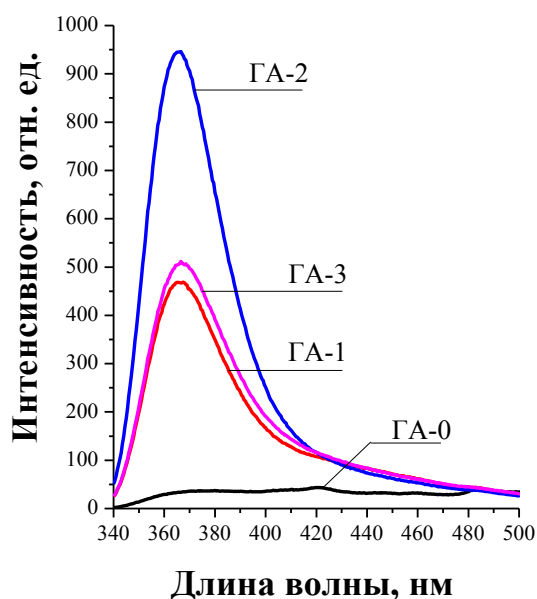


Рисунок 27 – Спектры люминесценции керамики Се-ГА, полученной обжигом в углеродной засыпке при 1300 °С

Таким образом, порошки Се-ГА после синтеза проявляют люминесценцию в видимой области спектра. Керамика, полученная обжигом в окислительной среде, не люминесцирует при УФ-облучении, добавка сосредоточена в примесной фазе CeO_2 с низким уровнем свечения. Применение агрессивной восстановительной среды (углеродная засыпка) при обжиге приводит к дестабилизации ГА с образованием ТКФ с высоким уровнем свечения, видимо, Се (III)-содержащих. Полученные в мягких восстановительных условиях (ГП) материалы обладали значительным свечением в разной степени в зависимости от температуры обработки и содержания церия. Полученные данные подтверждают, что при синтезе ионы Се(III) встраиваются в кристаллическую решетку ГА, последующий обжиг в окислительной среде способствует окислению Се(III) до Се(IV) с образованием CeO_2 , обжиг методом ГП позволяет получить твердые растворы замещения на основе ГА с Се(III) в составах.

3.5 Валентность ионов Се в Се-ГА материалах

С помощью рентгеновской спектроскопии (XANES) была установлена валентность ионов Се в керамике, полученной в разных условиях. Спектры XANES керамики, полученной обжигом при 1300 °С в окислительной среде, имеют два пика при 5732 и 5739 эВ (рис. 30). Это

соотносится с тем, что спектры XANES Ce(IV) характеризуются двумя пиками при 5732 и 5739 эВ, которые отвечают электронным переходам $2p_{3/2} \rightarrow (4f^1)5d$ и $2p_{3/2} \rightarrow (4f^0)5d$ соответственно, где “L” обозначает перенос электрона с кислорода 2p на орбиталь Ce 4f. Ион Ce(III) имеет характерный максимум при 5727 эВ, который отвечает электронному переходу $2p_{3/2} \rightarrow (4f^1)5d$ [222].

Спектры керамики ГА-2, полученной ГП при 900 °С, имеют интенсивный пик при 5726 эВ, который отвечает переходу $2p_{3/2} \rightarrow (4f^1)5d$ и малоинтенсивное плечо при 5739 эВ. Повышение температуры ГП для керамики из ГА-2 до 1000 °С приводит к увеличению интенсивности пика при 5726 эВ. Спектры керамики ГА-3, полученной ГП при 1000 °С, имеют пики при 5732 и 5739 эВ, а также при 5726 эВ. Повышение температуры ГП до 1200 °С приводит к образованию четкого пика при 5726 эВ и снижению интенсивности пиков при 5732 и 5739 эВ (рис. 28).

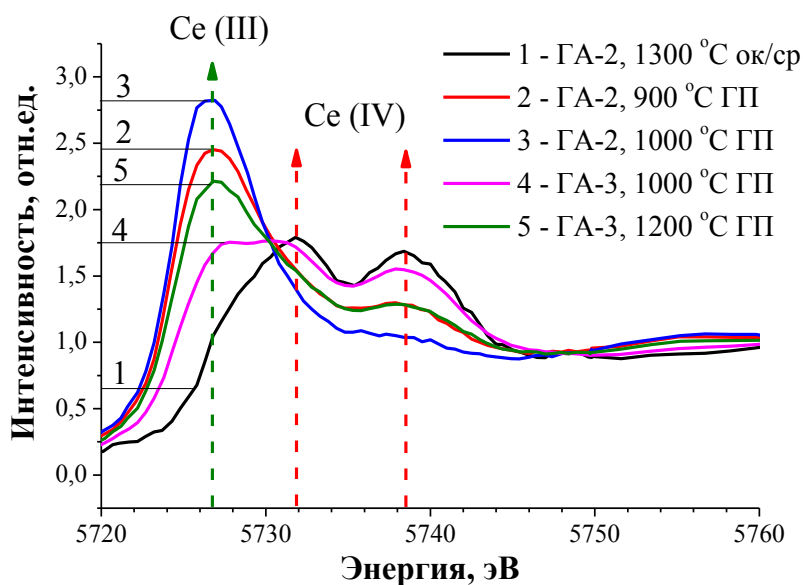


Рисунок 28 – XANES-спектры керамики на основе Ce-ГА, полученной обжигом в окислительной среде при 1300 °С и методом ГП при 900,1000 и 1200 °С

С целью определения относительного количественного содержания Ce(III) и Ce(IV) было выполнено линейное разложение спектров (рис. 29). По полученным данным, керамика Ce-ГА, полученная обжигом при 1300 °С в окислительной среде, содержит примерно 100 % Ce(IV). Керамика ГА-2, полученная ГП при 900 °С, содержит 44 % Ce(III) и 56 % Ce(IV), при повышении температуры до 1000 °С количество Ce(III) повышается до 73 %, что отражается в повышении интенсивности полос для Ce-ГА на спектрах люминесценции материала. Керамика ГА-3, полученная ГП при 1000 °С, содержит Ce(III) и Ce(IV) в количествах 19 и 81 %, соответственно.

соответственно; при повышении температуры до 1200 °С повышается количество Ce (III) до 37 %, что приводит к уменьшению люминесценции за счет концентрационного гашения.

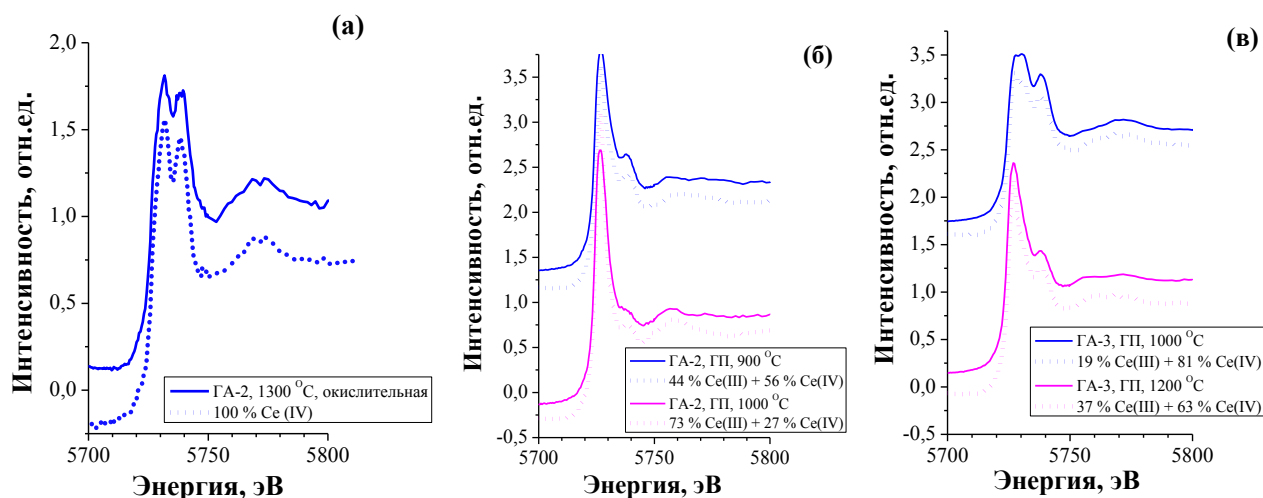


Рисунок 29 – Результат разложения спектров XANES на составляющие по степеням окисления

3.6 ЭПР-исследования

Известно, что в структуре ГА ионы кальция имеют два положения, которые имеют разные окружения, и представляют разные кристаллографические среды. Актуальным вопросом является определение позиции кальция, на который встает церий при условии замещения. Согласно приведенным выше результатам, было установлено, что в Се-ГА керамике, полученной различными методами, Се присутствует в переменной валентности и соотношение Ce(III)/Ce(IV) зависит от атмосферы обжига. С помощью ЭПР-исследований возможно обнаружить только ионы Се, находящиеся в трехвалентном состоянии (Се (III)).

ЭПР-спектры порошков Се-ГА после синтеза содержат пики при 3500 и 5200 Гс, что свидетельствует о наличии иона Се (III) (рис. 30). Согласно анализу ионного окружения Се (III), было установлено, что в их окружении находятся протоны и ионы фосфора (Р), следовательно, Се (III) имеет связи с ОН-группами и PO_4 -группами. Эти данные подтверждают, что при синтезе ионы Се встраиваются в решетку ГА и находятся там в состоянии Се (III).

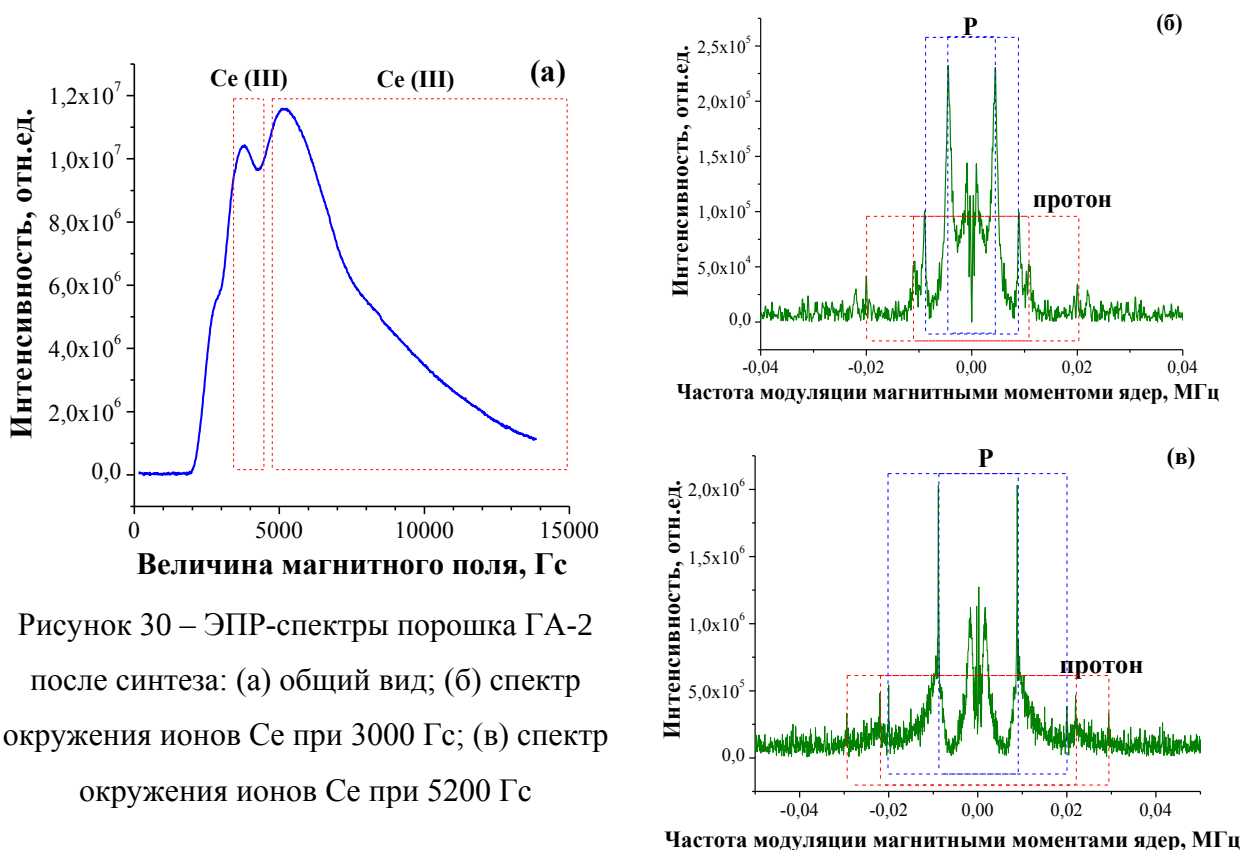


Рисунок 30 – ЭПР-спектры порошка ГА-2 после синтеза: (а) общий вид; (б) спектр окружения ионов Се при 3000 Гс; (в) спектр окружения ионов Се при 5200 Гс

ЭПР-исследования керамики ГА-2, полученной обжигом в окислительной среде при 1200 °С, показали характерные для ГА спектры. Отсутствие ярко выраженных пиков в диапазоне частот магнитного поля более 2000 Гс свидетельствует о том, что материал не содержит Се (III). Анализ окружения ионов Се не показал наличия фосфора или протонов (рис. 31, б), т.е. Се (IV) не имеет связь с фосфатными или гидроксильными группами. Поскольку с помощью данного метода мы можем анализировать только те элементы, которые имеют свободный электрон на внешней оболочке и способны к парамагнитному резонансу, а кислород (О) и кальций (Са) не детектируются, можно сделать вывод, что ионы Се (IV) в керамике полученной обжигом в окислительной среде находятся в отдельной фазе СеО₂.

Согласно ЭПР-спектрам для ГА-2, полученного ГП при 1100 °С, материал имеет в своем составе Се (III) в двух кристаллографических положениях (рис. 32, а). Было исследовано ионное окружение ионов Се (III). Для ионов Се (III), определенных при 3500 Гс, была выявлена связь с ОН-группами и с РО₄- группами. Ионы Се (III), определенные при 6000 Гс и выше, окружены только фосфатными группами, что свидетельствует о наличии связи только с ними. Возможно, это связано со встраиванием карбонатных групп на позиции гидроксильных – в процессе ГП, а также с процессами смещения протона с гидроксильных позиций, сопровождающее встраивание ионов Се (III) в катионные центры.

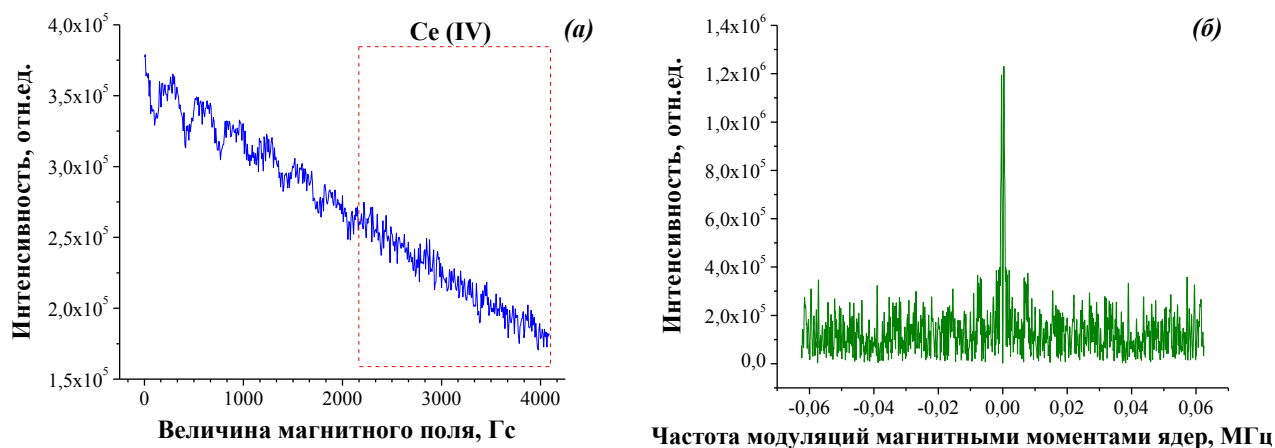


Рисунок 31 – ЭПР-спектры керамики ГА-2, полученной обжигом в окислительной среде при 1300 °С: а) общий вид; б) спектр окружения ионов Се при 3000 Гс

Таким образом, согласно результатам ЭПР-исследований, было установлено, что при синтезе порошков Се-ГА ионы Се (III) встраиваются в кристаллическую решетку ГА на позицию Са (1); при получении керамики обжигом в окислительной среде происходит окисление Се (III) до Се (IV) с высвобождением из решетки ГА и образованием CeO_2 . При получении керамики обжигом в восстановительной среде посредством ГП часть ионов Се (III) переходят из позиции Са (1) на позицию Са (2), взаимодействуя с ОН-группами с образованием вакансии по кислороду.

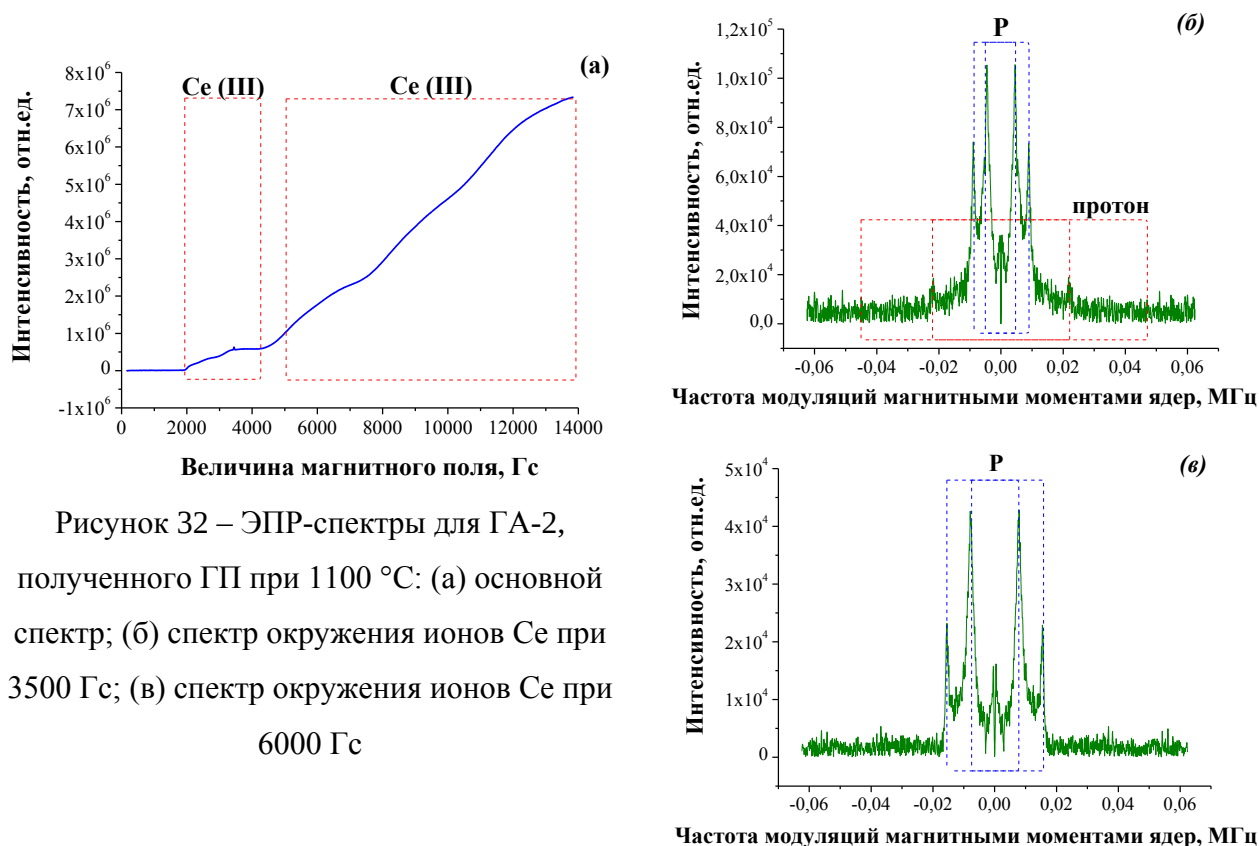
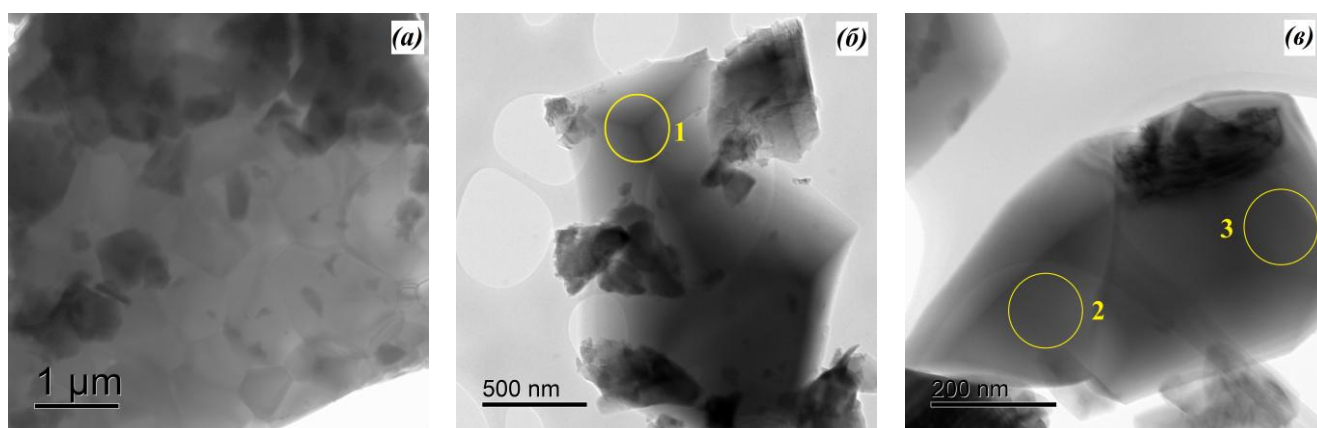


Рисунок 32 – ЭПР-спектры для ГА-2, полученного ГП при 1100 °С: (а) основной спектр; (б) спектр окружения ионов Се при 3500 Гс; (в) спектр окружения ионов Се при 6000 Гс

3.7 Распределение ионов Се в керамики на основе Се-ГА

С помощью ПЭМ высокого разрешения исследовали микроструктуру, а также распределение допанта в объеме кристалла керамики ГА-2, полученной методом ГП при 1200 °С. Согласно полученным результатам, было установлено, что керамика имеет практически беспористую структуру, сложена кристаллами размером от 0,7 до 1,5 мкм с ярко выраженными межкристаллическими границами (рис. 33, а). Количественный анализ показал, что содержание ионов Се на границах кристаллов ниже, чем в объеме.



Спектр	Содержание элемента, ат. %			
	О	Р	Са	Се
1	22,17	17,87	31,38	0,31
2	19,68	22,49	40,61	3,32
3	30,09	18,56	32,35	2,15

Рисунок 33 – Изображения ПЭМ керамики ГА-2, полученной ГП при 1200 °С: а) общий вид; б), в) результаты ЭДА

ГЛАВА 4 ЦЕРИЙ-СОДЕРЖАЩИЕ ТРИКАЛЬЦИЙФОСФАТЫ (Ce-ТКФ)

4.1 Порошки Ce-ТКФ

Порошки Ce-ТКФ после синтеза были белого цвета, введение Ce не повлияло на цвет порошков. По результатам химического анализа, Ce наличествует в материале практически в полной мере от расчетного: 0,07; 0,18 и 0,39 мас. %, соответственно для ТКФ-1, ТКФ-2, ТКФ-3, и рассчитаны индексы $x = 0; 0,0025; 0,006; 0,013$ для формулы составов $\text{Ca}_{(3-x)}\text{Ce}_{(2x/3)}(\text{PO}_4)_2$ (табл. 8).

Таблица 8 – Расчетные и экспериментальные данные по содержанию Ce в составах Ce-ТКФ

Состав	Расчетные значения			Фактические значения		
	Содержание Ce		Формула	Содержание Ce		Формула
	мас. %	ат. %		мас. %	ат. %	
ТКФ-0	0	0	$\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$	0	0	$\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$
ТКФ-1	0,09	0,02	$\text{Ca}_{2,997}\text{Ce}_{0,002}(\text{PO}_4)_2$	0,07	0,01	$\text{Ca}_{2,9975}\text{Ce}_{0,002}(\text{PO}_4)_2$
ТКФ-2	0,23	0,04	$\text{Ca}_{9,9925}\text{Ce}_{0,005}(\text{PO}_4)_2$	0,18	0,03	$\text{Ca}_{9,994}\text{Ce}_{0,004}(\text{PO}_4)_2$
ТКФ-3	0,45	0,08	$\text{Ca}_{9,985}\text{Ce}_{0,01}(\text{PO}_4)_2$	0,39	0,07	$\text{Ca}_{9,987}\text{Ce}_{0,009}(\text{PO}_4)_2$

По результатам БЭТ оценена $S_{\text{уд}}$ и рассчитан средний размер частиц порошков после синтеза (табл. 9). Установлено, что порошки составов Ce-ТКФ имеют больший размер частиц, чем Ce-ГА: для ТКФ-0 размер частиц составил 100 нм, введение Ce в количестве 0,07 мас. % приводит к снижению размера частиц порошка до 90 нм, но с повышением содержания Ce размер частиц порошков повышается до 125 нм для ТКФ-3.

Таблица 9 – Характеристики порошков Ce-ТКФ

Состав	$S_{\text{уд}}, \text{м}^2/\text{г}$	D, нм
ТКФ-0	22	100
ТКФ-1	24	90
ТКФ-2	23	95
ТКФ-3	17	125

С помощью ПЭМ было установлено, что порошки сложены частицами игольчатой формы: с длиной до 100 нм и толщиной около 10 нм. Введение ионов церия в количестве 0,07 мас. % уменьшает ширину частиц, повышение концентрации допанта до 0,18 мас. % и выше приводит к увеличению частиц в двух направлениях (рис. 34).

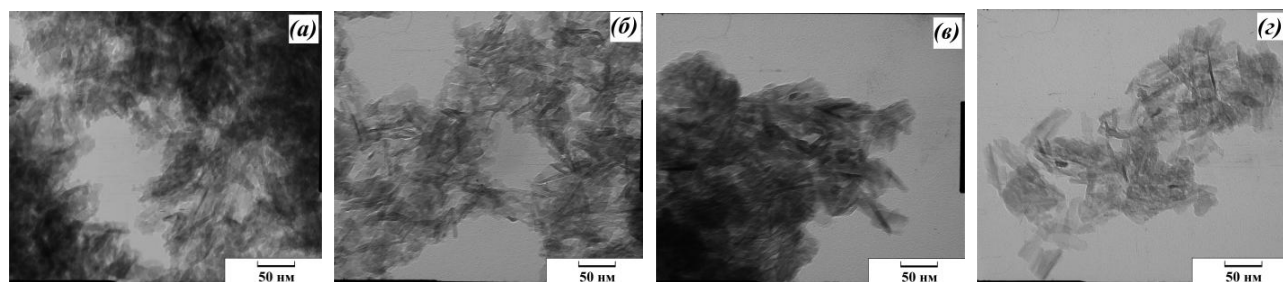


Рисунок 34 – Изображения ПЭМ порошков после синтеза Се-ТКФ:

(а) – ТКФ-0; (б) – ТКФ-1; (в) ТКФ-2; (г) ТКФ-3

ИК-спектры порошков после синтеза ТКФ и Се-ТКФ представлены на рис. 35. На спектрах ТКФ-0 со стороны низких длин волн присутствуют полосы поглощения фосфатных групп, характерных для β -ТКФ: колебания симметричного изгиба связи Р-О при 468 см^{-1} (ν_2); колебания ассиметричного изгиба связи О-Р-О при 560 см^{-1} (ν_4); колебания симметричного растяжения связи Р-О при 961 см^{-1} (ν_1); колебания ассиметричного изгиба связи О-Р-О при 1020 и 1090 см^{-1} (ν_3). Пик при 600 см^{-1} несколько уширен и смещен к 630 см^{-1} , что может происходить за счет вклада полосы групп ОН, включающихся в процессе мокрого синтеза из водной среды. Спектры замещенных составов имеют схожий вид, но отличаются от ТКФ-0. Так, на спектрах сохраняются полосы поглощения симметричного изгиба связи Р-О при 468 см^{-1} (ν_2), симметричного растяжения связи Р-О при 963 см^{-1} (ν_1) и ассиметричного изгиба связи О-Р-О при 1020 и 1090 см^{-1} (ν_3). При этом колебания ассиметричного изгиба связи О-Р-О (ν_4) представлены характерным дублетом при 560 и 598 см^{-1} . На спектрах всех замещенных составов присутствуют пики адсорбированной воды в диапазоне волн $2800\text{--}3500\text{ см}^{-1}$, малоинтенсивный пик при 3500 см^{-1} и выраженные пики гидроксильных групп при 630 и 1640 см^{-1} , причем их интенсивность растет с увеличением содержания церия в составах. Пики при 1320 , 1410 см^{-1} соответствуют С-О связям (ν_3), которые могут быть объяснены растворением атмосферного CO_2 в водном растворе при синтезе порошков. Активное включение карбонатных групп из воздуха и ОН-групп из водной среды, по своей видимости, связано с компенсацией избыточного положительного заряда частиц синтезированных Се-ТКФ.

Таким образом, осаждением из растворов нитрата кальция, нитрата церия и гидрофосфата аммония при комнатной температуре и рН среды $7\pm 0,5$ получены порошки со структурой β -ТКФ, и размером частиц от 90 до 125 нм , содержащие Се в количестве 0 ; $0,07$; $0,18$ и $0,39\text{ мас. \%}$.

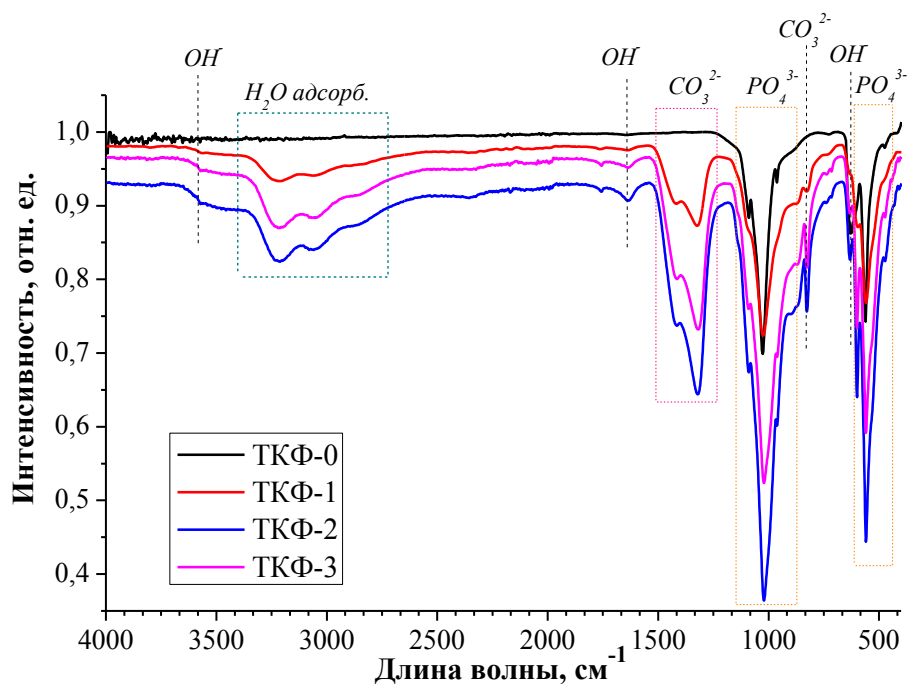


Рисунок 35 – ИК-спектры порошков Се-ТКФ после синтеза

4.2 Термическая стабильность материалов на основе Се-ТКФ

4.2.1 Окислительная атмосфера

Известно, что низкотемпературная модификация β -ТКФ стабильна при температурах ниже 1120 °С, а высокотемпературная модификация α -ТКФ устойчива при температурах от 1120 до 1470 °С. Изоморфное замещение ионов кальция на ионы металлов в ТКФ стабилизируют структуру β -ТКФ, а замещения происходят по позициям катионных вакансий в ромбоэдрической структуре [10, 12]. В связи с этим, изменение фазового состава Се-ТКФ изучали на порошках, прокаленных при 1300 °С (рис. 36). Установлено, что после обработки при температуре 1300 °С кристаллической фазой ТКФ-0 является α -ТКФ. Введение церия в структуру ТКФ в количестве 0,07 и 0,18 мас. % приводит к образованию фазы β -ТКФ (структура витлокита) в количестве около 10 и 20 %, соответственно; состав ТКФ-3 полностью состоит из β -ТКФ. Введение ионов церия препятствует полной трансформации β -ТКФ в α -ТКФ. Побочных фаз, содержащих ионы церия, не выявлено.

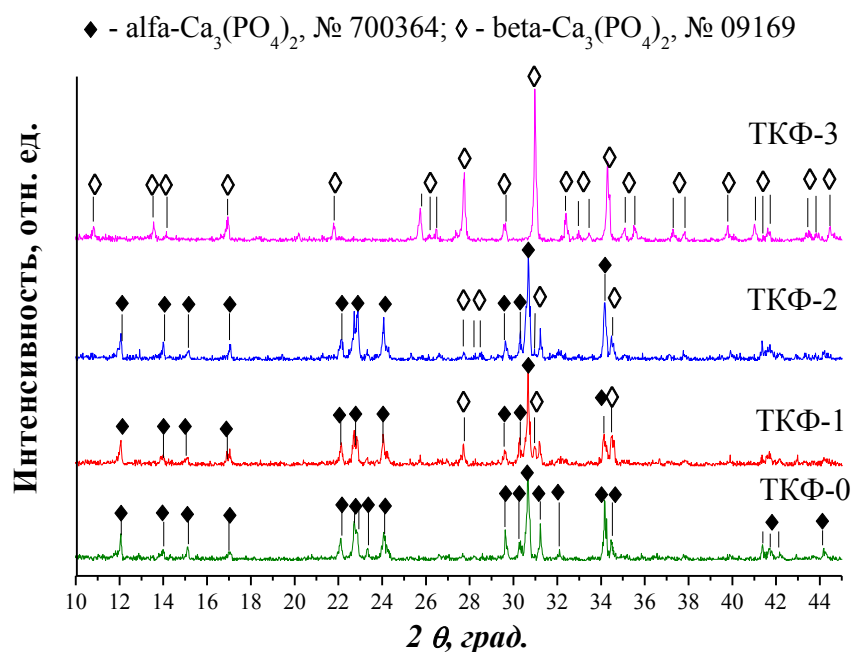


Рисунок 36 – Дифрактограмма Се-ТКФ, прокаленных при 1300 °С

Результаты расчетов параметров решетки и объема элементарной ячейки порошков, прокаленных при 1300 °С в атмосфере воздуха, представлены в табл. 10. Параметры кристаллической решетки состава ТКФ-0 выше справочных. Введение ионов церия в количестве 0,07 и 0,18 мас. % незначительно снижает значения параметров решетки α -ТКФ. Вероятно, это связано с перераспределением ионов Се в кристаллической решетке как α -фазы, так и β -фазы. Параметры β -ТКФ для состава ТКФ-3 выше табличных значений, что связываем с замещением ионами Се (III) с большим радиусом ионов Са (II) в кристаллической решетке ТКФ.

Таблица 10- Параметры кристаллической решетки Се-ТКФ, 1300°С

Состав / основная фаза	a $\pm 0,002, \text{\AA}$	b $\pm 0,02, \text{\AA}$	c $\pm 0,002, \text{\AA}$	β $\pm 0,02, ^\circ$
ТКФ-0 / α -ТКФ	12,900	27,37	15,270	126,17
ТКФ-1 / α -ТКФ	12,909	27,36	15,268	126,23
ТКФ-2 / α -ТКФ	12,867	27,33	15,229	126,21
ТКФ-3 / β -ТКФ	10,457	-	37,460	-
Справочные значения				
α -ТКФ, № 70-0364	12,887	27,280	15,219	126,20
β -ТКФ, № 90169	10,428		37,370	

Таким образом, установлено, что введение Се в структуру ТКФ приводит к стабилизации β -модификации ТКФ после термообработки при 1300 °С, количество которой увеличивается с увеличением содержания Се. Так, ТКФ-0 полностью переходит в α -модификацию, ТКФ-3

остается в β -модификации при температурах выше фазового перехода (при 1300 °С). Выявлено снижение параметров кристаллической решетки α -ТКФ с увеличением количества ионов церия в составе, вероятно, связанным с перераспределением Се в кристаллической решетке из α -ТКФ в β -ТКФ.

4.2.2 Восстановительная атмосфера

Восстановительную среду обжига керамики на основе Се-ТКФ, также как и керамики на основе Се-ГА, достигали двумя способами: обжигом в корундовом тигле с углеродной засыпкой при температуре 1300 °С, агрессивная восстановительная среда; посредством горячего прессования (ГП) в графитовой пресс-форме в среде аргона при температурах выше 900 °С, мягкая восстановительная среда.

После обжига в углеродной засыпке при 1300 °С керамика ТКФ-2 соответствовала фазам α -ТКФ/ β -ТКФ в количестве 40/60 мас. %. Введение церия в количестве 0,39 мас. % приводит к стабилизации β -ТКФ при таких условиях обжига (рис. 37).

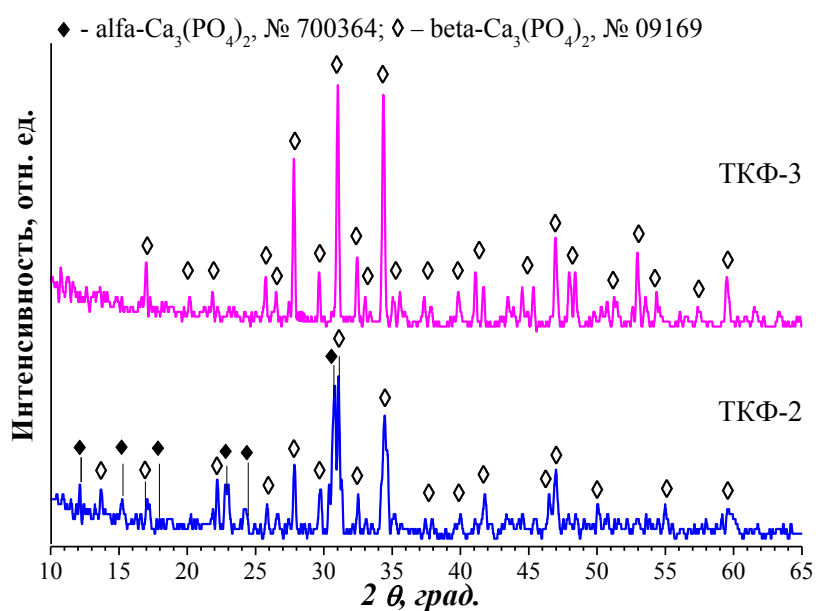


Рисунок 37 – Дифрактограммы керамики Се-ТКФ, полученной обжигом в углеродной засыпке при 1300 °С

Дифрактограммы керамик, полученных методом ГП при 1100 °С, наиболее близко соответствуют карточке № 87-1661 из баз данных JCPDS 2003 (рис. 38). Данная карточка описывает церий-содержащее соединение с витлокитоподобной структурой с формулой $\text{Ca}_{19}\text{Ce}(\text{PO}_4)_{14}$ и следующими кристаллографическими параметрами: сингония – ромбоэдрическая; пространственная группа – $R\bar{3}c$; параметры элементарной ячейки $a = 10,4619$

$\text{\AA}$, $c = 37,4713 \text{ \AA}$, $Z = 3$. Соединение отвечает общей формуле $\text{Ca}_{19}\text{R}(\text{PO}_4)_{14}$, где $\text{R} = \text{Ln}^{3+}$, Y^{3+} , Bi^{3+} , Sc^{3+} , кристаллизуется в тригональной сингонии с пространственной группой $R\bar{3}c$ без центра симметрии, и является изоструктурным β -ТКФ [223]. Расчет параметров кристаллической решетки показал, что все церий-содержащие материалы имеют параметры a и c ниже табличных значений указанного соединения, а повышение количества церия в материале приводит к повышению параметров кристаллической решетки, что может быть связано с замещением иона Ca (II) на ион Ce (III) с большим ионным радиусом и увеличению элементарной ячейки (табл. 11). Все это дает основания полагать, что образуются твердые растворы замещения на основе ТКФ, что стабилизирует β -модификацию при повышенных температурах.

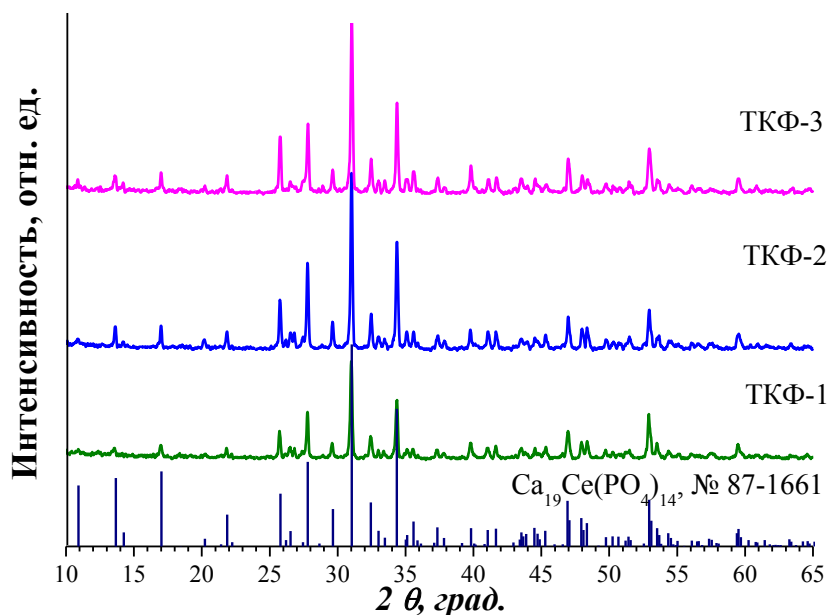


Рисунок 38 – Дифрактограммы Се-ТКФ керамики, полученной обжигом в условиях ГП при температуре 1100 °С

Таблица 11 – Параметры кристаллической решетки и значения ОКР Се-ТКФ, полученной обжигом в условиях ГП при температуре 1100 °С

Состав / основная фаза	a $\pm 0,002, \text{\AA}$	c $\pm 0,02, \text{\AA}$	ОКР $\pm 10\%, \text{\AA}$
ТКФ-1	10,438	37,43	550
ТКФ-2	10,440	37,45	610
ТКФ-3	10,448	37,47	570
Справочные значения			
$\text{Ca}_{19}\text{Ce}(\text{PO}_4)_{14}$, № 87-1661	10,462	37,47	
β -ТКФ, № 90169	10,428	37,370	

Таким образом, было установлено, что обжигом в мягкой восстановительной среде, посредством ГП получены монофазные материалы на основе ТКФ со структурой витлокита с завышенными параметрами кристаллической решетки, более близкими для твердого раствора состава $\text{Ca}_{19}\text{Ce}(\text{PO}_4)_{14}$. Увеличение параметров кристаллической решетки с повышением содержания церия дает основание полагать, что Се встраивается в кристаллическую решетку ТКФ с образованием твердого раствора замещения.

4.2.3 Высокотемпературные исследования материалов на основе Се-ТКФ

Согласно данным ДТА, в температурном интервале 100-200 °С происходит потеря адсорбированной воды из порошков, при температурах 250-350 °С – потеря аммиачных солей, как побочного продукта синтеза (рис. 39). До температуры 750 °С для всех составов наблюдается общая закономерность изменения тепловых эффектов. Выявлены изменения температурных интервалов фазового перехода $\beta\text{-ТКФ} \rightarrow \alpha\text{-ТКФ}$ при введении допанта в составы. Так, эндотермические эффекты при 1200-1205 °С для составов ТКФ-0 и ТКФ-1, по-видимому, соответствуют указанному фазовому переходу, для состава ТКФ-2 и ТКФ-3 температурный интервал этого перехода смещен. Закономерность указанных явлений требует более детального изучения, тем не менее, это свидетельствует о влиянии добавки на термическую стабильность фазы матрицы.

На рис. 40 представлены кривые непрерывной усадки и зависимость скорости усадки от температуры. До температуры 750 °С для всех составов характерно увеличение размеров образцов, связанное с термическим расширением. При температуре 790 °С для ТКФ-0 и ТКФ-1, при температуре 810 °С для ТКФ-2 и ТКФ-3 видно небольшое изменение усадки и резкое увеличение ее скорости, что, видимо, связано со структурными или фазовыми переходами. Это также наблюдается в виде эндотермических пиков на ДСК-графике при этих температурах (рис. 41). Следующий этап спекания связан с припеканием частиц и дальнейшим увеличением области контакта между ними. Для ТКФ-0 и ТКФ-1 эта стадия происходит в интервале 810-920 °С, для ТКФ-2 и ТКФ-3 эта стадия совмещается с возможным фазовым переходом при температурах 810 – 1050 °С. Активное спекание ТКФ-0 и ТКФ-1 протекает в интервале 920-1070 °С. Скорость усадки материалов на этом участке максимальна. Линейная усадка материалов по окончании этого участка составила около 20 %. Процесс спекания ТКФ-2 и ТКФ-3 протекает в температурном интервале 1020-1160 °С. Усадка в конце активного процесса спекания составила 17 % для ТКФ-2 и 19 % для ТКФ-3. При температурах выше 1200 °С наблюдается увеличение размеров образцов, видимо, обусловленное рекристаллизационными процессами и фазовым переходом $\beta \rightarrow \alpha$, характеризующимся увеличением в объеме (около 7

%). Таким образом, введение ионов церия в структуру ТКФ приводит к снижению скорости спекания и уменьшению усадки материала.

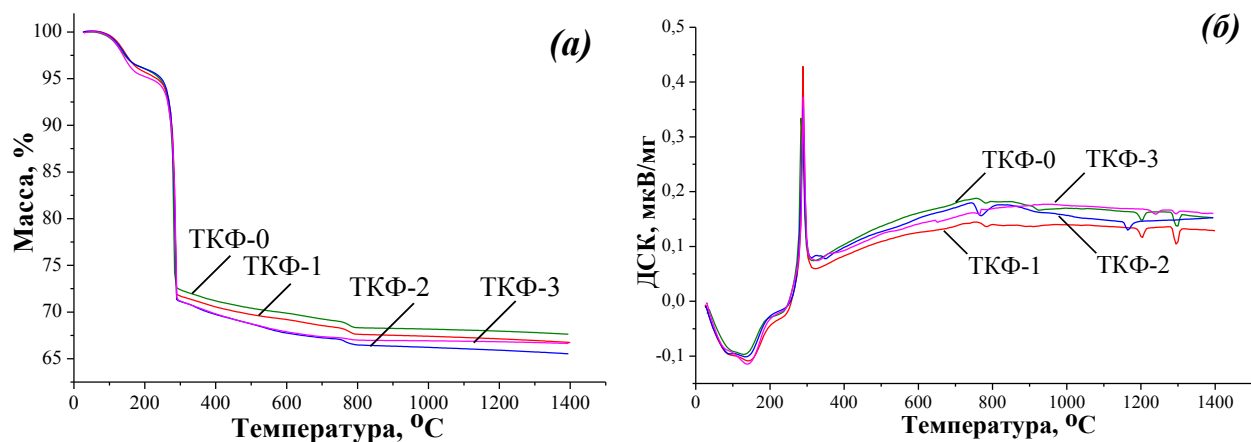


Рисунок 39 – Кривые ТГ (а) и ДСК (б) порошков Се-ТКФ

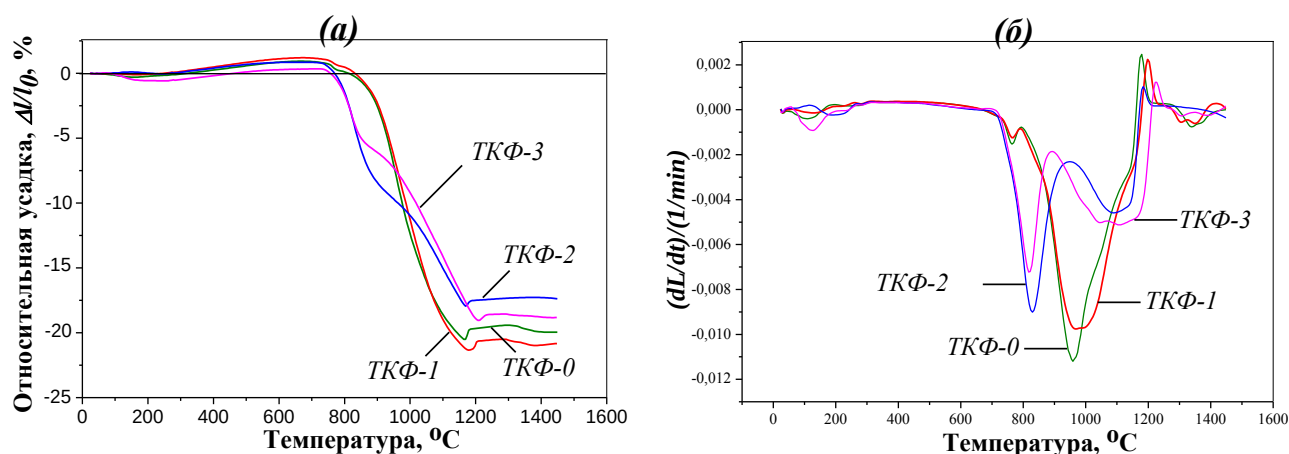


Рисунок 40 – Кривые усадки материалов Се-ТКФ при непрерывной скорости нагрева 10 град/мин: (а) зависимость линейной усадки от температуры; (б) зависимость скорости спекания от температуры

Результаты исследований высокотемпературных процессов Се-ТКФ подтверждаются результатами ИК-спектроскопии (рис. 41). Установлено, что после ДТА ($T=1400\text{ }^{\circ}\text{C}$) порошки Се-ТКФ имеют характерные для ТКФ функциональные группы. Установлено, что ТКФ-0 и ТКФ-1 имеют схожий характер спектров. Присутствуют интенсивные полосы поглощения при 550 , 579 и 600 см^{-1} , соответствующие асимметричному изгибу связи Р-О (ν_4) (рис. 41), а также интенсивные полосы симметричного растяжения Р-О (ν_1) при 955 см^{-1} и интенсивные полосы ассиметричного растяжения (ν_3) при 982 , 1023 и 1057 см^{-1} . Наличествуют полосы поглощения, характерные для $\text{P}_2\text{O}_7^{4-}$ -групп при 756 см^{-1} . Все это указывает на то, что ТКФ-0 и ТКФ-1 представляют собой фазу α -ТКФ с примесью пирофосфата кальция ($\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$). Для состава

ТКФ-2 были выявлены полосы поглощения связей Р-О (ν_4), (ν_1) и (ν_3), что дает основание полагать, что материал состоит из α -ТКФ. Спектры ТКФ-3 имеют слабые полосы асимметричного изгиба связи Р-О (ν_4) при 542 см^{-1} , и интенсивные полосы (ν_4) при 600 см^{-1} . Также присутствуют интенсивные полосы симметричного растяжения связи Р-О (ν_1) при 939 , 970 см^{-1} и слабые полосы ассиметричного растяжения связи Р-О (ν_3) при 1077 и 1120 см^{-1} , что указывает на то, что ТКФ-3 представлен фазой β -ТКФ. Однако, присутствие интенсивных полос поглощения (ν_4) и (ν_3) при 589 и 1010 см^{-1} свидетельствуют о примеси α -ТКФ, что является подтверждением результатов, полученных методом СЭМ.

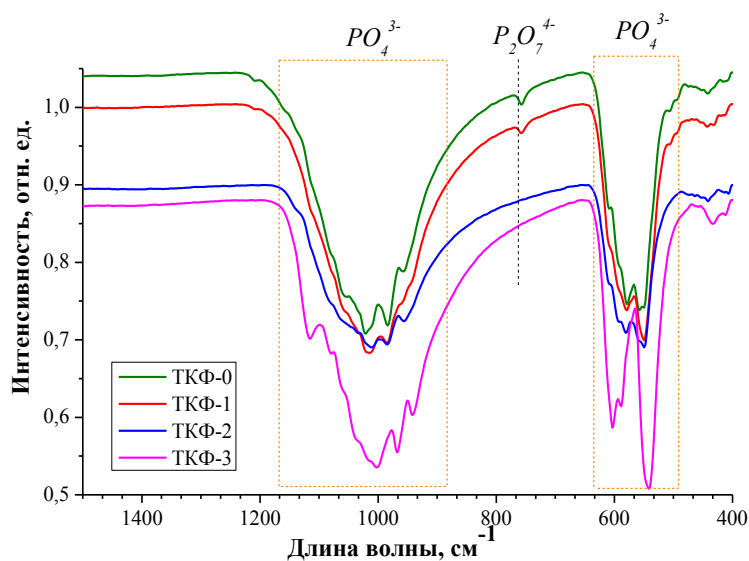


Рисунок 41 – ИК-спектры порошков Се-ТКФ, после ДТА

Таким образом, введение ионов церия снижает интенсивность процессов спекания и линейную усадку материала на основе Се-ТКФ при термообработке в условиях мягкой восстановительной среды обжига. С увеличением содержания церия в ТКФ растет доля низкотемпературной β -модификации ТКФ, что свидетельствует о включении допанта в структуру и предотвращает фазовый переход до $1300\text{ }^{\circ}\text{C}$.

4.3 Керамика на основе Се-ТКФ

Проводили изучение микроструктуры, открытой пористости, относительной плотности и прочности при изгибе керамики на основе составов ТКФ-0, ТКФ-2 и ТКФ-3 на образцах в форме балочек, полученных обжигом в воздушной среде при 1250 , 1275 , $1300\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Относительная плотность Се-ТКФ керамики повышается с ростом температуры обжига от 1250 до $1300\text{ }^{\circ}\text{C}$ и увеличением количества церия. Открытая пористость снижается с увеличением температуры обжига до $1300\text{ }^{\circ}\text{C}$, как для ТКФ-0, так и для ТКФ-2. Открытая

пористость ТКФ-3 снижается в температурном интервале от 1250 до 1275 °С и повышается, приближаясь к значениям, близким к ТКФ-2, при повышении температуры до 1300 °С. Максимальное значение прочности при изгибе для всех составов достигается при температуре 1250 °С. Изменение прочности ТКФ-0 незначительно на всем интервале температур, значение прочности составляет около 4 МПа. Прочности керамик ТКФ-2 и ТКФ-3 снижаются при повышении температуры обжига практически одинаково с 25 МПа при 1250 °С до 9 МПа при 1300 °С.

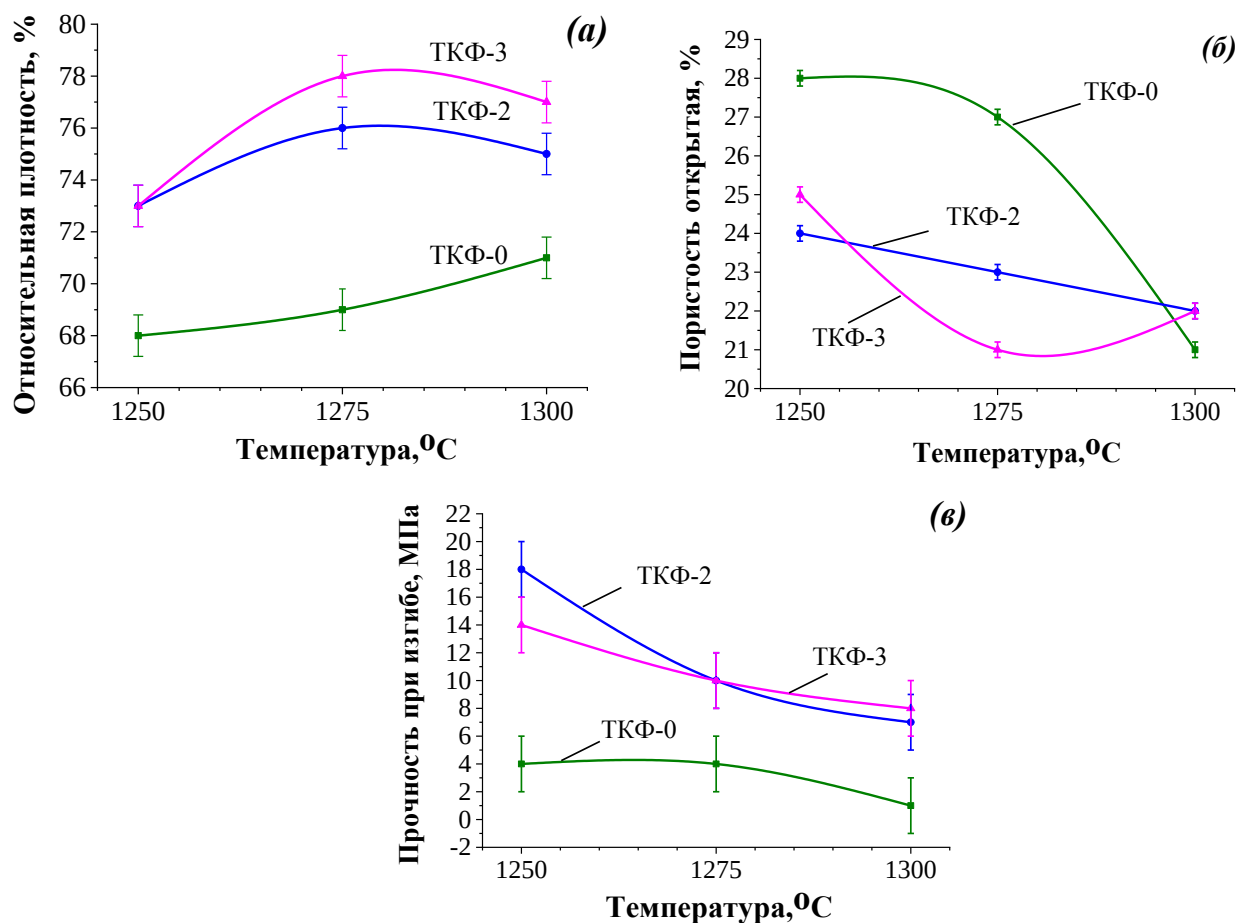


Рисунок 42 – Зависимости относительной плотности (а), открытой пористости (б) и прочности при изгибе (в) от температуры обжига составов Се-ТКФ

Керамика состава ТКФ-0, полученная обжигом при 1250 °С, имеет пористую структуру (рис. 43). Размер кристаллов от 3 до 6 мкм, огранка кристаллов не четкая. Присутствуют как мелкие межкристаллические поры, размером менее 1 мкм, так и области высокой пористости. Керамика составов ТКФ-2 и ТКФ-3, полученная обжигом при 1250 °С, имеет схожую микроструктуру, сложена кристаллами размером от 4 до 10 мкм, с ярко выраженной огранкой и межкристаллическими границами. Повышение температуры обжига до 1300 °С приводит к увеличению размера кристаллов. Керамика из ТКФ-0 и ТКФ-2, обожженная при температуре

1300 °С, сложена кристаллами округлой формы, имеющими сглаженные границы, размером от 10 до 20 мкм. Размер кристаллов керамики ТКФ-3 меньше и составляет от 3 до 10 мкм. Переход ТКФ из β - в α -модификацию при температуре 1300 °С во всех составах сопровождается увеличением в объеме, с дальнейшей кристаллизацией в области межкристаллических границ. Морфология фазы на межкристаллитных границах изменяется в ряду концентрации церия. α -ТКФ имеет прочность ниже, чем β -ТКФ, что отражается в снижении прочности при изгибе материалов, обожженных при 1300 °С и содержащих α -фазу. Повышение прочности при изгибе с введением Се связано как с повышением дефектности кристаллов, так и со снижением их размеров. Согласно результатам ЭДА, керамика ТКФ-1 и ТКФ-2, полученная при 1300 °С, содержит Се в количествах до 0,04 и до 0,08 ат. %, соответственно.

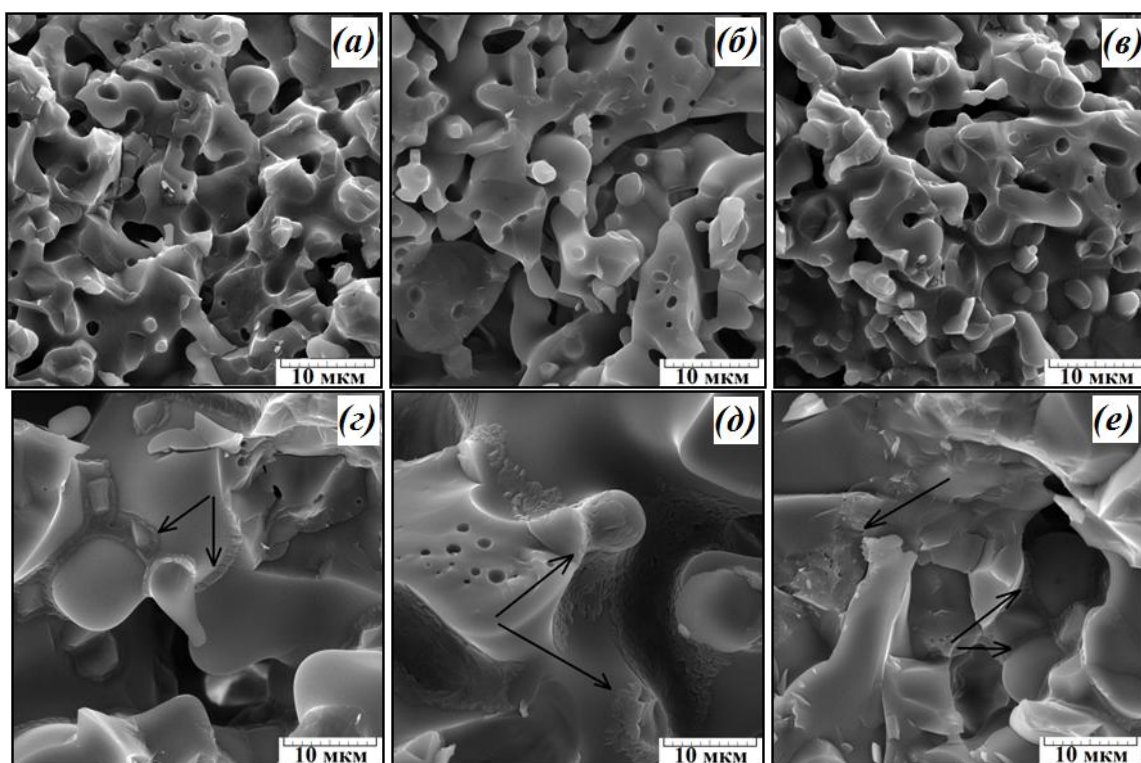


Рисунок 43 – Изображения СЭМ керамики Се-ТКФ, полученной при температурах 1250 °С: (а) – ТКФ-0; (б) – ТКФ-2; (в) – ТКФ-3; и 1300 °С: (г) – ТКФ-0; (д) – ТКФ-2; (е) – ТКФ-3. Демонстрация: стрелками показана фаза α -ТКФ

Таким образом, установлено, что при введении ионов церия в ТКФ до 0.39 мас. % снижается скорость спекания и усадка материала, повышается плотность и снижается пористость керамики из Се-ТКФ. Керамика с наиболее оптимальными показателями прочности была получена обжигом при температуре 1250 °С. При этом, максимальное значение прочности при изгибе составило 25 МПа для ТКФ-2 в сравнении с ТКФ-0 – 10 МПа. При повышении температуры обжига до 1300 °С прочность снижается, что связано с переходом β -ТКФ в менее

прочную α -модификацию, сопровождающимся увеличением объема материала на границах кристаллов.

4.4 Люминесцентные свойства Се-ТКФ

Проводили исследования люминесцентных свойств порошков Се-ТКФ после синтеза и керамики на их основе с целью определения влияния содержания церия, а также температуры и режима обжига на интенсивность свечения материала.

Порошки после синтеза

Результаты исследований люминесцентных свойств порошков после синтеза при облучении источником света с длиной волны (λ_{exc}) 270 нм и размером спектральных щелей (а) 5 нм показало, что ТКФ-0 не проявляет люминесцентных свойств, а Се-ТКФ способны к интенсивному свечению в диапазоне длин волн от 300 до 450 нм. Максимальная интенсивность люминесценции характерна для ТКФ-2, дальнейшее повышение количества ионов церия приводит к концентрационному гашению (рис. 44, а).

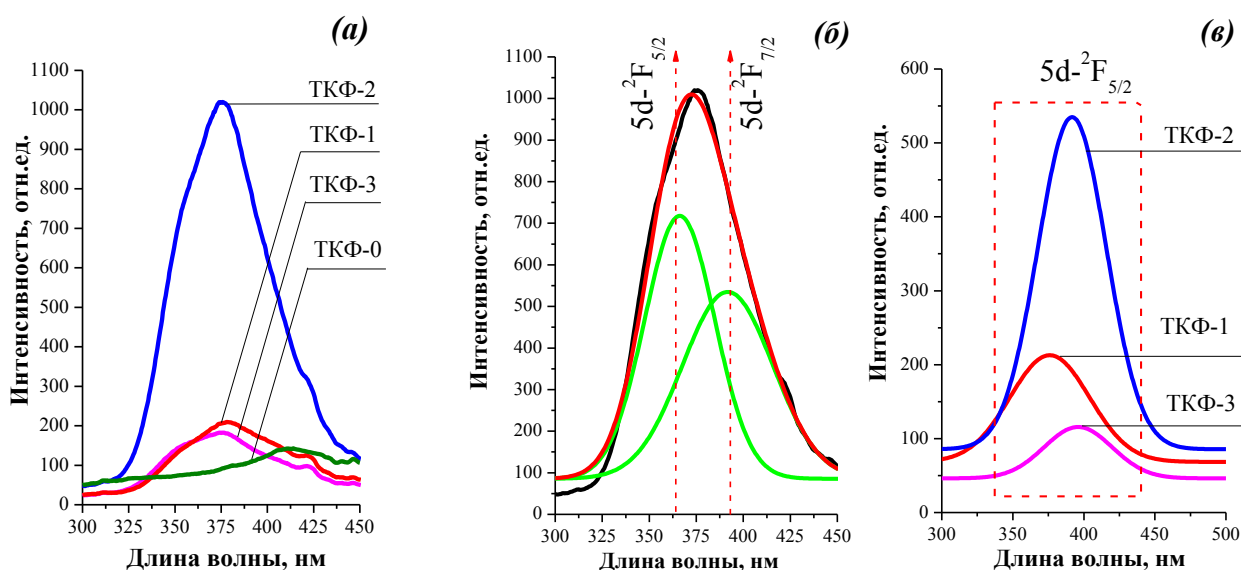


Рисунок 44 – Спектры люминесценции порошков после синтеза Се-ТКФ: (а) общий вид; (б) ТКФ-2 после аппроксимации на два пика; (в) спектры перехода $5d-^5F_{5/2}$ в Се-ТКФ

Спектры люминесценции представлены ассиметричным пиком, правая сторона которого уширена, что указывает на то, что они сложены из двух или более максимумов. Поэтому все спектры были разложены на два Гауссовских пика с максимумами при 360 и 400 нм [33]. Данные пики соответствуют электронным переходам $5d \rightarrow ^2F_{5/2}$ и $5d \rightarrow ^2F_{7/2}$ в ионизированном Се(III). Очевидно, что основной вклад в люминесценцию материалов вносит переход $5d \rightarrow ^2F_{5/2}$,

поэтому оценку влияния количества ионов церия проводили по пикам, характерным для этого перехода (рис. 44, в). Было установлено, что повышение количества церия приводит к смещению спектра свечения в красную область.

Керамика, окислительная среда

На рис. 45, а представлены спектры люминесценции при возбуждении $\lambda_{\text{exc}} = 310$ нм и значениях $\Delta = 5$ нм керамики Се-ТКФ, полученной обжигом в окислительной среде при 1300 °С. Установлено, что все образцы, включая ТКФ-0, имеют собственное свечение в области света от 340 до 440 нм. При введении церия наблюдается изменение интенсивности. Максимальное значение интенсивности (около 1000 отн.ед.) соответствует составу ТКФ-2, при меньших количествах церия (ТКФ-1) наблюдается сенсibilизационный эффект, интенсивность ниже и составляет около 700 отн.ед., при больших количествах церия (ТКФ-3) выявлено снижение свечения, что связано с концентрационным гашением. Спектры люминесценции представлены одним широким ассиметричным пиком, обусловленным спин-орбитальной связью. После разложения спектр для ТКФ-2 имеет две полосы с максимумами при 366 нм и 385 нм, характерными для переходов $5d \rightarrow {}^2F_{7/2}$ и $5d \rightarrow {}^2F_{5/2}$ в ионе Се (III) и с большим вкладом последнего (рис. 45, б).

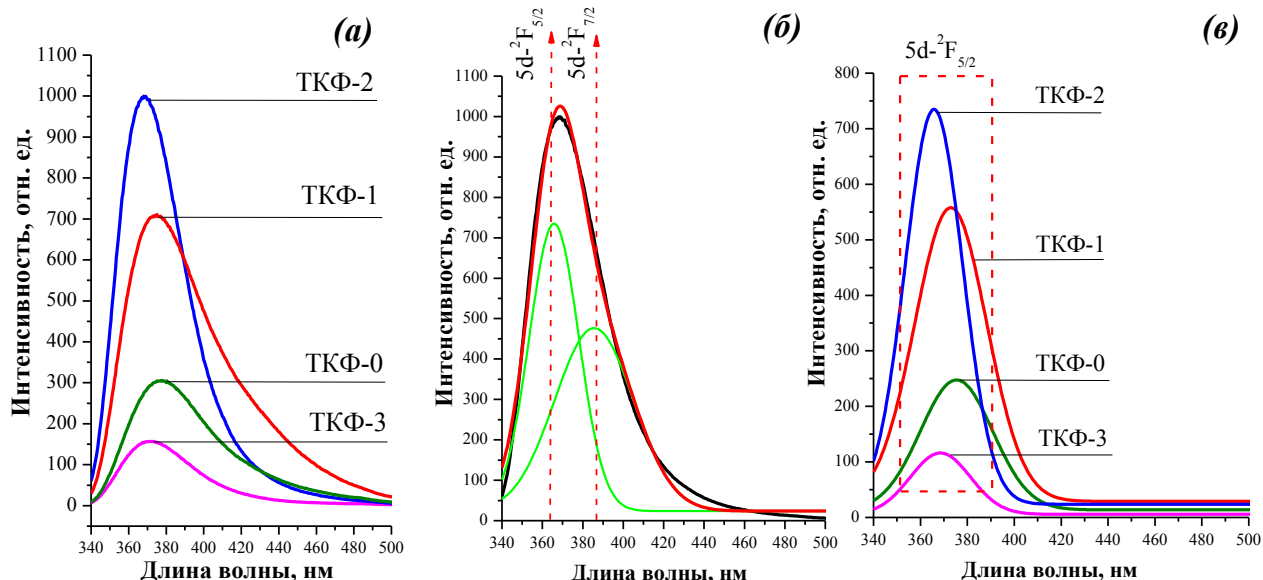


Рисунок 45 – Спектры люминесценции керамики Се-ТКФ, полученной обжигом при 1300 °С в окислительной среде: (а) общий вид; (б) ТКФ-2 после аппроксимации на два пика; (в) спектры перехода $5d \rightarrow {}^5F_{5/2}$ Се-ТКФ

На рис. 45, в представлены спектры люминесценции всех составов Се-ТКФ после аппроксимации. Установлено, что для ТКФ-0 и ТКФ-1 происходит смещение излучения в

голубую область. Остается заключить, что материалы на основе ТКФ с содержанием Се до 0,18 мас. % характеризуются весьма интенсивными полосами спектров люминесценции, поскольку в процессах синтеза и последующей термообработки ионы церия находятся в кристаллической решетке ТКФ в состоянии Се (III).

Керамика, восстановительная среда

Было проведено исследование люминесцентных свойств материалов, полученных обжигом в условиях ГП при температуре 1100 °С. Спектры люминесценции полученных материалов измеряли при комнатной температуре, при возбуждении $\lambda_{\text{exc}} = 290$ нм и значениях $a = 2$ нм. Все спектры широкие, располагаются в диапазоне длин волн от 320 до 420 нм. Характер спектров указывает на то, что полосы излучения имеют структуру дублета, характерного для перехода $5d \rightarrow {}^2F_{7/2}$ (342 нм) и $5d \rightarrow {}^2F_{5/2}$ (360 нм) в ионе Се (III), причем больший вклад в формирование спектров несет первый переход (рис. 46 а, б). На рис. 48, в представлены спектры люминесценции для всех составов после аппроксимации; значительного смещения в области меньших длин световых волн не наблюдалось. Установлено, что интенсивность люминесценции материалов, полученных методом ГП, больше, чем материалов, полученных обжигом в окислительной среде, и смещается в фиолетовую область видимого света, что связано с процессами встраивания допанта в кристаллическую решетку ТКФ, а также с его валентным состоянием. Очевидно, что мягкая восстановительная среда (ГП), способствует повышению количественного содержания Се (III) в материале, что повышает интенсивность люминесценции.

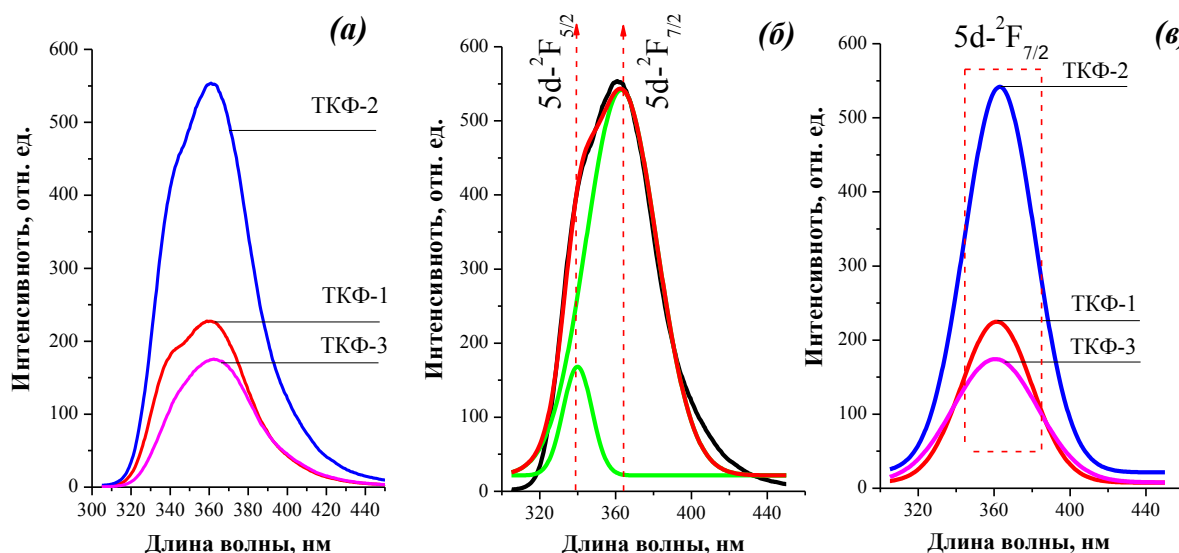


Рисунок 46 – Спектры люминесценции керамики Се-ТКФ, полученных обжигом в условиях ГП при температуре 1100 °С: (а) общий вид; (б) ТКФ-2 после аппроксимации на два пика; (в) спектры перехода $5d-{}^2F_{7/2}$ Се-ТКФ

С целью оценки влияния условий обработки на интенсивность люминесценции съёмка порошков и керамик Се-ТКФ была выполнена в одинаковых условиях для всех материалов: возбуждении $\lambda_{\text{exc}} = 270$ нм; размере спектральных щелей 2 нм (рис. 47). Было установлено, для состава ТКФ-2 порошок после синтеза характеризуется интенсивностью свечения около 600 отн.ед.; интенсивность свечения керамики на его основе, полученной обжигом в окислительной среде при 1300 °С, составляет около 800 отн.ед.; в результате обжига методом ГП интенсивность свечения значительно увеличивается, достигает 1000 отн.ед., также происходит смещение свечения в фиолетовую область спектра. Все это подтверждает включение ионов Се (III) в решетку ТКФ при синтезе порошка, образование твердых растворов в условиях окислительной среды обработки материалов, и повышению количественного содержания Се (III) в материалах в мягкой восстановительной среде (ГП).

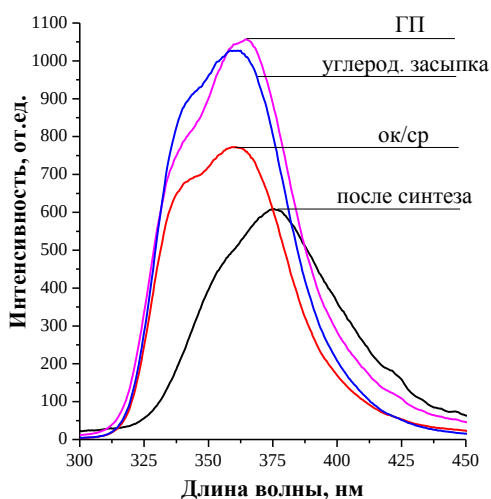


Рисунок 47 – Сравнение спектров люминесценции для ТКФ-2 в зависимости от условий получения: порошки (после синтеза); керамика, полученная обжигом в окислительной среде при 1300 °С (ок/ср); керамика, полученная ГП при 1100 °С (ГП) и в углеродной засыпке при 1300 °С (углерод. засыпка)

Согласно полученным данным, установлено, что ион Се (III) встраивается в структуру ТКФ при синтезе методом осаждения. Такие материалы обладают ярким свечением в синей области видимого света. Наибольшим свечением обладают материалы, содержащие 0,18 мас.% Се. Интенсивность свечения керамики на основе Се-ТКФ возрастает по сравнению с порошками после синтеза, это дает основание полагать, что Се (III) сохраняет свою валентность и равномерно распределяется в структуре при термообработке в окислительной среде. Восстановительная среда обжига приводит к повышению интенсивности свечения, что может

быть причиной как повышения количественного содержания ионов Ce (III) в материале, так и структурных изменений в процессе термообработки.

4.5 Валентность ионов Ce в Ce-ТКФ материалах

Валентность ионов Ce в керамике на основе ТКФ-2 и ТКФ-3, полученной обжигом в окислительной среде при 1300 °С, определяли с помощью метода рентгеновской спектроскопии XANES. Для достоверной идентификации спектральных особенностей, проведено сравнение измеренных спектров и спектров стандартных соединений: CeO₂ и нитрата Ce(III). Спектр соединения Ce(III) характеризуется интенсивным пиком при 5727 эВ, который отвечает электронному переходу $2p_{3/2} \rightarrow (4f^1)5d$, а спектр Ce⁴⁺ имеет характерные максимумы при энергиях 5732 эВ и 5739 эВ, соответствующие переходам $2p_{3/2} \rightarrow (4f^L)5d$ и $2p_{3/2} \rightarrow (4f^0)5d$, соответственно (L – перенос электрона с кислородного уровня 2p на орбиталь Ce 4f) [24].

XANES-спектры керамики на основе ТКФ-2 и ТКФ-3 имеют схожий характер (рис. 48). Наблюдается малоинтенсивный пик при 5738 эВ и ярко выраженный пик при 5726 эВ, как у стандарта Ce(III), что указывает на то, что в исследуемых образцах основная часть церия находится в валентности (III). Однако, малоинтенсивные пики при 5738 эВ характерны для спектров Ce(IV). Используя линейное разложение спектров ТКФ-2 и ТКФ-3 на сумму вкладов Ce(III) и Ce(IV), можно определить соотношение церия с разными валентностями в образцах. В результате разложения получилось, что, в образце ТКФ-2: Ce(III) 79 % (или 0,14 мас. %) и Ce(IV) 21 % (0,04 мас.%); в образце ТКФ-3: Ce(III) 69% (0,27 мас. %) и Ce(IV) 31% (0,12 мас. %). Таким образом, было установлено, что после термообработки Ce-ТКФ в окислительной среде Ce(III) содержатся в преимущественном количестве, что коррелирует с данными исследования люминесцентных свойств.

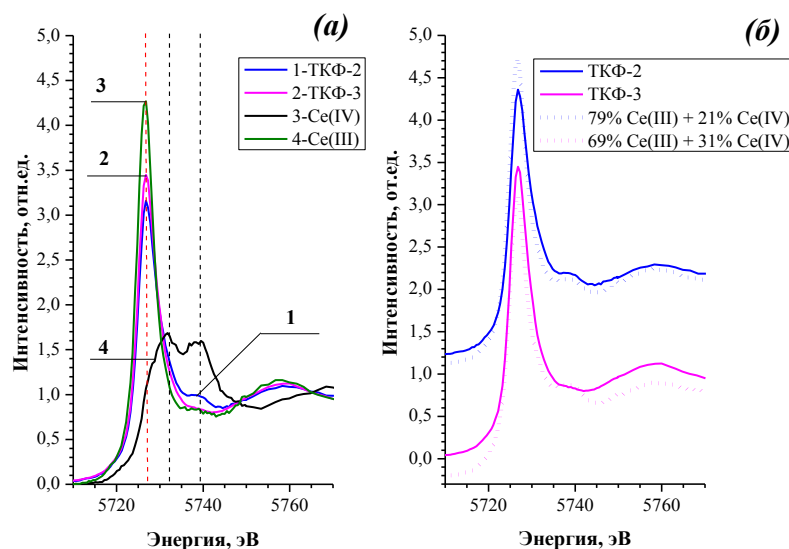


Рисунок 48 – XANES-спектры керамики на основе ТКФ-2 и ТКФ-3, полученной обжигом в окислительной среде при 1300 °С: а) сопоставление экспериментальных данных и стандартов;
б) результат разложения спектров на составляющие по степеням окисления

ГЛАВА 5 БИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ Се-ФК

Биологические исследования проводили на пористых керамических гранулах составов Се-ФК (размер гранул 500 – 1000 мкм), полученных обжигом в окислительной среде заготовок из порошков Се-ГА с содержанием церия в количестве 0; 0,09; 0,23 и 0,46 мас. % и Се-ТКФ 0; 0,07; 0,18 и 0,39 мас. % (рис. 49, рис. 50). Перед началом эксперимента керамические образцы были отмыты в дистиллированной воде до стабильного значения $\text{pH} = 7,3 \pm 0,1$, далее их подвергали стерилизации в сухожаровом шкафу при температуре 180 °С в течении 1,5 часов.

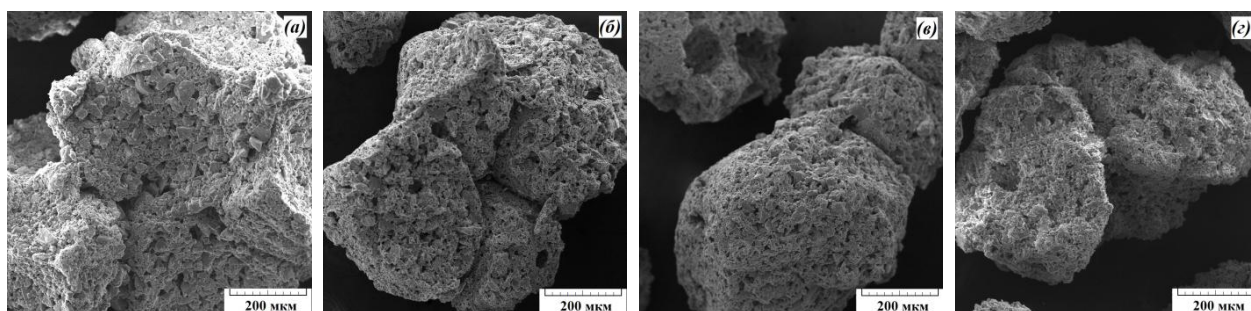


Рисунок 49 – Изображения СЭМ поверхности пористой керамики из Се-ГА:

(а) ГА-0; (б) ГА-1; (в) ГА-2; (г) ГА-3

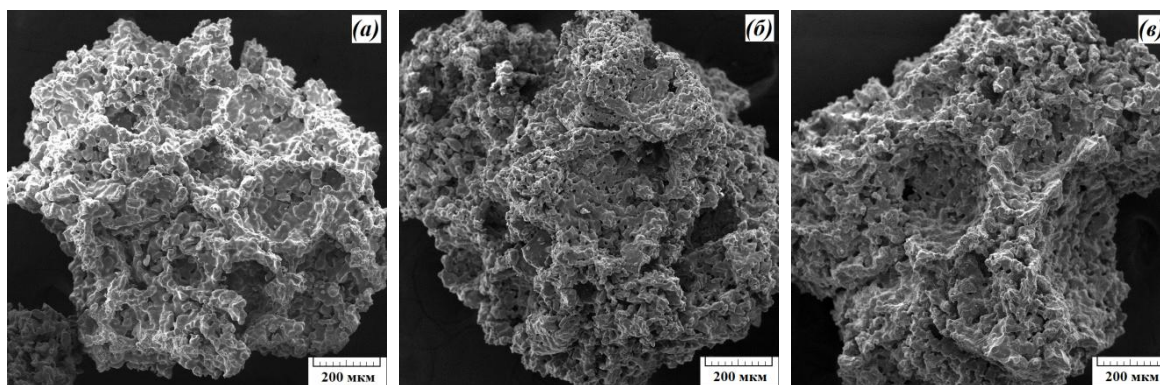


Рисунок 50 – Изображения СЭМ поверхности пористой керамики на основе Се-ТКФ: (а)

ТКФ-0; (б) ТКФ-2; (в) ТКФ-3

5.1 Исследование растворимости Се-ФК керамики в модельном растворе SBF

Было проведено изучение растворимости пористых гранул Се-ФК в модельном растворе SBF (simulated body fluid) до 56 сут. Установлено снижение количества ионов $[\text{Ca}]$ и $[\text{P}]$ в растворах SBF после выдержки гранул Се-ГА в течении первых 14 сут и незначительное изменение концентрации на дальних сроках (рис. 51). Количество $[\text{Ce}]$ в растворах на протяжении всего эксперимента оставило $< 0,003 \text{ ppm}$. При оценке потери массы образцов

установлено, что к 3 сут происходит набор массы примерно на 0,5 %, затем – монотонная потеря к 14 сут на 1,7-2,3 % (для ГА-0 и ГА-2), в дальнейшем потеря массы незначительна. Вероятно, это связано с адсорбцией ионов кальция и фосфора из насыщенного солевого раствора SBF и осаждением новообразованной кальцийфосфатной фазы на поверхности материала в течении первых 14 сут. Об этом свидетельствуют результаты исследования поверхности гранул методом СЭМ (рис. 52): на поверхности кристаллов, слагающих материал, наблюдается тонкий слой, состоящий из мелких частиц игольчатой морфологии. Толщина слоя, размер частиц, равномерность покрытия увеличивается со временем выдержки. Можно сделать вывод о том, что введение ионов церия в структуру ГА приводит к увеличению адсорбции ионов $[Ca]$ и $[P]$ из раствора SBF и интенсифицирует процесс осаждения КФ-фазы на поверхности ГА, возможно, за счет повышения дефектности кристаллов и снижения их размеров в результате катионного замещения.

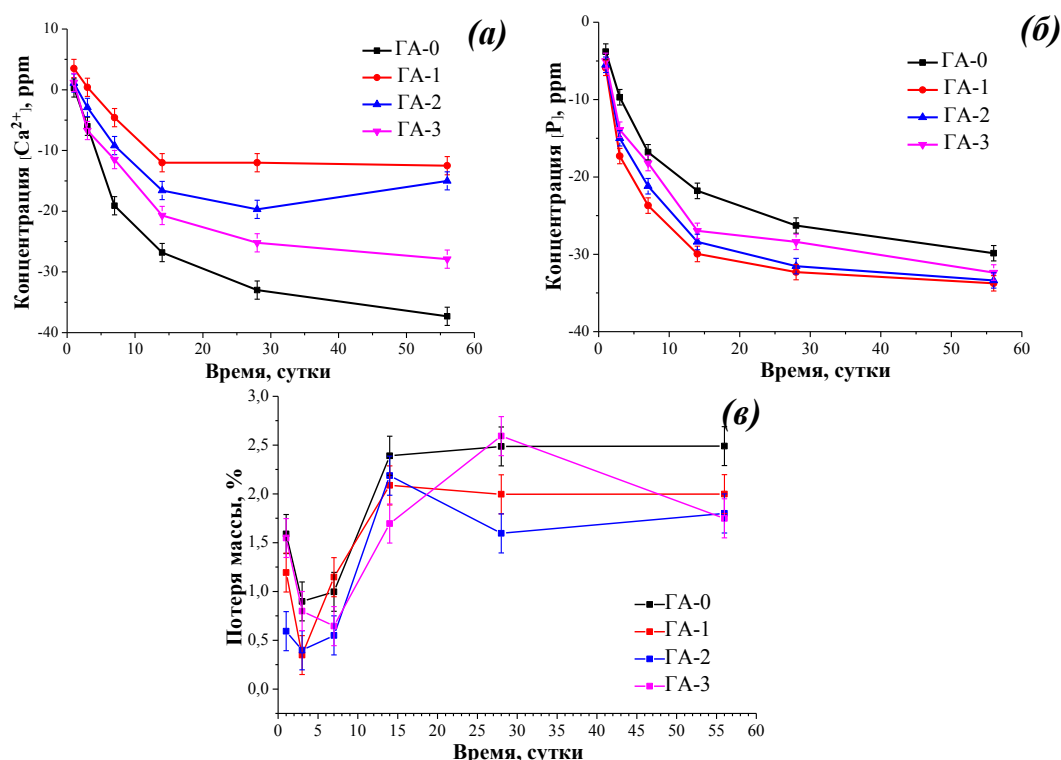


Рисунок 51 – Зависимость концентрации ионов $[Ca^{2+}]$ (а) и ионов $[P]$ (б) в растворе за вычетом количества этих ионов в исходном SBF; потеря массы (в) от времени выдержки Се-ГА керамики в растворе SBF

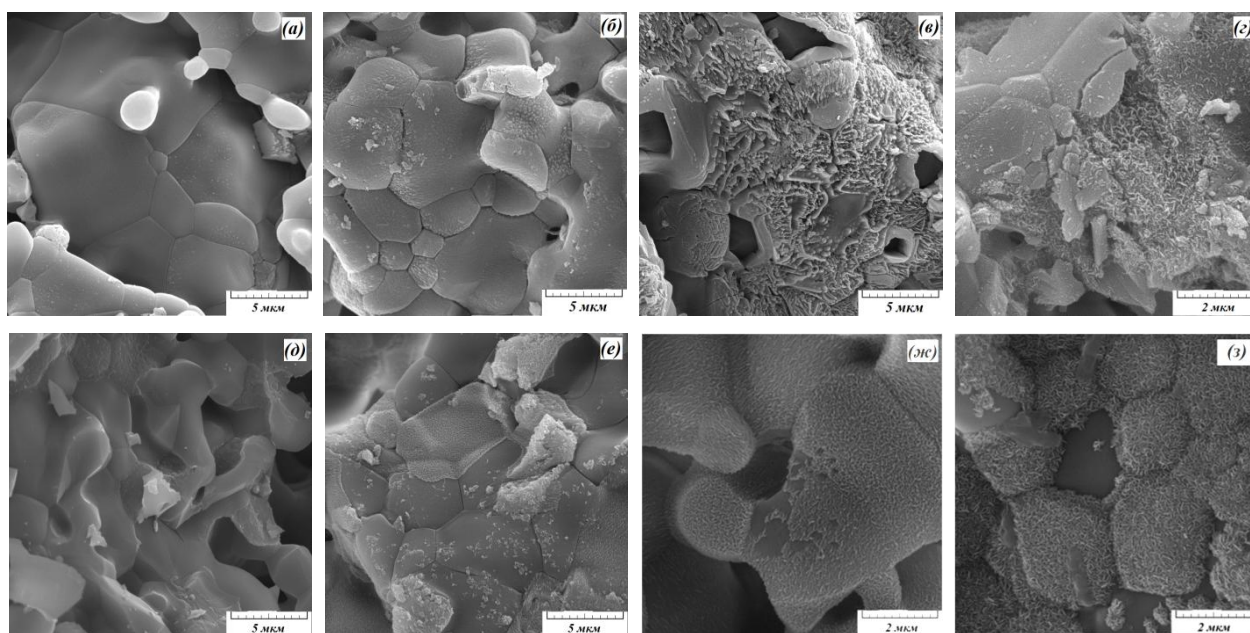


Рисунок 52 – Изображения СЭМ поверхности гранул Се-ГА:

исходных (а) ГА-0 и (д) ГА-3; после выдержки в SBF в течении 3 сут: (б) ГА-0 и (е) ГА-3;
в течении 28 сут: (в) ГА-0 и (ж) ГА-3; в течении 56 сут: (г) ГА-0 и (з) ГА-3

Процессы, сопровождающие растворение материалов на основе Се-ТКФ и Се-ГА, схожи в динамике. Концентрация ионов $[Ca]$ и $[P]$ в растворе снижается, а потеря массы возрастает с увеличением времени выдержки образца в растворе SBF. Количество ионов $[Ce]$ в растворе не изменялось и составило $< 0,003$ ppm. На протяжении всего эксперимента из модельного раствора SBF адсорбируются ионы кальция и фосфора с дальнейшим образованием кальцийфосфатной фазы на поверхности Се-ТКФ (рис. 54, 54). Однако, сплошность такого покрытия ниже, чем на материалах Се-ГА на подобных сроках выдержки.

Таким образом, на основании проведенных исследований, можно сделать выводы о том, что все материалы Се-ФК биологически активны, а введение ионов церия в структуру ГА и ТКФ приводит к повышению адсорбции ионов $[Ca]$ и $[P]$, и увеличению новообразованного кальцийфосфатного слоя.

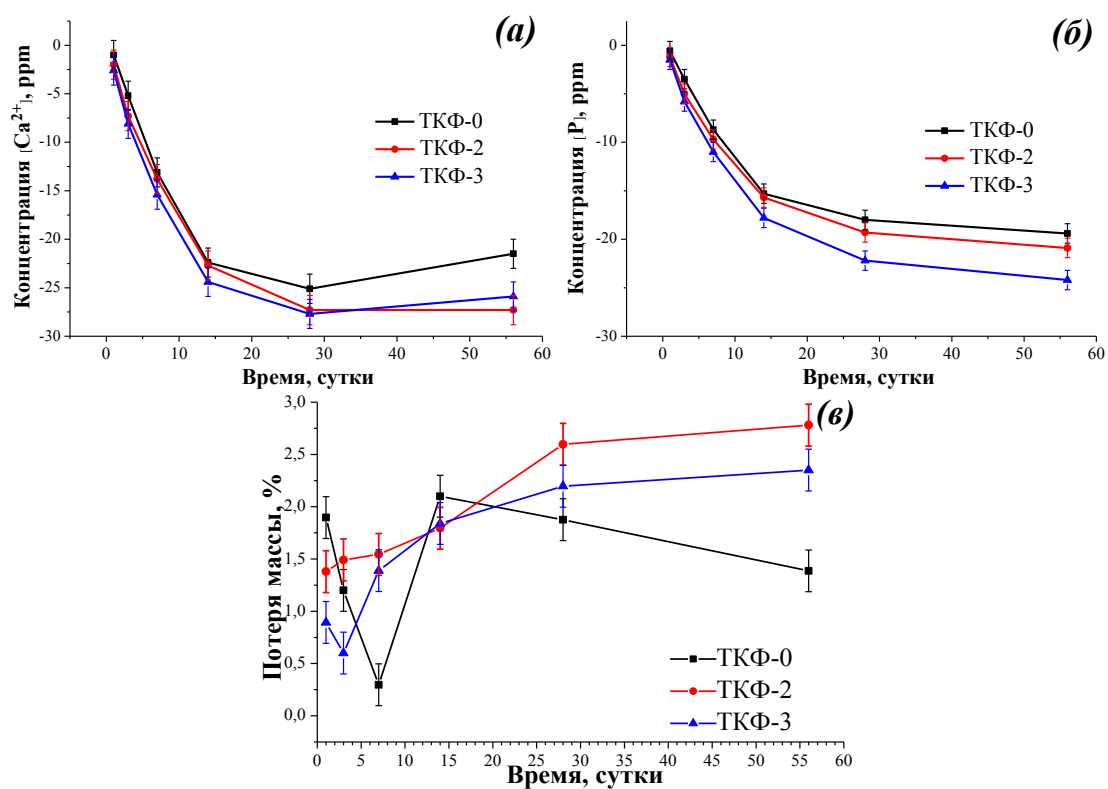


Рисунок 53 – Зависимость концентрации ионов $[\text{Ca}^{2+}]$ (а) и ионов $[\text{P}]$ (б) в растворе за вычетом количества этих ионов в исходном SBF; потеря массы (в) от времени выдержки Се-ТКФ керамики в растворе SBF

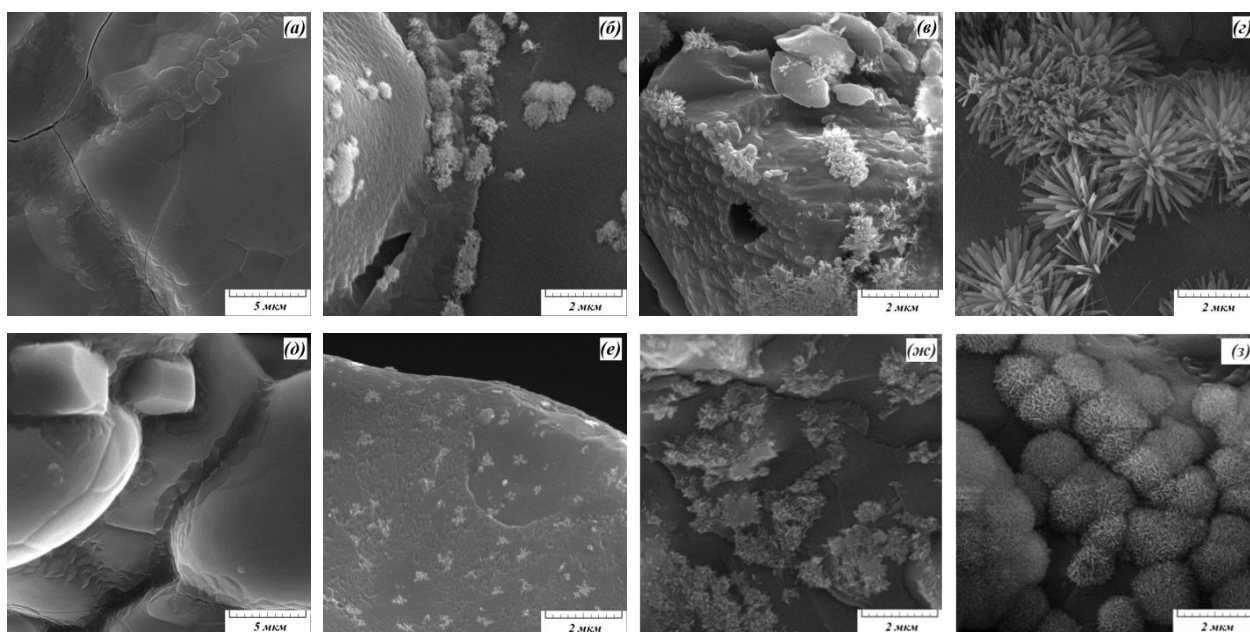


Рисунок 54 – Изображения СЭМ поверхности гранул Се-ТКФ исходных: (а) ТКФ-0; (ж) ТКФ-3 и после выдержки в растворе SBF в течении 3 сут: (б) ТКФ-0; (е) ТКФ-3; 28 сут: (в) ТКФ-0; (ж) ТКФ-3; и 56 сут: (г) ТКФ-0; (з) ТКФ-3

5.2 Биологические испытания *in vitro* Се-ФК керамики

5.2.1 Определение цитотоксичности *in vitro* Се-ФК керамики

Было установлено, что вытяжки образцов Се-ГА и Се-ТКФ, не обладали токсичностью в отношении культуры клеток остеосаркомы человека линии MG-63: через 24 ч инкубации величина пула жизнеспособности клеток (ПЖК) на всех образцах керамических материалов составляла более 85 %. Через 72 ч культивирования величина ПЖК культуры клеток MG-63, которую инкубировали в присутствии вытяжек опытных образцов Се-ФК, на 4-10 % превышала контроль и составила от 103,8 до 111,1 %. (табл. 12, рис. 55).

На основании полученных данных об отсутствии токсичности в отношении клеток остеосаркомы человека линии MG-63 вытяжек образцов керамики Се-ФК на втором этапе работы была оценена цитосовместимость разработанных составов при их прямом контакте с тест-культурой.

Таблица 12 – Величина OD раствора формазана (МТТ-тест), ПЖК и ИТ клеток остеосаркомы человека линии MG-63 при их культивировании в вытяжках образцов Се-ФК в динамике наблюдения

Контроль/ образец	OD ($M \pm m$) раствора формазана (усл. ед.), ПЖК (в % относительно контроля) и ИТ (%) в динамике наблюдения (часы)					
	24			72		
	OD	ПЖК	ИТ	OD	ПЖК	ИТ
Контроль отриц.	0,247 $\pm 0,003$	100,0	0,0	0,578 $\pm 0,030$	100,0	0,0
ГА-0	0,253 $\pm 0,002$	102,4	0,0	0,635 $\pm 0,012$	109,9	0,0
ГА-1	0,251 $\pm 0,004$	101,6	0,0	0,627 $\pm 0,018$	108,5	0,0
ГА-2	0,235 $\pm 0,003^*$	95,1	4,9	0,628 $\pm 0,014$	108,7	0,0
ГА-3	0,233 $\pm 0,005^*$	94,3	5,7	0,638 $\pm 0,018$	110,4	0,0
ТКФ	0,242 $\pm 0,007$	98,0	2,0	0,604 $\pm 0,009$	104,5	0,0
ТКФ-2	0,231 $\pm 0,005^*$	93,5	6,5	0,600 $\pm 0,014$	103,8	0,0
ТКФ-3	0,211 $\pm 0,008^*$	85,4	14,6	0,642 $\pm 0,012$	111,1	0,0
Контроль полож.	0,008 $\pm 0,003^*$	3,2	96,8	0,004 $\pm 0,003^*$	0,7	99,3

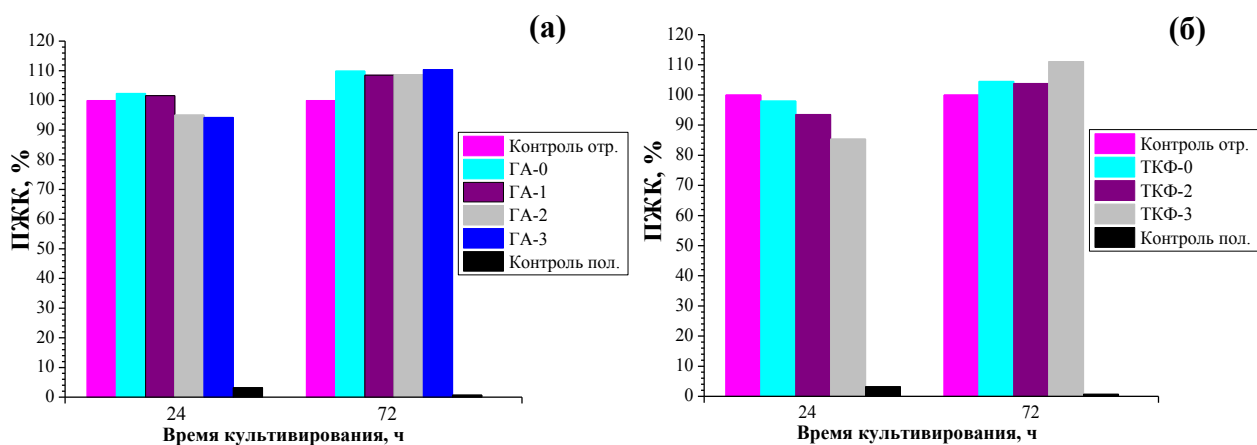


Рисунок 55 – Величина ПЖК культуры клеток остеосаркомы человека MG-63 при культивировании в присутствии вытяжек из керамических образцов: (а) Се-ГА; (б) Се-ТКФ

5.2.2 Оценка цитосовместимости *in vitro* Се-ФК керамики

Для цитосовместимых образцов оценивали матриксные (для клеток) свойства поверхности по способности опытного образца материала поддерживать адгезию и пролиферацию тест-культуры. Показано, что при культивировании клеток остеосаркомы человека линии MG-63 до 11 сут на полистирене (контроль) и на образцах Се-ФК, клеточная популяция MG-63 прогрессивно увеличивалась во всех исследуемых группах. Об этом свидетельствуют как значения оптической плотности раствора формазана в динамике наблюдения в каждой группе, так и показатели ПЖК (табл. 13).

Так, в контроле за 11 суток культивирования величина OD раствора формазана увеличилась с 0,207 до 2,087 усл.ед. В опыте, через 24 ч инкубации клеток линии MG-63, на опытных образцах величина OD была статистически значимо меньше, чем в контроле, при этом величина ПЖК составляла 77-82%, что свидетельствует об отсутствии острой цитотоксичности данных опытных образцов биоматериалов. С увеличением сроков культивирования популяция клеток остеосаркомы на церий-содержащих материалах не отличалась от контроля уже на 4-е сут наблюдения, далее – на 7-е и 11-е сут статистически достоверно превышала контроль. Величина оптической плотности раствора формазана к окончанию эксперимента была ниже контроля на образцах Се-ГА, и не отличалась от контроля на образцах Се-ТКФ.

На рис. 56, 57 приведены микрофотографии клеточной экспансии культуры клеток MG-63 в контроле (полистерен) и на поверхности образцов Се-ГА и Се-ТКФ в динамике наблюдения. Показано, что клетки достаточно равномерно прикреплялись к опытным образцам и начинали активно пролиферировать. Меньшая часть клеточной популяции остеосаркомы человека линии MG-63 оказывалась на пластике и росла на нем.

Полученные результаты исследований *in vitro* свидетельствуют о цитосовместимости с наличием выраженных матричных свойств образцов Се-ГА и Се-ТКФ. Установлено, что изменение количества ионов церия от 0,09 до 0,46 мас. % для Се-ГА и от 0,07 до 0,39 мас. % для Се-ТКФ не оказывает влияние на тест-культуры – клеток остеосаркомы человека линии MG-63.

Таблица 13 – Величина OD раствора формазана (МТТ-тест) и ПЖК при культивировании клеток остеосаркомы человека MG-63 на образцах Се-ФК в динамике наблюдения

Контроль/ образец	OD (усл.ед., M±m) и ПЖК (% относительно контроля) в разные сроки культивирования (сутки)			
	1	4	7	11
Полистирен (контроль)	0,207±0,004 100,0	0,767±0,023 100,0	1,476±0,011 100,0	2,087±0,025 100,0
ГА-0	0,159±0,002 76,8	0,780±0,026 101,7	1,707±0,009 115,7	1,965±0,036 94,2
ГА-1	0,163±0,001 78,8	0,796±0,008 103,8	1,598±0,021 108,3	2,349±0,054 112,6
ГА-2	0,171±0,002 82,6	0,796±0,007 103,8	1,678±0,001 113,7	2,305±0,008 110,4
ГА-3	0,160±0,003 77,3	0,815±0,010 106,3	1,646±0,009 111,5	2,271±0,004 108,8
ТКФ-0	0,155±0,005 74,9	0,794±0,028 103,5	1,602±0,061 108,5	2,140±0,007 102,5
ТКФ-2	0,160±0,004 77,3	0,794±0,010 103,5	1,757±0,021 119,0	1,987±0,024 95,2
ТКФ-3	0,168±0,004 81,2	0,814±0,010 106,1	1,642±0,024 111,2	2,233±0,010 107,0

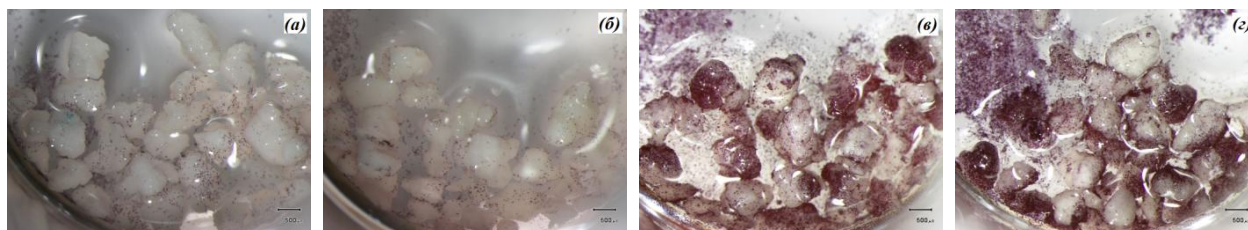


Рисунок 56 – Культура клеток остеосаркомы человека линии MG-63 на образцах Се-ГА в динамике наблюдения: 1 сут: (а) ГА-0; (б) ГА-3; 11 сут: (в) ГА-0; (г) ГА-3.

Увеличение X20; МТТ-тест

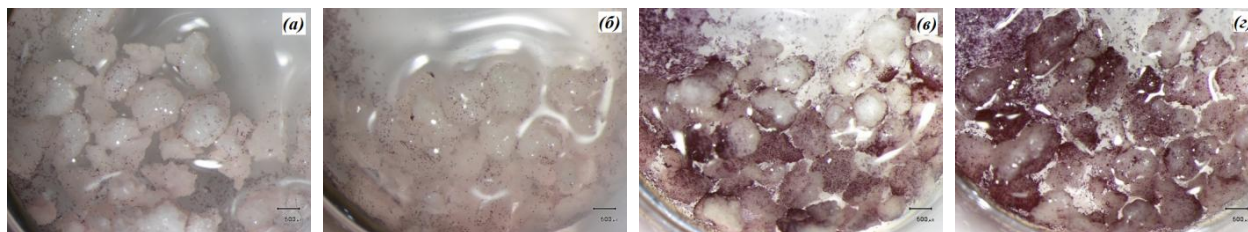


Рисунок 57 – Культура клеток остеосаркомы человека линии MG-63 на образцах Се-ТКФ в динамике наблюдения: 1 сут: (а) ТКФ-0; (б) ТКФ-3; 11 сут: (в) ТКФ-0; (г) ТКФ-3. Увеличение X20; МТТ-тест

5.3 Исследование антибактериальной активности Се-ФК керамики

Исследования антибактериальной активности против *Escherichia coli* и *Pseudomonas aeruginosa* (грамотрицательных) и *Staphylococcus aureus* и *Micrococcus luteus* (грамположительных) проводили диско-диффузионным методом. Се-ФК в виде пористых дисков накладывали на свежесейянный бактериальный газон с последующей активацией при 37 °С в течении 24 ч.

Установлено, что чистый ГА-0 не активен против *E. coli*, *S. aureus* и *M. luteus*, но проявляет активность против *P. aeruginosa*, диаметр подавления в этом случае составил 7 мм. Введение церия в количестве 0,09 мас. % не влияет на антибактериальную активность, повышение количества церия до 0,46 мас. % приводит к увеличению активности против *E. coli* (7 мм), *S. aureus* (7 мм) и *P. aeruginosa* (7 мм), при этом по отношению к *M. luteus* материалы остаются неактивными (рис. 58, 60).

Антибактериальная активность образцов составов Се-ТКФ отличается от Се-ГА. ТКФ-0 не проявляет активности против *E. coli*, но подавляет рост *P. aeruginosa* и *M. luteus*, диаметр зоны подавления роста составил 8 и 7 мм, соответственно. Введение ионов Се приводит к увеличению антибактериальной активности против *E. coli*, *P. aeruginosa* и *M. luteus*. Диаметр зоны подавления роста бактерий с повышением концентрации Се от 0,07 до 0,39 мас. % изменялся следующим образом: от 5 до 8 мм для *E. coli*; от 7 до 9 мм для *P. aeruginosa* и от 8 до 9 мм для *M. luteus*. Однако, все материалы составов Се-ТКФ не проявили антибактериальную активность против *S. aureus* (рис. 59, 60). Повышенная активность Се-ТКФ относительно Се-ГА, возможно, связана с тем, что фаза ТКФ более растворима и имеет большую активность по отношению бактериям. Следовательно, диффузия антимикробного агента Се из образцов в агар выше.

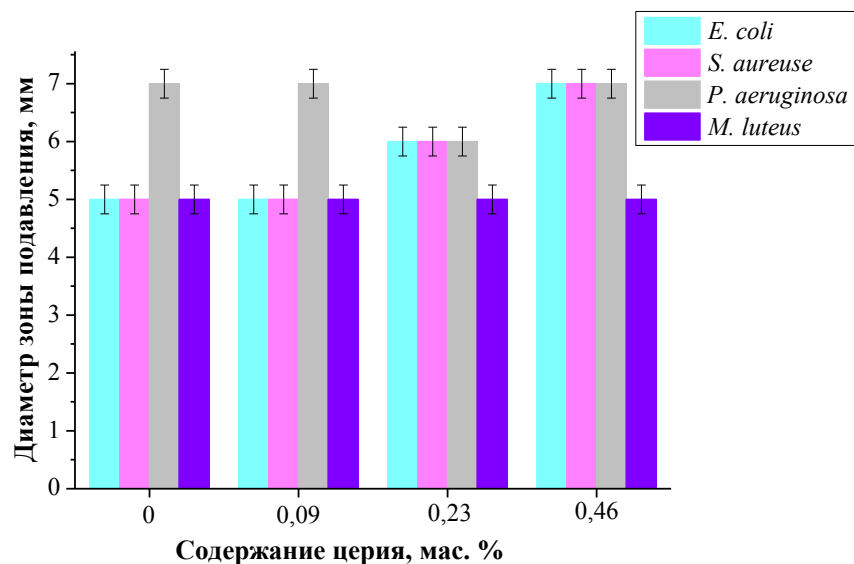


Рисунок 58 – Антибактериальное действие образцов Се-ГА против *E. coli*, *P. aeruginosa*, *S. aureuse* и *M. luteus*

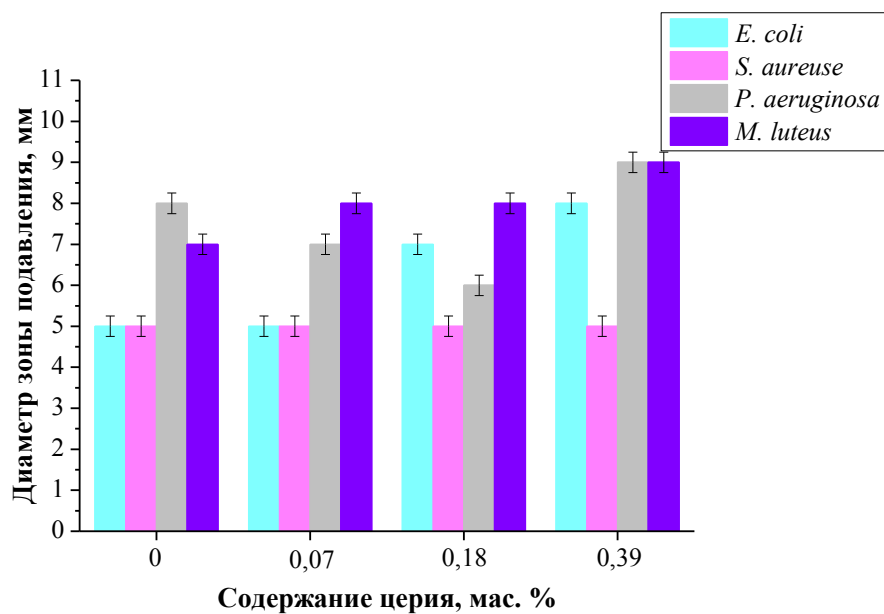


Рисунок 59 – Антибактериальное действие образцов Се-ТКФ против *E. coli*, *P. aeruginosa*, *S. aureuse* и *M. luteus*

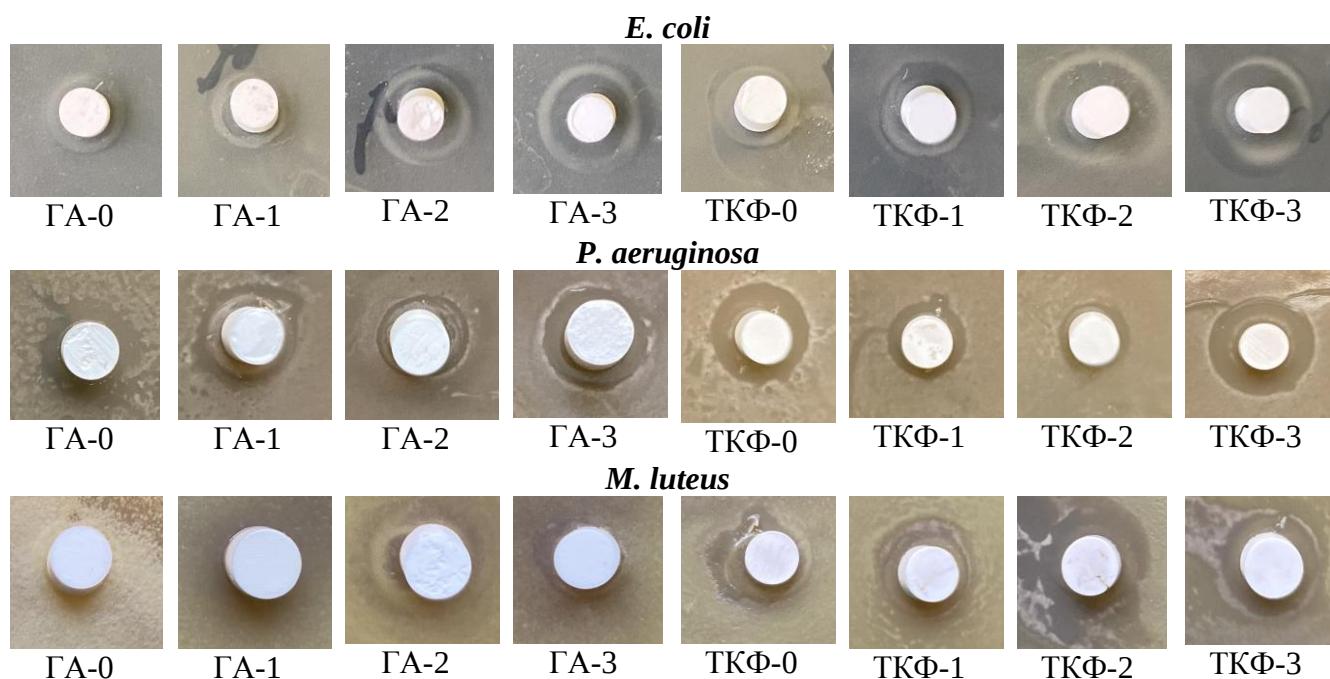


Рисунок 60 – Антибактериальное действие образцов Се-ФК против:
E. coli, *P. aeruginosa* и *M. luteus*.

Таким образом, введение ионов Се в ФК-керамику приводит к наличию и усилению антибактериальной активности в ряду концентраций. Однако, активность материалов зависит не только от количества церия и природы кальций фосфатной фазы, но и от валентного состояния Се. Известно, что ионы церия имеют следующий механизм антибактериального воздействия: при контакте ион Се(III) воздействует на мембрану бактериальной клетки, разрушает ее и проникает внутрь, что приводит к ингибированию дыхательных процессов. Затем ионы Се(III) продуцируют активные формы кислорода (АФК), которые вызывают окислительный стресс, повреждает бактериальную мембрану, митохондрии и ДНК, что приводит к гибели клеток [224]. Так как Се(III) имеет большое количество кислородных вакансий, которые способствуют окислительному стрессу, то материал с большим содержанием таких ионов будет обладать большей антибактериальной активностью [225]. Согласно результатам исследования люминесцентных свойств и спектроскопии XANES было установлено, что после термообработки в окислительной среде количество ионов Се(III) больше в материалах на основе Се-ТКФ. Это может являться причиной повышенной активности Се-ТКФ по сравнению с Се-ГА.

Выводы

На основании выполненной работы были сделаны следующие выводы:

1. Методом осаждения из растворов солей и введением ионов Се в виде нитрата Се (III) в количествах от 0,1 до 0,5 % от атомного содержания кальция получены высокодисперсные порошки Се-ГА и Се-ТКФ общего состава:

$\text{Ca}_{(10-x)}\text{Ce}_{(2x/3)}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ ($x=0,009-0,049$) и $\text{Ca}_{(3-x)}\text{Ce}_{(2x/3)}(\text{PO}_4)_2$ ($x=0,0025-0,013$) с соответственным содержанием Се 0; 0,09; 0,23 и 0,46 мас. % и 0; 0,07; 0,18 и 0,39 мас. %. Установлено, что введение Се незначительно влияет на дисперсность и морфологию частиц ГА с полученными средними размерами 13-15 нм, но увеличивает средний размер частиц ТКФ от 90 до 125 нм.

2. Показано, что на фазообразование порошков Се-ГА влияет температура и среда обработки. Так, в окислительной среде при температуре более 1000 °С образуется CeO_2 , количество которого увеличивается с повышением содержания Се, а также с ростом температуры обработки. При этом параметры кристаллической решетки а и с составов Се-ГА повышаются до температуры 1000 °С, при дальнейшем нагревании снижаются и достигают параметров, сравнимых с чистым ГА.

3. Установлено, что при обжиге ГА-керамики на основе полученных порошков наличие Се приводит к снижению скорости спекания ГА и уменьшению величины усадки. При этом в концентрационном ряду Се снижается открытая пористость, увеличиваются показатели плотности и прочностные свойства керамики (прочность при изгибе и микротвердость). Максимальные свойства достигаются обжигом при температуре 1200 °С. При более высоких температурах обжига (1250, 1300, 1350 °С) снижение прочностных свойств обусловлено процессами разупрочнения, связанными с образованием примесной фазы CeO_2 .

4. Показано, что методом горячего прессования (ГП) достигается мягкая восстановительная атмосфера обжига керамики, что приводит к однородности фазового состава, снижению пористости, повышению плотности и прочностных свойств керамики на основе твердых растворов Се-ГА. С ростом содержания Се в материалах и температуры ГП от 900 до 1200 °С повышается микротвердость в следующем ряду составов: для ГА-2 от 100 до 350 НВ, для ГА-3 – от 50 до 420 НВ, в сравнении с окислительной средой при 1300 °С: 150 и 165 НВ, соответственно.

5. Выявлено, что введение Се в ТКФ приводит к увеличению термической стабильности β -модификации ТКФ. Так, в результате обжига в окислительной среде при температурах более 1300 °С ТКФ без добавки представляет собой моноклинную α -модификацию; при замещении ионов Са на Се в количествах 0,07 и 0,18 мас. % присутствует 10 и 20 масс. % β -ТКФ,

соответственно; материал с содержанием Се 0,39 мас. % представляет собой 100 % β -ТКФ. Показано снижение параметров кристаллической решетки α -ТКФ с ростом содержания Се при повышенных температурах, связанное с его перераспределением в решетку β -ТКФ как сопутствующей фазы. В результате обжига методом ГП все составы соответствуют структуре β -ТКФ с увеличенными параметрами кристаллической решетки по сравнению с чистым β -ТКФ.

6. Установлено, что введение Се снижает скорость спекания и усадку ТКФ-керамики, повышает ее плотность и снижает пористость. При обжиге в окислительной среде наиболее оптимальными показателями прочности обладала керамика, полученная при температуре 1250 °С. Повышение температуры обжига до 1300 °С приводит к снижению прочности, что связано с переходом β -ТКФ в менее прочную α -модификацию, сопровождающимся увеличением объема материала на границах кристаллов.

7. Показано, что термическая обработка составов Се-ГА в окислительной среде приводит к снижению собственной люминесценции ГА при УФ-облучении, тогда как восстановительные условия обжига посредством ГП приводят к значительной интенсивности люминесценции материалов, которая зависит от температуры обработки и содержания Се. Установлено, что материалы на основе Се-ТКФ обладают высокой люминесцентной способностью как после синтеза, так и после обжига в обоих средах.

8. Установлено относительное содержание ионов Се (III) и Се (IV) в керамике на основе ГА и ТКФ в зависимости от условий обжига. Выявлено, что количество Се (III) в материалах на основе ГА, полученных в восстановительной среде, повышается с температурой обжига. Показано, что материалы на основе ТКФ, полученные в окислительной среде, содержат преимущественно Се (III).

9. В экспериментах по исследованию растворимости керамических материалов в модельном растворе SBF установлено, что допант высвобождается из матрицы в наименьшей степени; увеличение его содержания в керамике приводит к увеличению толщины и сплошности новообразованного кальцийфосфатного слоя на поверхности за счет повышения адсорбции ионов [Ca] и [P] из насыщенного солевого раствора SBF.

10. В биологических испытаниях *in vitro* пористые керамические гранулы на основе полученных порошков Се-ГА и Се-ТКФ показали цитосовместимость и выраженные матричные свойства поверхности.

11. Исследование антибактериальных свойств материалов на основе Се-ФК показало, что содержание Се обеспечивает материалу активность против грамположительных и грамотрицательных бактерий. Показано, что Се-ГА активен против *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* и *Micrococcus luteus*, а Се-ТКФ – против *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Micrococcus luteus*.

Литература

1. Hench, L.L. Bioceramics: from concept to clinic / L.L. Hench // J. Am. Ceram. Soc. – 1991. – Vol.74. – P. 1487-1510.
2. Doremus, R.H. Review: bioceramics / R.H.Doremus // J. Mater. Sci.: Mater. Eng. – 1992. – Vol. 27. – P. 285-297.
3. Саркисов, П.Д. Биоактивные неорганические материалы для костного эндопротезирования / П.Д.Саркисов, Н.Ю.Михайленко // Техника и технология силикатов. – 1994. – Т. 1. – № 2. – С. 5-11.
4. Vallet-Regi, M. Ceramic for medical application / M.Vallet-Regi // J. Chem. Soc., Dalton Trans, 2001. – P. 97-108.
5. Aoki H. Science and medical applications of hydroxyapatite/ H.Aoki. – Tokyo: JAAS, 1991. – 245 p.
6. Баринов, С.М. Подходы к созданию пористых материалов на основе фосфатов кальция, предназначенных для регенерации костной ткани / С.М.Баринов, В.С.Комлев // Неорганические материалы. – 2016. – Т. 52. – № 4. – С. 383-391.
7. Баринов, С.М. Биокерамика на основе фосфатов кальция / С.М.Баринов, В.С.Комлев. – М.: Наука, 2005. – 204 с.
8. Сафронова, Т.В. Медицинское неорганическое материаловедение в России: кальцийфосфатные материалы / Т.В.Сафронова, В.И.Путляев // Наносистемы: Физика, химия, математика. – 2013. – Т. 4. – № 1. – С. 24-47.
9. Liu, H. Nanomedicine for implants: A review of studies and necessary experimental tools / H.Liu, T.J.Webster // Biomaterials. – 2007. – Vol. 28. – P. 354-369.
10. Kourai, H. Current situation and future of inorganic antimicrobial agent / H.Kourai // J Inorg Mater Jpn (Muki-Material). – 1999. – №6. – P.428-36.
11. Suzuki, T. Synthetic hydroxyapatites as inorganic cation exchanger. Part 2, J. Chem. / T.Suzuki, T.Hatsushika, M.Miyake // Faraday Trans. – 1982. – Vol. 1. – No. 78. – P. 3605-3611.
12. Elliot, J.C. Structure and chemistry of the apatites and other calcium orthophosphates / J.C.Elliot – Elsevier press. Amsterdam, 1994.
13. Getman, E.I. Substitution of samarium for strontium in the structure of hydroxyapatite / E.I.Getman, A.V.Ignatov, S.N.Loboda, M.A.M.Abdul Jabar, A.O.Zhegailo, A.S.Gluhova // Funct. Mater. – 2011. – Vol. 18. – P. 293-297.
14. Welch, J.H. High temperature studies of the system calcium oxide-phosphorus pentoxide / J.H.Welch, W.Gutt // J. Chem. Soc. – 196. – Vol. 10. – P. 4442-4444.

15. Nurse, R.W. High temperature equilibria in the system dicalcium silicate-tricalcium phosphate / R.W.Nurse, J.H.Welch, W.Cutt // *Ibid.* – 1959. – Vol. 3. – P. 1077-1083.
16. Tite, T. Cationic Substitutions in Hydroxyapatite: Current Status of the Derived Biofunctional Effects and Their In Vitro Interrogation Methods / T.Tite, A.C.Popa, L.M.Balescu, I.M.Bogdan, I.Pasuk, J.M.F.Ferreira, G.E.Stan // *Materials.* – 2018. – Vol. 11. – P. 2081.
17. Šupová, M. Substituted hydroxyapatites for biomedical applications: A review / M.Šupová // *Ceramics International.* – 2015. – Vol. 41. – № 8. – P. 9203-9231.
18. Yilmaz, B. Co-doped hydroxyapatites as potential materials for biomedical applications / B.Yilmaz, A.Z.Alshemary, Z.Evis // *Microchem. J.* – 2019. – Vol. 144. – P. 443-453.
19. Uskoković, V. Ion-doped hydroxyapatite: An impasse or the road to follow? / V. Uskoković // *Ceramics International.* – 2020. – Vol. 46. – P. 11443-11465.
20. Mondal, S. Rare earth element doped hydroxyapatite luminescent bioceramics contrast agent for enhanced biomedical imaging and therapeutic applications / S.Mondal, V.T.Nguyen, S.Park et. al. // *Ceram. Int.* – 2020. – Vol. 46. – № 18. – P. 29249-29260.
21. Yasukawa, A. Preparation and structure of calcium hydroxyapatite substituted with light rare earth ions / A.Yasukawa, K.Gotoh, H.Tanaka, K.Kandori // *Coll. Surf. A.* – 2012. Vol. 393. – P. 53-59.
22. Graeve, O.A. Luminescence variations in hydroxyapatites doped with Eu^{2+} and Eu^{3+} ions / Graeve O.A., Kanakala R., Madadi A., et al. // *Biomaterials.* – 2010. – Vol. 31. – P. 4259-4267.
23. Doat, A. Europium-doped bioapatite: a new photostable biological probe, internalizable by human cells / A.Doat, M.Fanjul, F.Pellé, et al. // *Biomaterials.* – 2003. – Vol. 24. – P. 3365-3371.
24. Sun, R. Controlled synthesis and enhanced luminescence of europium-doped fluorine-substituted hydroxyapatite nanoparticles / R.Sun, K.Chen, X.Wu, et al. // *CrystEngComm.* – 2013. – Vol. 15. – P. 3442-3447.
25. Серебренников В.В. Химия редкоземельных элементов / В.В.Серебренников – Томск. ТГУ. Т1, 1959. – 531 с.
26. Спицына, В.И. Координационная химия редкоземельных элементов: Метод. пособие / В.И.Спицына, Л.И.Мартыненко – Изд-во Моск. ун-та, 1974. – 21 с.
27. Evans, C.H. Biochemistry of the lanthanides / C.H.Evans. - New York; London: Plenum press, Cop, 2013. – 444 p.
28. Jowsey, J. The Deposition of the Rare Earths in Bone / J.Jowsey, R.E.Rowland, J.H.Marshall // *Radiat. Res.* – 1958. – Vol. 8. – №. 6. – P. 490-501.
29. Wang, S. Rare Earth Elements in Dinosaur Bones Across the Embryo-Adult Spectrum / S.Wang, T.D.Huang, R.Yan, et al. // *Earth Sci.* – 2020.

30. Qi, M. Cerium and Its Oxidant-Based Nanomaterials for Antibacterial Applications: A State-of-the-Art Review / Qi M., Li W., Zheng X., Li X., et al. // *Frontiers in Materials*. – 2020. – Vol. 7. – P. 213.
31. Clark, A. Cerium oxide and platinum nanoparticles protect cells from oxidant-mediated apoptosis / A.Clark, A.Zhu, K.Sun, et al. // *J. Nanopart. Res.* – 2011. – Vol. 13. – № 10. – P. 5547.
32. Щербаков, А.Б. Синтез и антиоксидантная активность биосовместимых водных золей нанокристаллического диоксида церия, стабилизированных мальтодекстрином / А.Б.Щербаков, Н.М.Жолобак, В.К.Иванов // *Журнал неорганической химии*. – 2012. – Т. 57. – № 11. – С. 1499-1507.
33. Иванов, В.К. Исследование антиоксидантной активности нанокристаллического диоксида церия по отношению к антоцианам / В.К.Иванов, А.В.Усатенко, А.Б.Щербаков // *Журнал неорганической химии*. – 2009. – Т. 54. – № 10. – С. 1596-1601.
34. Знаменский, Н.В. Спектры и динамика оптических переходов редкоземельных ионов в кристаллах: монография / Н.В.Знаменский, Ю.В.Малюкин – Москва: Физматлит, 2008. – 191 с.
35. Chen, F. Multifunctional $\text{Eu}^{3+}/\text{Gd}^{3+}$ dual-doped calcium phosphate vesicle-like nanospheres for sustained drug release and imaging / F.Chen, P.Huang, Y.-J.Zhu // *Biomaterials*. – 2012. – Vol. 33. – P. 6447-6455.
36. Victor, S.P. Neodymium doped hydroxyapatite theranostic nanoplatfoms for colon specific drug delivery applications / S.P.Victor, W.Paul, V.M.Vineeth // *Colloids Surf., B*. – 2016. – Vol. 145. – P. 539-547.
37. Бажукова, И.Н. Модификация наночастиц оксида церия при облучении ускоренными электродами / И.Н.Бажукова, А.В.Мышкина, С.Ю.Соковнин // *Физика твердого тела*. – 2019. – Т. 61. – В. 5. – С. 975-979.
38. Окрушко, Е.Н. Низкотемпературная спектроскопия оптических центров в церий-иттриевых ($\text{Ce}_{1-x}\text{Y}_x\text{O}_{2-x/2}$) и церий-циркониевых ($\text{Ce}_{1-x}\text{Zr}_x\text{O}_2$) оксидах / Е.Н.Окрушко, В.В.Семиных, П.О.Максимчук // *Физика низких температур*. – 2017. – Т. 43. – № 5. – С. 795-801.
39. Jia, M. Improved scintillating properties in Ce:YAG derived silica fiber with the reduction from Ce^{4+} to Ce^{3+} ions / M.Jia, J.Wen, W.Luo, Y.Dong, F.Pang, Z.Chen, G.Peng, T.Wang. // *Journal of Luminescence*. – 2020. – Vol. 221. – P. 117063.
40. Иванов, В.К. Нанокристаллический диоксид церия: свойства, получение, применение / В.К.Иванов, А.Б.Щербаков, А.Е.Баранчиков, В.В.Козик // –Томск: Изд-во Том. Ун-та, 2013. – 284 с.

41. Masalov, A. Formation of luminescent centers in CeO₂ nanocrystals / A.Masalov, O.Viagin, P.Maksimchuk, V.Seminko, et al. // J. Lumin. – 2014. – Vol. 145. – P. 61-64.
42. Maksimchuk, P. O. Influence of CeO₂ nanocrystals size on the vacancies formation processes determined by spectroscopic techniques / P.O.Maksimchuk, V.V.Seminko, I.I.Bespalova, et al. // Functional Mater. – 2014. – Vol. 3. – P. 255-259.
43. Ciobanun, G. New cerium(IV)-substituted hydroxyapatite nanoparticles: Preparation and characterization / G.Ciobanun, A.M.Bargan, C.Luca // Ceramics Internationa. – 2015. – Vol. 141. – P. 12192-12201.
44. Hilbrig, F. Isolation and purification of recombinant proteins, antibodies and plasmid DNA with hydroxyapatite chromatography / F.Hilbrig, R.Freitag // Biotechnol J. – 2012. – Vol. 7. – P. 90-102.
45. Niimi, M. Virus purification and enrichment by hydroxyapatite chromatography on a chip / M.Niimi, T.Masuda, K.Kaihatsu, N.Kato, S.Nakamura, T.Nakaya, F.Arai // Sens Actuators B. – 2014. – Vol. 201. – P. 185-190.
46. Pinto, G. Fractionation of complex lipid mixtures by hydroxyapatite chromatography for lipidomic purposes / G.Pinto, S.Caira, G.Mamone, P.Ferranti, F.Addeo, G.Picariello // J Chromatogr A. – 2014. – Vol. 1360. – P. 82-92.
47. Bailliez, S. Removal of lead (Pb) by hydroxyapatite sorbent / S.Bailliez, A.Nzihou, E.Bèche, G.Flamant // Process Saf Environ. – 2016 – Vol. 82. – P. 175-180.
48. Corami, A. Cadmium removal from single- and multi-metal (Cd plus Pb plus Zn plus Cu) solutions by sorption on hydroxyapatite / A.Corami, S.Mignardi, V.Ferrini // J Colloid Interf Sci. – 2008. – Vol. 317. – P. 402-408.
49. Wang, L. Stabilize lead and cadmium in contaminated soils using hydroxyapatite and potassium chloride / L.Wang, Y.Li, H.Li, X.Liao, B.Wei, B.Ye, F.Zhang, L.Yang, W.Wang, T.Krafft // Environ Monit Assess. – 2014. – Vol. 186. – P. 9041-9050.
50. Iqbal, N. Electrophoretic deposition of PVA coated hydroxyapatite on 316L stainless steel / N.Iqbal, R.Nazir, A.Asif, A.A.Chaudhry, M.Akram, G.Y.Fan, A.Akram, R.Amin, S.H.Park, R.Hussain // Curr. Appl. Phys. – 2012. – Vol. 12. – P. 755-759.
51. Zankovych, S. The effect of polyelectrolyte multilayer coated titanium alloy surfaces on implant anchorage in rats / S.Zankovych, M.Diefenbeck, J.Bossert, T.Mückley, C.Schrader, J.Schmidt, H.Schubert, S.Bischoff, M.Faucon, U.Finger, K.D.Jandt // Acta Biomater. – 2013. – Vol. 9. – P. 4926-4934.
52. Wijesinghe, W.P.S.L. Preparation of bone-implants by coating hydroxyapatite nanoparticles on self-formed titanium dioxide thin-layers on titanium metal surfaces / W.P.S.L.Wijesinghe, M.M.M.G.P.G.Mantilaka, K.G.Chathuranga Senarathna, H.M.T.U.Herath,

T.N.Premachandra, C.S.K.Ranasinghe, R.P.V.J.Rajapakse, R.M.G.Rajapakse, M.Edirisinghe, S.Mahalingam, I.M.C.C.D.Bandara, S.Singh // *Materials Science and Engineering: C*. – 2016. – Vol. 63. – P. 172-184.

53. Khalili, V. Surface metal matrix nano-composite of magnesium/hydroxyapatite produced by stir-centrifugal casting / V.Khalili, S.Moslemi, B.Ruttart, J.Frenzel, W.Theisen, G.Eggeler // *Surface and Coatings Technology*. – 2021. – Vol. 406. – P. 126654.

54. Dey, A. Characterization of microplasma sprayed hydroxyapatite coating / A.Dey, A.K.Mukhopadhyay, S.Gangadharan, M.K.Sinha, D.Basu // *J Therm Spray Technol*. – 2009. – Vol. 18. – P. 578-592.

55. Uskoković, V. Nanosized hydroxyapatite and other calcium phosphates: chemistry of formation and application as drug and gene delivery agents / V.Uskoković, D.P.Uskoković // *J Biomed Mater Res B (Appl. Biomater)*. – 2011. – Vol. 96B. – P. 152-191.

56. Chen, F. The photoluminescence, drug delivery and imaging properties of multifunctional $\text{Eu}^{3+}/\text{Gd}^{3+}$ dual-doped hydroxyapatite nanorods / F.Chen, P.Huang, Y.J.Zhu, J.Wu, C.L.Zhang, D.X.Cui // *Biomaterials*. – 2011. – Vol. 32. – P. 9031-9039.

57. Li, D. AIE luminogen bridged hollow hydroxyapatite nanocapsules for drug delivery / D.Li, Z.Liang, J.Chen, J.Yu, R.Xu // *Dalton Transact*. – 2013. – Vol. 42. – P. 9877-9883.

58. Long, T. Hierarchically nanostructured mesoporous carbonated hydroxyapatite microspheres for drug delivery systems with high drug-loading capacity / T.Long, Y.P.Guo, Y.Z.Liu, Z.A.Zhu // *RSC Adv*. – 2013. – Vol. 3. – P. 24169-24176.

59. Feng, D. Hollow hybrid hydroxyapatite microparticles with sustained and pH-responsive drug delivery properties / D.Feng, J.Shi, X.Wang, L.Zhang, S.Cao // *RSC Adv*. – 2013. – Vol. 3. – P. 24975-24982.

60. Hilbrig, F. Isolation and purification of recombinant proteins, antibodies and plasmid DNA with hydroxyapatite chromatography / F.Hilbrig, R.Freitag // *Biotechnol J*. – 2012. – Vol. 7. – P. 90-102.

61. Jang, H. Nam In vitro and in vivo evaluation of whitlockite biocompatibility: comparative study with hydroxyapatite and β -tricalcium phosphate / H.Jang, G.Zheng, J.Park, H.Kim, H.Baek, H.Lee, K.Lee, H.Han, C.Lee, N.Hwang, J.Lee, K.Nam // *Adv. Healthc. Mater*. – 2016. – Vol. 5. – P. 128.

62. Jang, H. Revisiting whitlockite, the second most abundant biomineral in bone: nanocrystal synthesis in physiologically relevant conditions and biocompatibility evaluation / H.Jang, K.Jin, J.Lee, Y.Kim, S.Nahm, K.Hong, K.Nam // *ACS Nano*. – 2013. – Vol. 8. – P. 634-641.

63. Cheng, H. Synergistic interplay between the two major bone minerals, hydroxyapatite and whitlockite nanoparticles, for osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells / H.Cheng,

R.Chabok, X.Guan, A.Chawla, Y.Li, A.Khademhosseini, H.L.Jang // *Acta Biomater.* – 2018. – Vol. 69. – P. 342-351.

64. Zhang, J. Ionic colloidal molding as a biomimetic scaffolding strategy for uniform bone tissue regeneration / J.Zhang, J.Jia, J.Kim, H.Shen, F.Yang, Q.Zhang, M.Xu, W.Bi, X.Wang, J.Yang, D.Wu // *Adv. Mater.* -2017. – Vol. 29. – P. 1605546.

65. Liu, Y. Hierarchically staggered nanostructure of mineralized collagen as a bone-grafting scaffold / Y.Liu, S.Liu, D.Luo, Z.Xue, X.Yang, L.Gu, Y.Zhou, T.Wang // *Adv. Mater.* – 2016. – Vol. 28. – P. 8740-8748.

66. Dorozhkin, S.V. Calcium orthophosphates (CaPO_4): occurrence and properties / S.V.Dorozhkin // *Progress in Biomaterials.* – 2016. – Vol. 5. – P. 9-70.

67. Bir, F. Electrochemical depositions of fluorohydroxyapatite doped by Cu^{2+} , Zn^{2+} , Ag^{2+} on stainless steel substrates / F.Bir, H.Khireddine, A.Touati, D.Didane, S.Yala, H.Oudadesse // *Applied surface science.* – 2012. – Vol. 258. – P. 7021-7030.

68. Liang, L. Mechanical properties, electronic structure and bonding of α - and β -tricalcium phosphates with surface characterization / L.Liang, P.Rulis, W.Y.Ching // *Acta Biomater.* – 2010. – Vol. 6. – P. 3763-3771.

69. Iqbal, N. Electrophoretic deposition of PVA coated hydroxyapatite on 316L stainless steel / N.Iqbal, R.Nazir, A.Asif, A.A.Chaudhry, M.Akram, G.Y.Fan, A.Akram, R.Amin, S.H.Park, R.Hussain // *Curr. Appl. Phys.* – 2012. – Vol. 12. – P. 755-759.

70. Zankovych, S. The effect of polyelectrolyte multilayer coated titanium alloy surfaces on implant anchorage in rats / S.Zankovych, M.Diefenbeck, J.Bossert, T.Mückley, C.Schrader, J.Schmidt, H.Schubert, S.Bischoff, M.Faucon, U.Finger, K.D.Jandt // *Acta Biomater.* – 2013. – Vol. 9. – P. 4926-4934.

71. Wijesinghe, W.P.S.L. Preparation of bone-implants by coating hydroxyapatite nanoparticles on self-formed titanium dioxide thin-layers on titanium metal surfaces / W.P.S.L.Wijesinghe, M.M.M.G.P.G.Mantilaka, K.G.Chathuranga Senarathna, H.M.T.U.Herath, T.N.Premachandra, C.S.K.Ranasinghe, R.P.V.J.Rajapakse, R.M.G.Rajapakse, M.Edirisinghe, S.Mahalingam, I.M.C.C.D.Bandara, S.Singh // *Materials Science and Engineering: C.* – 2016. – Vol. 63. – P. 172-184.

72. Carrodeguas, R.G. α -Tricalcium phosphate: Synthesis, properties and biomedical applications / R.G.Carrodeguas, S.De Aza // *Acta Biomaterialia.* – 2011. – Vol. 7. – №. 10. – P. 3536-3546.

73. Mathew, M. The crystal structure of $\alpha\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ / M.Mathew, L.W.Schroeder, B.Dickens, W.E.Brown // *Acta Crystallogr, Sect B: Struct Sci.* – 1977. – Vol. B33. – P. 1325-1333.

74. Yashima, M. Crystal structure analysis of β -tricalcium phosphate $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ by neutron powder diffraction / M.Yashima, A.Sakai, T.Kamiyama, A.Hoshikawa // *J Solid State Chem.* – 2003. – Vol. 175. – P. 272-277.
75. Chow, L.C. Development of self-setting calcium phosphate cements / L.C.Chow // *J Ceram Soc Jpn.* – 1991. – Vol. 99. – P. 954-964.
76. Dorozhkin, S.V. Calcium orthophosphates / S.V.Dorozhkin // *J Mater Sci.* – 2007. – Vol. 42. – № 4. – P. 1061-1095.
77. Wang, L. Calcium orthophosphates: crystallization and dissolution / L.Wang, G.H.Nancollas // *Chem Rev.* – 2008. – Vol. 108. – P. 4628-4669.
78. Mathew, M. Structures of biological minerals in dental research / M.Mathew, S.Takagi // *J. Res. Nat. Inst. Stand. And Technol.* – 2001. – Vol. 106. – № 6. – P. 1035-1044.
79. Бакунов, В.С. Оксидная керамика: спекание и ползучесть // В.С.Бакунов, А.В.Беляков, Е.С.Лукин, У.Ш.Шахметов – Министерство образования РФ, – М.: РХТУ им. Д.И. Менделеева, 2007. – 584 с.
80. Stanic, V. Synthesis of antimicrobial monophase silver-doped hydroxyapatite nanopowders for bone tissue engineering / V.Stanic, D.Jovanovic, S.Dimitrijevic, S.B.Tananskovic, M.M.Mirjana, S.Pavlovic, A.Krstic, D.Jovanovic, S.Raicevic // *Applied Surface Science.* – 2011. – Vol. 257. – P. 4510-4518.
81. Feng, Q.L. Antibacterial effects of Ag-Hap thin films on substrates / Q.L.Feng, T.N.Kim, J.Wu, E.S.Park, D.Y.Lim, F.Z.Cui // *Thin Solid Films.* – 1998. – Vol. 335. – P.214-219.
82. Stanic, V. Synthesis, characterization and antimicrobial activity of copper and zinc-doped hydroxyapatite nanopowders / V.Stanic, S.Dimitrijevic, J.Antic-Stankovic, M.Mitric, B.Jokic, I.B.Plecas, S.Raicevic // *Applied Surface Science.* – 2010. – Vol. 256. – P. 6083-6089.
83. Alexandroaei, M. The Removal of the Pb^{2+} Ions from Solutions by a Hydroxyapatite Nanomaterial / M.Alexandroaei, M.Ignat, I.G.Sandu // *Revista de Chimie.* – 2013. – Vol. 64. – № 10. – P. 1100-1105.
84. Khattech, I. Thermochemistry of phosphate products. Part II: Standard enthalpies of formation and mixing of calcium and strontium fluorapatites / I.Khattech, M.Jemal // *Thermochim. Acta.* – 1997. – Vol. 298. – P. 23-30.
85. Tolchard, J.R. Defect chemistry and oxygen ion migration in the apatite-type materials $\text{La}_{9.33}\text{Si}_6\text{O}_{26}$ and $\text{La}_8\text{Sr}_2\text{Si}_6\text{O}_{26}$ / J.R.Tolchard, M.S.Islam, P.R.Slater. // *J. Mater. Chem.* – 2003. – Vol. 13. – P. 1956-1961.
86. Bechade, E. Diffusion Path and Conduction Mechanism of Oxide Ions in Apatite-Type Lanthanum Silicates / E.Bechade, O.Masson, T.Iwata, I.Julien, K.Fukuda, P.Thomas, E.Champion // *Chem. Mater.* – 2009. – Vol. 21. – P. 2508-2517.

87. Islam, M.S. Slater. An apatite for fast oxide ion conduction / M.S.Islam, J.R.Tolchard, P.R.Slater. // Chem. Commun. – 2003. – Vol. 13. – P. 1486-1487.
88. Jones, P. R. Local Defect Structures and Ion Transport Mechanisms in the Oxygen-Excess Apatite $\text{La}_{9.67}(\text{SiO}_4)_6\text{O}_{2.5}$ / P.R.Jones, M.Slater, M.S.Islam // Chem. Mater. – 2008. – Vol. 20. – P. 5055-5060.
89. Dong, Z. Calcium-lead fluoro-vanadinite apatites. I. Disequilibrium structures / Z.Dong, T.J.White // Acta Crystallogr., Sect. B: Struct. Sci. – 2004. – Vol. 60. – P. 138-145.
90. Dong, Z. Calcium-lead fluoro-vanadinite apatites. II. Equilibrium structures / Z.Dong, T.J.White. // Acta Crystallogr., Sect. B: Struct. Sci. – 2004. – Vol. 60. – P. 146-154.
91. Luo, Y. Site preference of U and Th in Cl, F, and Sr apatites / Y.Luo, J.M.Hughes, J.Rakovan, Y.Pan. // Am. Miner. – 2009. – Vol. 94. – P. 345.
92. Hughes, J. M. Rare-earth-element ordering and structural variations in natural rare-earth-bearing apatites / J.M.Hughes, M.Cameron, A.N.Mariano // Am. Miner. – 1991. – Vol. 76. – P. 1165-1173.
93. Fleet, M.E. Site preference of rare earth elements in fluorapatite / M.E.Fleet, Y.M.Pan // Am. Miner. – 1995. – Vol. 80. – P. 329.
94. Fleet, M.E. Rare-earth elements in chlorapatite $[\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{Cl}_2]$: Uptake, site preference, and degradation of monoclinic structure / M.E.Fleet, X.Liu, Y.M.Pan. // Am. Miner. – 2000. – Vol. 85. – P. 1437-1446.
95. El Feki, H. Studies by thermally stimulated current (TSC) of hydroxyl and fluoro-carbonated apatites containing sodium ions / H.El Feki, A.Ben Salah, A.Daoud, A.Lamure, C.Lacabanne // J. Phys. Condens. Matter. – 2000. – Vol. 12. – P. 8331-8343.
96. De Maeyer, E.A.P. Effect of heating on the constitution of Na^+ and containing apatites obtained by hydrolysis of monetite / E.A.P.De Maeyer, R.M.H.Verbeeck, D.E.Naessens // Inorg. Chem. – 1993. – Vol. 33. – P. 5999-6006.
97. El Feki, H. Localization of potassium in substituted lead hydroxyapatite: $\text{Pb}_{9.30}\text{K}_{0.60}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_{1.20}$ by X-ray diffraction / H.El Feki, T.Naddari, J.M.Savariault, A.Ben // Solid State Sci. – 2000. – Vol. 2. – P. 725-733.
98. LeGeros, R.Z. Properties of osteoconductive biomaterials: Calcium phosphates / R.Z.LeGeros // Clinical Orthopaedics and Related Research. – 2002. – Vol. 395. – P. 81-98.
99. Legeros, R.Z. The effect of fluoride on the stability of synthetic and biological (bone mineral) apatites / R.Z.Legeros, L.Singer, R.H.Ophaug, G.Quirolgico, A.Thein, J.P.Legeros // Osteoporosis, Wiley, New York. – 1982. – P. 327-341.
100. Bazin, D. Revisiting the localization of Zn^{2+} cations sorbed on pathological apatite calcifications made through X-ray absorption spectroscopy/ D.Bazin, X.Carpentier, I.Brocheriou,

P.Dorfmüller, S.Aubert, C.Chappard, D.Thiaudière, S.Reguer, G.Waychunas, P.Jungers, M.Daudon // *Biochimie*. – 2009. – Vol. 91. – P. 1294-1300.

101. Tamperi, A. Magnesium Doped Hydroxyapatite: Synthesis and Characterization / A.Tamperi, G.Celotti, E.Landi, M.Sandri // *Key Eng. Mater.* – 2004. – P. 264–268.

102. Sprio, S. Raman and cathodoluminescence spectroscopies of magnesium-substituted hydroxyapatite powders / S.Sprio, G.Pezzotti, G.Celotti, E.Landi, A.Tamperi // *J. Mater. Res.* – 2005. – Vol. 20. – P. 1009-1016.

103. Nounah, A. Localization of cadmium in cadmium-containing hydroxy- and fluorapatites / A.Nounah, J.Lacout, J.M. Savariault // *J. Alloys Compd.* - 1992. - Vol. 188. - P. 141-146.

104. 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.

105. Wilson, R.M. Rietveld structure refinement of precipitated carbonate apatite using neutron diffraction data / R.M.Wilson, J.C.Elliott, S.E.P.Dowker, R.I.Smith // *Biomaterials*. – 2004. – Vol. 25. – P. 2205-2213.

106. El Feki, H. 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.

107. Kaygili, O. Synthesis and characterization of lithium calcium phosphate ceramics / O.Kaygili, S.Keser, T.Ates, F.Yakuphanoglu // *Ceram. Int.* – 2013. – Vol. 39. – P. 7779-7785.

108. Nordsröm, E.G. Chemical characterization of a potassium hydroxyapatite prepared by soaking in potassium chloride and carbonate solutions / E.G.Nordsröm, K.H.Karlsson // *Biomed. Mater. Eng.* – 1992. – Vol. 2. – P. 185-189.

109. Kannan, S. Ferreira Synthesis and thermal stability of potassium substituted hydroxyapatites and hydroxyapatite/ β -tricalciumphosphate mixtures / S.Kannan, J.M.G.Ventura, J.M.F.Ferreira // *Ceram. Int.* – 2007. – Vol. 20. – № 33. – P. 1489-1494.

110. Bigi, A. Isomorphous substitutions in β -tricalcium phosphate: The different effects of zinc and strontium / A.Bigi, E.Foresti, M.Gandolfi, M.Gazzano, N.Roveri // *Journal of Inorganic Biochemistry*. – 1997. – Vol. 66. – № 4. – P. 259-265.

111. Belik, A.A. Synthesis and crystal structure of $\text{Ca}_9\text{Cu}_{1.5}(\text{PO}_4)_7$ and reinvestigation of $\text{Ca}_{9.5}\text{Cu}(\text{PO}_4)_7$ / A.A.Belik, O.V.Yanov, B.I.Lazoryak // *Materials Research Bulletin*. – 2001. – Vol. 36. – № 10. – P. 1863-1871.

112. Yashima, M. Crystal structure analysis of β -tricalcium phosphate $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ by neutron powder diffraction / M.Yashima, A.Sakai, T.Kamiyama, A.Hoshikawa // *Journal of Solid State Chemistry*. – 2003. – Vol. 175. – № 2. – P. 272-277.

113. Dickens, B. Crystallographic studies of the role of Mg as a stabilizing impurity in β - $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$. The crystal structure of pure β - $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ / B.Dickens, L.W.Schroeder, W.E.Brown // Journal of Solid State Chemistry. – 1974. – Vol. 10. - № 3. – P. 232-248.
114. Schroeder, L.W. Crystallographic studies of the role of Mg as a stabilizing impurity in β - $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$. II. Refinement of Mg-containing β - $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ / L.W.Schroeder, B.Dicken, W.E.Brown // Journal of Solid State Chemistry. – 1977. – Vol. 22. - № 3. – P. 253-262.
115. Jakeman, R.J.B. A magic angle spinning NMR study of the phase diagram $\text{Ca}_{3-x}\text{Zn}_x(\text{PO}_4)_2$ / J.B.Jakeman, A.K.Cheetham, N.J.Clayden, C.M.Dobson // Journal of Solid State Chemistry – 1989. – Vol. 78. - № 1. – P. 23-34.
116. Hou, J. Emission-tunable phosphors $\text{Ca}_9\text{MgM}'(\text{PO}_4)_7$: Eu^{2+} , Mn^{2+} ($\text{M}'=\text{Li}, \text{Na}, \text{K}$) for white light-emitting diodes / J.Hou, X.Yin, Y.Fang, F.Huang, W.Jiang // J. Lumin. – 2012. – Vol. 132. – P. 1307-1310.
117. Du, F. Luminescence and microstructures of Eu^{3+} -doped $\text{Ca}_9\text{LiGd}_{2/3}(\text{PO}_4)_7$ / F.Du, R.Zhu, Y.Huang, Y.Tao, H.J.Seo // Dalton Trans. – 2011. – Vol. 40. – P. 11433-11440.
118. Xia, Z. Identification of the crystallographic sites of Eu^{2+} in $\text{Ca}_9\text{NaMg}(\text{PO}_4)_7$: structure and luminescence properties study / Z.Xia, H.Liu, X.Li, C.Liu // Dalton Trans. – 2013. – Vol. 42. – P. 16588-16595.
119. Ji, H. New yellow-emitting Whitlockite-type structure $\text{Sr}_{1.75}\text{Ca}_{1.25}(\text{PO}_4)_2\text{:Eu}^{2+}$ phosphor for near-UV pumped white light-emitting devices / H.Ji, Z.Huang, Z.Xia, M.S.Molokeev, V.V.Atuchin, M.Fang, S.Huang // Inorg. Chem. – 2014. – Vol. 53. – P. 5129-5135.
120. Grigg, A.T. Cation substitution in β -tricalcium phosphate investigated using multi-nuclear, solid-state NMR / A.T.Grigg, M.Mee, P.M.Mallinson, S.K.Fong, Z.Gan, R.Dupree, D.Holland // J. Solid State Chem. – 2014. – Vol. 212. – P. 227-236.
121. Ji, H. Discovery of new solid solution phosphors via cation substitution-dependent phase transition in $\text{M}_3(\text{PO}_4)_2\text{:Eu}^{2+}$ ($\text{M} = \text{Ca/Sr/Ba}$) quasi-binary sets / H.Ji, Z.Huang, Z.Xia, M.S.Molokeev, V.V.Atuchin, M.Fang, Y.Liu // J. Phys. Chem. C. – 2015. – Vol. 119. – P. 2038-2045.
122. Hou, J. Emission-tunable phosphors $\text{Ca}_9\text{MgM}'(\text{PO}_4)_7$: Eu^{2+} , Mn^{2+} ($\text{M}'=\text{Li}, \text{Na}, \text{K}$) for white light-emitting diodes / J.Hou, X.Yin, Y.Fang, F.Huang, W.Jiang // J. Lumin. – 2012. – Vol. 132. – P. 1307-1310.
123. Dong, X. Yellow-emitting $\text{Sr}_9\text{Sc}(\text{PO}_4)_7\text{:Eu}^{2+}$, Mn^{2+} phosphor with energy transfer for potential application in white light-emitting diodes / X.Dong, J.Zhang, L.Zhang, X.Zhang, Z.Hao, Y.Luo // Eur. J. Inorg. Chem. – 2014. – P. 870-874
124. Yu, H. Electronic structure and photoluminescence properties of yellow-emitting $\text{Ca}_{10}\text{Na}(\text{PO}_4)_7\text{:Eu}^{2+}$ phosphor for white light-emitting diodes / H.Yu, D.Deng, Y.Li, S.Xu, Y.Li, C.Yu, Y.Ding, H.Lu, H.Yin // J. Lumin. – 2013. – Vol. 143. – P. 132-136.

125. Huang, Y. Luminescence properties of triple phosphate $\text{Ca}_8\text{MgGd}(\text{PO}_4)_7\text{:Eu}^{2+}$ for white light-emitting diodes / Y.Huang, H.Ding, K.Jang, E.Cho, H.Lee, M.Jayasimhadri, S.-S.Yi // *J. Phys. D Appl. Phys.* – 2008. – Vol. 41. – P. 095110.
126. Bessière, A. Site occupancy and mechanisms of thermally stimulated luminescence in $\text{Ca}_9\text{Ln}(\text{PO}_4)_7$ (Ln = lanthanide) / A.Bessière, R.Aït Benhamou, G.Wallez, A.Lecointre, B.Viana // *Acta Materialia*. – 2012. – Vol. 60. – P. 6641-6649.
127. Massari, S. Rare earth elements as critical raw materials: focus on international markets and future strategies / S.Massari, M.Ruberti // *Resour. Policy*. – 2013. – Vol. 38. – P. 36–43.
128. Lu, Y. Rare earth polyoxometalate complexes / Y.Lu // *Rare Earth Coordination Chemistry: Fundamentals and Applications*. – 2010. – P. 193–223.
129. Sastri, V.R. Modern Aspects of Rare Earths and their Complexes / V.R.Sastri, J.R.Perumareddi, V.R.Rao, G.V.S.Rayudu, J.C.G.Bünzli – Elsevier, Amsterdam, 2003. – 1006 p.
130. Panichev, A.M. Rare earth elements: review of medical and biological properties and their abundance in the rock materials and mineralized spring waters in the context of animal and human geophagia reasons evaluation / A.M.Panichev // *Achiev. Life Sci.* – 2015. – Vol. 9. – P. 95-103.
131. Fricker, S.P. The therapeutic application of lanthanides / S.P.Fricker // *Chem. Soc. Rev.* – 2006. – Vol. 35. – P. 524-533.
132. Урусов, В.С. Теория изоморфной смесимости: монография / В.С.Урусов – Москва: Издательство «Наука», 1977. – 251 с.
133. Holliday, K. A new incorporation mechanism for trivalent actinides into bioapatite: a TRIFS and EXAFS study / K.Holliday, S.Handley-Sidhu, K.Dardenne, J.Renshaw, L.Macaskie, C.Walther, T.Stumpf // *Langmuir*. – 2012. – Vol. 28. – P. 3845-3851.
134. Vidaud, C. Bone as target organ for metals: the case of f-elements / C.Vidaud, D.Bourgeois, D.Meyer // *Chem. Res. Toxicol.* – 2012. – Vol. 25. – P. 1161-1175.
135. Wieszczycka, K. Lanthanides and tissue engineering strategies for bone regeneration / K.Wieszczycka, K.Staszak, M.J.Wozniak-Budych, S.Jurga // *Coordination Chemistry Reviews*. – 2019. – Vol. 388. – P. 248-267.
136. Aissa, A. Sorption of tartrate ions to lanthanum (III)-modified calcium fluor- and hydroxyapatite / A.Aissa, M.Debbabi, M.Grusselle, R.Thouvenot, A.Flambard, P.Gredin // *J. Coll. Interface Sci.* – 2009. – Vol. 330. – P. 20-28.
137. Fleet, M.E. Site preference of rare earth elements in hydroxyapatite $[\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2]$ / M.E.Fleet, X.Liu, Y.Pan // *J. Solid State Chem.* – 2000. – Vol. 149. – P. 391-398.
138. Serret, A. Stabilization of calcium oxyapatites with lanthanum(III)-created anionic vacancies / A.Serret, M.V.Cabanas, M.Vallet-Regi // *Chem. Mater.* – 2000. – Vol. 12. – P. 3836-3841.

139. Guo, D.G. Characterization, physicochemical properties and biocompatibility of La-incorporated apatites / D.G.Guo, A.H.Wang, Y.Han, K.W.Xu// *Acta Biomater.* – 2009. – Vol. 5. – P. 3512-3523.
140. Ardanova, L.I. Isomorphous substitutions of rare earth elements for calcium in synthetic hydroxyapatites / L.I.Ardanova, E.I.Get'man, S.N.Loboda, V.V.Prisedsky, T.V.Tkachenko, V.I.Marchenko, A.S.Lyashenko // *Inorg. Chem.* – 2010. – Vol. 49. – P. 10687-10693.
141. Dikhtyar, Yu.Yu. A novel high color purity blue-emitting Tm³⁺-doped β -Ca₃(PO₄)₂-type phosphor for WLED application / Yu.Yu.Dikhtyar, D.V.Deyneko, D.A.Spassky, B.I.Lazoryak, S.Yu.Stefanovich // *Optik - International Journal for Light and Electron Optics.* – 2021. – Vol. 227. – P. 166027.
142. Grigg, A.T. Cation substitution in β -tricalcium phosphate investigated using multi-nuclear, solid-state NMR / A.T.Grigg, M.Mee, P.M.Mallinson, S.K.Fong, Z.Gan, R.Dupree, D.Holland. // *Journal of Solid State Chemistry.* – 2014. – Vol. 212. – P. 227-236.
143. Yoshida, K. Substitution model of monovalent (Li, Na, and K), divalent (Mg), and trivalent (Al) metal ions for β -tricalcium phosphate / K.Yoshida, H.Hyuga, N.Kondo, H.Kita, M.Sasaki, M.Mitamura, K.Hashimoto, Y.Toda.//*J. Am. Ceram. Soc.* – 2006. – Vol. 89. – P. 688-690.
144. Schroeder, L.W. Crystallographic studies of the role of Mg as a stabilizing impurity in β -Ca₃(PO₄)₂. II. Refinement of Mg-containing β -Ca₃(PO₄)₂ / L.W.Schroeder, B.Dickens, W.E.Brown // *J. Solid State Chem.* – 1977. – Vol. 22. – P. 253-262.
145. Golubev, V.N. Synthesis and Structure of Ternary Calcium, Lithium, and Copper Phosphate Ca₉CuLi(PO₄)₇ / V.N.Golubev, B.N.Viting, O.B.Dogadin, B.I.Lazoryak, R.G.Aziev // *Russ. J. Inorg. Chem.* – 1990. – Vol. 35. – P. 1724-1726.
146. Heckert, E.G. The role of cerium redox state in the SOD mimetic activity of nanoceria / E.G.Heckert, A.S.Karakoti, S.Seal, W.T.Self // *Biomaterials.* – 2008. – Vol. 29. – P. 2705-2709.
147. Evans, W.J. Perspectives in reductive lanthanide chemistry / W.J.Evans // *Coord. Chem. Rev.* – 2000. – Vol. 206. – P. 263-283.
148. Clever, H.L. The solubility of some sparingly soluble salts of zinc and cadmium in water and in aqueous-electrolyte solutions / H.L.Clever, M.E.Derrick, S.A.Johnson // *J. Phys. Chem. Ref. Data.* – 1992. – Vol. 21. P. 941-1004.
149. Simpson, J.Y. Note on the therapeutic action of the salts of cerium / J.Y.Simpson // *Month J Med Sci.* – 1854. – Vol. 19. – P.564.
150. Bohm, C.R. Die seltenen Erden in der Therapie / C.R.Bohm // *Z Angew Chem.* – 1915. Vol. 28. – P. 333–336.
151. Wilcox, R.W. The therapeutics of cerium / R.W.Wilcox // *N Y Med J.* – 1916. – Vol. 114. P. 836-838.

152. Burkes, S. The bacteriostatic activity of cerium, lanthanum, and thallium / S.Burkes, C.S.McCleskey // *J Bacteriol.* – 1947. – Vol. 54. P. 417-424.
153. Muroma, A. Bactericidal action of salts of certain rare earth metals / A.Muroma // *Ann Med Exp Biol Fenn.* – 1958. Vol. 36. – P. 1-54.
154. Kaygusuz, H. Antimicrobial cerium ion-chitosan crosslinked alginate biopolymer films: a novel and potential wound dressing / H.Kaygusuz, E.Torlak, G.Akın-Evingür, İ.Özen, R.Klitzing, F.B.Erim // *Int. J. Biol. Macromol.* – 2017. – Vol. 105. – P. 1161-1165.
155. Kuang, Y.S. Zhang Comparison study on antibacterial activity of nano- or bulk-cerium oxide / Y.S.Kuang, X.He, Z.Y.Zhang, Y.Y.Li // *J. Nanosci. Nanotechnol.* – 2011. – Vol. 11. P. 4103-4108.
156. Rad, T.S. Chromium and cerium co-doped magnetite/reduced graphene oxide nanocomposite as a potent antibacterial agent against *S. aureus* / T.S.Rad, A.Khataee, F.Vafaei, S.R.Pouran // *Chemosphere.* – 2021. – Vol. 274. – P. 129988.
157. Zheng, K. Boccaccini Antioxidant mesoporous Ce-doped bioactive glass nanoparticles with anti-inflammatory and pro-osteogenic activities / K.Zheng, E.Torre, A.Bari, N.Taccardi, C.Cassinelli, M.Morra, S.Fiorilli, C.Vitale-Brovarone, G.Iviglia // *Mater. Today Bio.* – 2020. – Vol. 5. – P. 100041.
158. Atkinson, E.M. Cerium-containing mesoporous bioactive glasses: Material characterization / E.M.Atkinson, S.Anghel, A.M.Petrescu, L.M.Seciu, O.C.Stefan, L.Mocioiu, M.Predoana, S.Voicescu, D.Somacescu, M.Culita // *Vitro Bioactivity, Biocompatibility and Cytotoxicity Evaluation, Microporous Mesoporous Mater.* – 2019. – Vol. 276. P. 76-88.
159. Nicolini, V. Cerium-doped bioactive 45S5 glasses: spectroscopic, redox, bioactivity and biocatalytic properties / V.Nicolini, G.Malavasi, L.Menabue, G.Lusvardi, F.Benedetti, S.Valeri, P.Luches // *J. Mater. Sci.* – 2017. – Vol. 52. – P. 8845-8857.
160. Cobrado, L. Cerium, chitosan and hamamelitannin as novel biofilm inhibitors? / L.Cobrado, M.M.Azevedo, A.Silva-Dias, J.Pedro Ramos, C.Pina-Vaz and A.G.Rodrigues // *J Antimicrob Chemother.* – 2012. – Vol. 2. – № 8. – P. 1159-1162.
161. Cao, F. Ultrasmall nanozymes isolated within porous carbonaceous frameworks for synergistic cancer therapy: enhanced oxidative damage and reduced energy supply / F.Cao, Y.Zhang, Y.Sun, Z.Wang, L.Zhang, Y.Huang, C.Liu, Z.Liu, J.Ren, X.Qu // *Chem. Mater.* – 2018. – Vol. 30. – P. 7831-7839.
162. Mehmood, R. pH-responsive morphology-controlled redox behavior and cellular uptake of nanoceria in fibrosarcoma 8 / R.Mehmood, N.Ariotti, J.L.Yang, P.Koshy, C.C.Sorrell // *ACS Biomater. Sci. Eng.* – 2018. – Vol. 4. – P. 1064-1072.

163. Zhang, H. Regulation of Ce (III) / Ce (IV) ratio of cerium oxide for antibacterial application / H.Zhang, J.Qiu, B.Yan, L.Liu, D.Chen, X.Liu // *iScience*. – 2021. – Vol. 24. – № 3. – P. 102226.
164. Lewin, C. Verwendung einer Cerium-Jodverbindung (Introcid) in der Therapie der / C.Lewin // *Geschwulstbildungen. Med Klin*. – 1924. – Vol. 20. – P. 1319-1323.
165. Cohn, B. Erfahrungen mit Introcid bei der Palliativbehandlung inoperabler Karzinome / B.Cohn // *Dtsch Med Wochenschr*. – 1925. – Vol. 51. – P. 1984-1986.
166. Wason, M. S. Cerium oxide nanoparticles: Potential applications for cancer and other diseases / M.S.Wason, J.Zhao // *American Journal of Translational Research*. – 2013. – Vol. 5. – P. 126-31.
167. Karakoti, A.S. Nanoceria as antioxidant: Synthesis and biomedical applications / A.S.Karakoti, N.A.Monteiro-Riviere, R.Aggarwal, J.P.Davis, R.J.Narayan, W.T.Self // *JOM*. – 2008. – Vol. 60. – P. 33-7.
168. Dunnick, K. M. The effect of cerium oxide nanoparticle valence state on reactive oxygen species and toxicity / K.M.Dunnick, R.Pillai, K.L.P isane, A.B.Stefaniak, E.M.Sabolsky, S.S.Leonard // *Biological trace element research*. – 2015. – P. 1-12.
169. Asati, A. Oxidase-like activity of polymer-coated cerium oxide nanoparticles / A.Asati, S.Santra, C.Kaittanis, S.Nath, J.M.Perez // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2009. – Vol. 48. – P. 2308-12.
170. Alpaslana, E. pH Dependent Activity of Dextran Coated Cerium Oxide Nanoparticles on Prohibiting Osteosarcoma Cell Proliferation / E.Alpaslana, H.Yazicia, N.H.Golshana, K.S.Ziemera and T.J.Webster. // *ACS Biomater Sci Eng*. – 2015. – Vol. 10. – P. 1-38.
171. Lin, W. Toxicity of cerium oxide nanoparticles in human lung cancer cells / W.Lin, Y.-w.Huang, X.-D.Zhou, Y.Ma // *International Journal of Toxicology*. – 2006. – Vol. 25. – P. 451-7.
172. Giri, S. Nanoceria: A rare-earth nanoparticle as a novel anti-angiogenic therapeutic agent in ovarian cancer / S.Giri, A.Karakoti, R.P.Graham, J. L.Maguire, C. M.Reilly, S.Seal // *Plos One*. – 2013. – Vol. 8. – P. e54578.
173. Gao, Y. Cerium oxide nanoparticles in cancer / Y.Gao, K.Chen, J.-l.Ma, F.Gao // *Oncotargets and Therapy*. – 2014. – Vol. 7. – P. 835-40.
174. Wason, M. S. Sensitization of pancreatic cancer cells to radiation by cerium oxide nanoparticle-induced ros production / M.S.Wason, J.Colon, S.Das, S.Seal, J.Turkson, J. H.Zhao // *Nanomedicine-Nanotechnology Biology and Medicine*. – 2013. – Vol. 9. – P. 558-69.
175. Cicconi, M. R. Cerium/aluminum correlation in aluminosilicate glasses and optical silica fiber performs / M.R.Cicconi, D.R. Neuvill, W.Blanc, J.-F. Lupi, M. Vermillac, D. de Ligny // *Journal of Non-Crystalline Solids*. – 2017. – Vol. 475. – P. 85-95.

176. Reisfeld, R. Spectroscopic properties of cerium in sol–gel glasses / R.Reisfeld, A.Patra, G.Panczer, M.Gaft // J. Optical Materials. – 1999. – Vol. 13. – P. 81-88.
177. Qin, X. Lanthanide-activated phosphors based on 4f-5d optical transitions: theoretical and experimental aspects / X.Qin, X.Liu, W.Huang, M.Bettinelli, X.Liu // Chem. Rev. – 2017. – Vol. 117. – P. 4488-4527.
178. Xu, G.Q. Multi-peak behavior of photoluminescence of silica particles heat-treated in hydrogen at elevated temperature / G.Q.Xu, Z.X.Zheng, W.M.Tang, Y.C.Wu. // J. Lumin. – 2007. – Vol. 126. – P. 43-47.
179. Lin, J. Does Ce^{4+} play a role in the luminescence of $\text{LaPO}_4\text{:Ce}$? / J.Lin, G.Yao, Y.Dong, B.Park, M.Su. // Journal of Alloys and Compounds. – 1995. – Vol. 225. – P. 124-128.
180. Liang, P. Co-existence phenomenon of $\text{Ce}^{3+}/\text{Ce}^{4+}$ and Tb^{3+} in Ce/Tb co-doped $\text{Zn}_2(\text{BO}_3)(\text{OH})_{0.75}\text{F}_{0.25}$ phosphor: Luminescence and energy transfer / Pan Liang // Advanced Powder Technology. – 2019. – Vol. 30. – P. 974-982.
181. Talewar, R.A. Sensitization of Nd^{3+} by 4f-5d transition of Ce^{3+} in $\text{Ba}_2\text{Y}(\text{BO}_3)_2\text{Cl}$ phosphor for the prospective NIR applications / R.A.Talewar, S.Mahamuda, A.S.Rao, C.P.Joshi, S.V.Moharil // J. Lumin. – 2018. – Vol. 202. – P. 1-6.
182. Kottaisamy, M. Color tuning of $\text{Y}_3\text{Al}_5\text{O}_{12}\text{:Ce}$ phosphor and their blend for white LEDs / M.Kottaisamy, P.Thiyagarajan, J.Mishra, M.S.R.Rao // Mater. Res. Bull. – 2008. – Vol. 43. – P. 1657-1663.
183. Sontakke, A.D. Effect of synthesis conditions on Ce^{3+} luminescence in borate glasses / A.D.Sontakke, J.Ueda, S.Tanabe // J. Non-Cryst. Solids. – 2016. – Vol. 431. – P. 150-153.
184. Torimoto, A. Emission properties of cerium-doped barium borate glasses for scintillator applications / A.Torimoto, H.Masai, G.Okada, T.Yanagida // Radiat. Meas. – 2017. – Vol. 106. P. 46-51.
185. Takahashi, H. Preparation and optical properties of CeF_3 -containing oxide fluoride glasses / H.Takahashi, S.Yonezawa, M.Kawai, M.Takashima. // J. Fluor. Chem. – 2008. – Vol. 129. – P. 1114-1118.
186. Lakshminarayana, G. Structural, thermal, and luminescence properties of cerium-fluoride-rich oxyfluoride glasses / G.Lakshminarayana, E.M.Weis, B.L.Bennett, A.Labouriau, D.J.Williams, J.G.Duque, M.Sheik-Bahae, M.P.Hehlen // Opt. Mater. – 2012. – Vol. 35. – P. 117-125.
187. Liu, L. Scintillation properties and X-ray irradiation hardness of Ce^{3+} -doped Gd_2O_3 -based scintillation glass / L.Liu, C.Shao, Y.Zhang, X.Liao, Q.Yang, L.Hu, D.Chen. // J. Lumin. – 2016. – Vol. 176. – P. 1-5.

188. Sontakke, A.D. A comparison on Ce^{3+} luminescence in borate glass and YAG ceramic: understanding the role of host's characteristics / A.D.Sontakke, J.Ueda, J.Xu, K.Asami, M.Katayama, Y.Inada, S.Tanabe // *J. Phys. Chem. C.* – 2016. – Vol. 120. – P. 17683-17691.
189. Андрианов Н.Т. Химическая технология керамики: / Н.Т.Андрианов, В.Л.Балкевич, А.В.Беляков, А.С.Власов, И.Я.Гузман, Е.С.Лукин, Ю.М.Мосин, Б.С.Скидан // Учеб. пособие для вузов. Под ред. И.Я.Гузмана. – М.: ООО РИФ «СТРОЙМАТЕРИАЛЫ». – 2012. – 496 с.
190. Kaygili, O. Synthesis and characterization of Ce-substituted hydroxyapatite by sol–gel method / O.Kaygili, S.V.Dorozhkin, S.Keser // *Materials science and engineering C.* – 2014. – Vol. 42. – P. 78-82.
191. Lin, Y. Preparation, Characterization and Antibacterial Property of Cerium Substituted Hydroxyapatite Nanoparticles / Y.Lin, Zh.Yang, J.Cheng // *Journal of Rare Earths.* – 2007. – Vol. 25. – № 4. – P. 452-456.
192. Kolesnikov, I.E. Structural and luminescence properties of Ce^{3+} -doped hydroxyapatite nanocrystalline powders / I.E.Kolesnikov, A.M.Nikolaev, E.Lahderanta, O.V.Frank-Kamenetskaya, M.A.Kuzmina // *Optical materials.* – 2020. – Vol. 99. – P. 109550.
193. Kanchana, P. Fabrication of Ce doped hydroxyapatite nanoparticles based non-enzymatic electrochemical sensor for the simultaneous determination of norepinephrine, uric acid and tyrosine / P.Kanchana, M.Navaneethan, Ch.Sekar // *Materials science and engineering B.* – 2017. – Vol. 226. – P. 132-140.
194. Antonysamy, J. Fabrication of hydroxyapatite embedded cerium-organic frameworks for fluoride capture from water / J.Antonysamy, A.K.Ilango, MuN. Natrayasamy // *Journal of Molecular Liquids.* – 2022. – Vol. 354. – № 15. – P. 11830.
195. Gabriela, C. Cerium-doped hydroxyapatite/collagen coatings on titanium for bone implants / C.Gabriela, H.Maria // *Ceramics International.* – 2019. – Vol. 45. – № 2, B. – P. 2852-2857.
196. Shiqing, W. Cryogel biocomposite containing chitosan-gelatin/cerium–zinc doped hydroxyapatite for bone tissue engineering / W.Shiqing, M.Shengzhong, Zh.Cheng, C.Guangqing, W.Dongjin, G.Chunzheng, L.Sivalingam // *Saudi Journal of Biological Sciences.* – 2020. – Vol. 27. – № 10. – P. 2638-2644.
197. Acara, S. Experimental characterization and theoretical investigation of Ce/Yb co-doped hydroxyapatites / S.Acara, O.Kaygili, T.Ates, S.V.Dorozhkin, N.Bulut, B.Atesd, S.Koytepe, F.Ercan, H.Kebiroglu, A.H.Hssain // *Materials Chemistry and Physics.* – 2022. – Vol. 276. – № 15. – P. 12544.

198. Yuan, Y. A novel blue-purple Ce³⁺ doped whitlockite phosphor: Synthesis, crystal structure, and photoluminescence properties / Y.Yuan, H.Lin, J.Cao, Q.Guo, F.Xu, L.Liao, L.Meie // *Journal of Rare Earths*. – 2021. – Vol. 39. – № 6. – P. 621-626.
199. Hu, M. Cerium-doped whitlockite nanohybrid scaffolds promote new bone regeneration via SMAD signaling pathway / M.Hua, F.Xiao, Q.-F.Kea, Y.Lib, X.-D. Chenb, Y.-P. Guoa // *Chemical engineering journal*. – 2019. – Vol. 359. – P. 1-12.
200. Mohd Pu', N. A. S. Synthesis method of hydroxyapatite: A review / N.A.S.Mohd Pu', R.H.Abdul Haq, H.Mohd Noh, H.Z.Abdullah, M.I.Idris, T.C.Lee // *Materialstoday: Proceedings*. – 2020. – Vol. 29. – P. 233-239.
201. Петракова Н.В. Влияние условий синтеза и спекания нанопорошков гидроксиапатита на формирование микроструктуры и свойств керамики: дис. ... канд. тех. наук: 05.17.11 / Петракова Наталья Валерьевна – М.: ИМЕТ РАН, 2014. – 143 с.
202. Silva, R.O.F. Development of novel upconversion luminescent nanoparticle of Ytterbium/Thulium-doped beta tricalcium phosphate / F.R.O. Silva, N.B.Lima, W.K.Yoshito, A.H.A.B. Laércio Gomesb // *Journal of Luminescence*. – 2017. – Vol. 187. – P. 240-246.
203. Meenambal, R. Synthesis, structure, thermal stability, mechanical and antibacterial behaviour of lanthanum (La³⁺) substitutions in β -tricalciumphosphate / R.Meenambal, R.K.Singh, P.N.Kumar, S.Kannan // *Materials Science and Engineering: C*. – 2014. – Vol. 43. – P. 598-606.
204. Meenambal, R. Design and structural investigations of Yb⁺ substituted β -Ca₃(PO₄)₂ contrast agents for bimodal NIR luminescence and X-ray CT imaging / R.Meenambal, S.Kannan // *Materials Science and Engineering: C*. – 2018. – Vol. 91. – P. Pages 817-823.
205. Silva, R.O.F. Evaluation of europium-doped HA/ β -TCP ratio fluorescence in biphasic calcium phosphate nanocomposites controlled by the pH value during the synthesis / F.R.O.Silva, N.B.Lima, S.N.Guilhen, L.C.Courrol, A.H.A.Bressiani // *Journal of Luminescence*. – 2016. – Vol. 180. – P. 177-182.
206. Saikiran, A. Synthesis and characterization of Fe and Eu containing hydroxyapatite / A.Saikiran, K.Pavankumar, R.Shishir, N.Rameshbabu // *Materialstoday: proceedings*. – 2021. – Vol. 46. – P. 1061-1065.
207. Victora, S. P. Neodymium doped hydroxyapatite theranostic nanoplatfoms for colon specific drug delivery applications / S.P.Victora, W.Paul, V.M.Vineeth, R.Komeri, M.Jayabalan, C.P.Sharma // *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. – 2016. – Vol. 145. – P. 539–547 .
208. Yang, P. Bioactive, luminescent and mesoporous europium-doped hydroxyapatite as a drug carrier / P.Yang, Z.Quan, Ch.Li, X.Kang, H.Lian, J.Lin // *Biomaterials*. – 2008. – Vol. 29. – P. 4341–4347.

209. Joshy, M. I. A. In vitro sustained release of amoxicillin from lanthanum hydroxyapatite nano rods / M.I.A.Joshy, K. Elayaraja, R.V. Suganthi, S.Ch.Veerla, S.N.Kalkura. // Current Applied Physics. – 2011. – Vol. 11. – P. 1100e1106.
210. Capitelli, F. Synthesis, structural model and vibrational spectroscopy of lutetium tricalcium phosphate $\text{Ca}_9\text{Lu}(\text{PO}_4)_7$ / F.Capitelli, M.Rossi, A.ElKhouri, M.Elaatmani, N.Corriero, A.Sodo, G.D.Ventura // Journal of Rare Earths. – 2018. – Vol. 36. – № 11. – P. 1162-1168.
211. Luo, D. Color tracing in the hydration process of $\alpha\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2\text{:Eu}$ / D.Luo, C.Tong, Y.Zhu, C.Xu, Y.Li // Journal of Luminescence. – 2020. – Vol. 219. – P. 116863.
212. Lecointre, A. Thermally stimulated luminescence of $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ and $\text{Ca}_9\text{Ln}(\text{PO}_4)_7$ (Ln = Pr, Eu, Tb, Dy, Ho, Er, Lu) / A.Lecointre, A.Bessière, B.Viana, R.Aït Benhamou, D.Gouriere // Radiation Measurements. – 2010. – Vol. 45. – P. 273-276.
213. Van, H. Nh. A novel upconversion emission material based on Er^{3+} - Yb^{3+} - Mo^{6+} tridoped Hydroxyapatite/Tricalcium phosphate (HA/ β -TCP). / H.Nh.Van, N.H.Vu, V.-H.Pham, P.V.Huan, B.T.Hoan, D.-H.Nguyen, T.L.Manh. // Journal of Alloys and Compounds. – 2020. – Vol. 827. – P. 154288.
214. Khouri, A.E. Synthesis, structure refinement and vibrational spectroscopy of new rare-earth tricalcium phosphates $\text{Ca}_9\text{RE}(\text{PO}_4)_7$ (RE = La, Pr, Nd, Eu, Gd, Dy, Tm, Yb) / A.E.Khouri, M.Elaatmani, G.D.Ventura, A.Sodo, R.Rizzi, M.Rossi, F.Capitelli // Ceramics International. – 2017. – Vol. 43. – P. 15645-15653.
215. Rosticher, C. Persistent luminescence of Eu, Mn, Dy doped calcium phosphates for in-vivo optical imaging / C.Rosticher, B.Viana, T.Maldiney, C.Richard, C.Chanéac // Journal of Luminescence. – 2016. – Vol. 170. – Part 2. – P. 460-466.
216. Marycz, K. Three dimensional (3D) printed polylactic acid with nano-hydroxyapatite doped with europium(III) ions (nHAp/PLLA@Eu^{3+}) composite for osteochondral defect regeneration and theranostics / K.Marycz, A.Smieszek, S.Targonska, S.A. Walsh, K.Szustakiewicz, R.J. Wigluszc // Materials Science and Engineering: C. – 2020. – Vol. 110. – P. 110634.
217. Wahba, S.M. R. Ceria-containing uncoated and coated hydroxyapatite-based galantamine nanocomposites for formidable treatment of Alzheimer's disease in ovariectomized albino-rat model / S.M.R.Wahba, A.S.Darwish, S.M.Kamala // Materials science and engineering: C. – 2016. – Vol. 226. – P. 151-163.
218. Hu, M. Cerium-doped whitlockite nanohybrid scaffolds promote new bone regeneration via SMAD signaling pathway / M.Hua, F.Xiao, Q.-F.Kea, Y.Lib, X.-D. Chenb, Y.-P. Guoa // Chemical engineering journal. – 2019. – Vol. 359. – P. 1-12.

219. Zhang, L. Investigation of structural and luminescent properties of $\text{Ce}^{3+}/\text{Mn}^{2+}$ ions-doped $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{F}$ / L.Zhang, Z.Fu, Zh.Wu, Y.Wang, X.Fu, T.Cui // Materials research bulletin. – 2014. – Vol. 56. – P. 65-70.
220. Olkowski, R. Cytocompatibility of the selected calcium phosphate based cements: study in human cell culture / R.Olkowski, P.Kaszczeniowski, J.Czechowska, D.Siek, D.Pijocha, A.Zima, A.Slosarczyk, M.Lewandowska-Szumiel // J. Mater. Sci. Mater. Med. – 2015. – Vol. 26. P – 270.
221. 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.
222. Assefa, Z. Correlation of the oxidation state of cerium in sol-gel glasses as a function of thermal treatment via optical spectroscopy and XANES studies / Z.Assefa, R.G.Haire, D.L.Caulder, D.K.Shuh // Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy. – 2004. – Vol. 60. – P. 1873-1881.
223. Lazoryak, B.I. Luminescence, structure and antiferroelectric-type phase transition in $\text{Ca}_8\text{ZnEu}(\text{PO}_4)_7$ / B.I.Lazoryak, E.S.Zhukovskaya, O.V.Baryshnikova, A.A.Belik, O.N.Leonidova, D.V.Deyneko, A.E.Savon, N.G.Dorbakov, V.A.Morozov // Materials Research Bulletin. – 2018. – Vol. 104. – P. 20-26.
224. Cobrado, L. Cerium, chitosan and hamamelitannin as novel biofilm inhibitors? / L.Cobrado, M.M.Azevedo, A.Silva-Dias, J.Pedro Ramos, C.Pina-Vaz, A.G.Rodrigues // J Antimicrob Chemother. – 2012. – Vol. 2. – No. 8.
225. Cao, F. Ultrasmall nanozymes isolated within porous carbonaceous frameworks for synergistic cancer therapy: enhanced oxidative damage and reduced energy supply / F.Cao, Y.Zhang, Y.Sun, Z.Wang, L.Zhang, Y.Huang, C.Liu, Z.Liu, J.Ren, X.Qu // Chem. Mater. – 2018. – Vol. 30. – P. 7831-7839.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

ГОСТ 3.1105-84				Форма 5	
				1	1
		ИМЕТ РАН			ТИ 25300-001-2022
		Получение керамических изделий на основе церий-содержащего гидроксиапатита для замещения костных дефектов			
		Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт металлургии и материаловедения им. А.А. Байкова Российской академии наук (ИМЕТ РАН)			
		 УТВЕРЖДАЮ Зам. директора ИМЕТ РАН д.т.н. Банных И.О. «16» 09 2022 г.			
		ЛАБОРАТОРНЫЙ ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ РЕГЛАМЕНТ			
		Настоящий лабораторный технологический регламент устанавливает методы, условия и порядок проведения технологического процесса изготовления керамических изделий на основе гидроксиапатита, предназначенных для постоянного заполнения костных дефектов и обладающих люминесценцией в УФ-диапазоне излучения и антибактериальным эффектом			
		ТЛ			

11.3 Методы контроля параметров

128

ТИ 25300-001-2022

1 Основные положения**1.1 Назначение**

Настоящий ЛТР – нормативный документ лаборатории №20 ИМЕТ РАН, устанавливающий методы, условия и порядок проведения технологического процесса изготовления медицинских изделий, предназначенных для постоянного заполнения костных дефектов, полученных в результате оперативного лечения травм и заболеваний костной системы. Обеспечивает достижение оптимальных технико-экономических показателей производства керамического материала на основе церий-содержащего гидроксипатита.

1.2 Область применения

Настоящий ЛТР предназначен для применения в лабораторном производстве материалов и изделий биомедицинского назначения на базе ИМЕТ РАН.

1.3 Нормативные ссылки

Обозначение документа	Наименование документа, на который дана ссылка
ГОСТ 2.101-68	Единая система конструкторской документации. Виды изделий
ОК 012-93	Классификатор ЕСКД. Введение
ГОСТ 2.201-80	Единая система конструкторской документации. Обозначение изделий и конструкторских документов
ГОСТ Р 57502-2017	Изделия медицинские. Промышленный регламент производства
ГОСТ 15.013-2016	Система разработки и постановки продукции на производство. Медицинские изделия

ТИ

ТИ 25300-001-2022

Обозначение
документаНаименование документа, на который дана
ссылка

ГОСТ 4142-77

Реактивы. Кальций азотнокислый 4-ВОДНЫЙ
Технические условия

ТУ 6-09-4081-75

Церий (III) нитрат 6-водный (церий (III)
азотнокислый) чистый для анализа, чистый.
Технические условия.

ГОСТ 3772-74

Реактивы. Аммоний фосфорнокислый
двузамещенный. Технические условия.

ГОСТ 3760-79

Реактивы. Аммиак водный. Технические условия.

ГОСТ 5962-2013

Спирт этиловый ректификованный из пищевого
сырья Технические условия

ТИ

									5
									ТИ 25300-001-2022
									2 Характеристика получаемой лабораторной продукции
									2.1 <u>Наименование</u>
									Керамика на основе церий-содержащего гидроксипатита для замещения костных дефектов.
									2.2 <u>Основное назначение</u>
									Изделия для ортопедии, травматологии, онкологии, стоматологии.
									Керамический имплантат для постоянного заполнения дефекта костной ткани, выполненный в соответствии с ТЗ на конструктивные размеры.
									Обеспечивает заполнение костного дефекта и стабильную внутрикостную интеграцию. Проявляет антибактериальную активность и люминесценцию при облучении источником света с длиной волны 290-310 нм.
									Ускоряет посттравматическую реабилитацию больных, снижает количество послеоперационных осложнений, связанных с развитием воспалительного инфекционного процесса; обеспечивает повышение контрастности имплантата при мониторинге методами оптической и рентгеновской томографии.
									2.3 <u>Внешний вид и основные свойства</u>
									Изделие однородного белого или бело-желтого цвета без включений.
									Форма в виде диска или пластины.
									Материал изделия растворяется в низкоконтцентрированных растворах сильных кислот, нерастворимы в воде и этиловом спирте. Не горючи. Не токсичны.
									Устойчивы к колебаниям температуры до 100 °С.
									2.4 <u>Требования к упаковке и маркировке</u>
									Хранение изделий в следующей комплектности: первичная упаковка (герметичная пластиковая или стеклянная) и вторичная (картонная); упакованные комплекты хранят в специализированных помещениях без доступа света и влаги, без нагрузки.
									Рекомендуется использовать маркировку с указанием химического и фазового состава, массы вещества, условий хранения, вида продукции, обозначения партии и даты производства.
									2.5 <u>Требования к хранению и срокам годности</u>
									Хранить в герметичной таре в сухом темном месте при температуре не выше 10 °С.
									Срок годности – 20 лет.
									ТИ

ТИ 25300-001-2022

3 Характеристика исходного сырья и материалов

Группа	Наименование	Краткое название	Требования соответствия	Внешний вид, характеристики
А: основное сырье				
A.1	Нитрат кальция 4-водный	$\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \times 4\text{H}_2\text{O}$	марка «хч» ГОСТ 4142-77	Кристаллический порошок, цвет белый
A.2	Нитрат церия 6-водный	$\text{Ce}(\text{NO}_3)_3 \times 6\text{H}_2\text{O}$	марка «хч» ТУ 6-09-4081-75	Кристаллический порошок, цвет белый, бело-желтый
A.3	Гидрофосфат аммония	$(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$	марка «чда» ГОСТ 3772-74	Кристаллический порошок, цвет белый
A.4	Раствор аммиака 25 %-ный	NH_4OH	марки «чда» ГОСТ 3760-79	Жидкость, бесцветная
A.5	Дистиллированная вода	H_2O	pH=7,0-7,6	Жидкость, бесцветная
A.6	Спирт этиловый ректификованный из пищевого сырья	$\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$	ГОСТ 5962-2013	Жидкость, бесцветная

ТИ

ТИ 25300-001-2022

4 Хранение поступающего сырья и материалов

Поступающее сырьё и материалы регистрируются в журнале, указывается дата поступления, номер партии, сертификат или паспорт (формуляр) с указанием наименования сырья или материала и его номер, объём партии, поставщик.

Поступающее сырьё и материалы должны храниться в хорошо оборудованном крытом складе, отдельно по видам, сортам, партиям прибытия. Отсеки склада должны быть изолированы друг от друга прочными стенами. Каждый отсек должен быть снабжён биркой - указанием наименования и сорта хранящегося материала.

Материалы, поступающие в упаковке, должны храниться в сухих закрытых помещениях.

На складе сырья поддерживается запас основных видов сырья не менее чем на 1-2 месяца.

От каждой партии прибытия сырья в момент разгрузки отбирается средняя проба для проведения проверочных испытаний. До проведения проверочных испытаний без разрешения лаборатории использование сырья по целевому назначению запрещается. Сырьё, загрязнённое вредными примесями, или не соответствующее требованиям ГОСТ и ТУ, в производстве не используется.

Для проведения входного контроля сырья и материалов разработан перечень сырья и материалов, подлежащих входному контролю, содержащий: наименование и марку сырья, обозначение НТД, основное назначение (применение), вид контроля (сплошной или выборочный), параметры, подлежащие контролю, объём выборки или пробы, методы и средства проведения контроля.

5 Перечень и спецификация оборудования

4.1 Весы аналитические, ОНАУС, до 510 г, точность 0.01 г.

4.2 рН-метр, ЭКСПЕРТ-001, точность 0.01 ед.

4.3 Аквадистиллятор, ЭМО ДЭ-4-02, производительность 10 л/ч.

4.4 Мешалка, IKA, EUROSTAR 20 digital, скорость 50-1500 об/мин.

4.5 Насос вакуумный.

4.6 Шкаф сушильный, ШС-80-01, с автоматическим регулированием и поддержание температуры, +50...+350 °С, с принудительной конвекцией воздуха (вентилятор).

4.7 Печь горячего прессования Thermal technology Inc HP 250-3560-20. Максимальная температура спекания 2550 °С, размер горячей зоны 76-152 мм, максимальное усилие до 10 тонн. Пресс-форма состоит из графитовой матрицы и двух графитовых пуансонов.

4.8 Отрезной станок высокой точности Struers Accutom-5 с автоматическим позиционированием и точностью до 5 мкм. Скорость вращения: 100-3000 об/мин.

4.9 Автоматический шлифовально-полировальный станок Struers TegraPol-31 с подводом воды и скоростью вращения 150/300 об/мин.

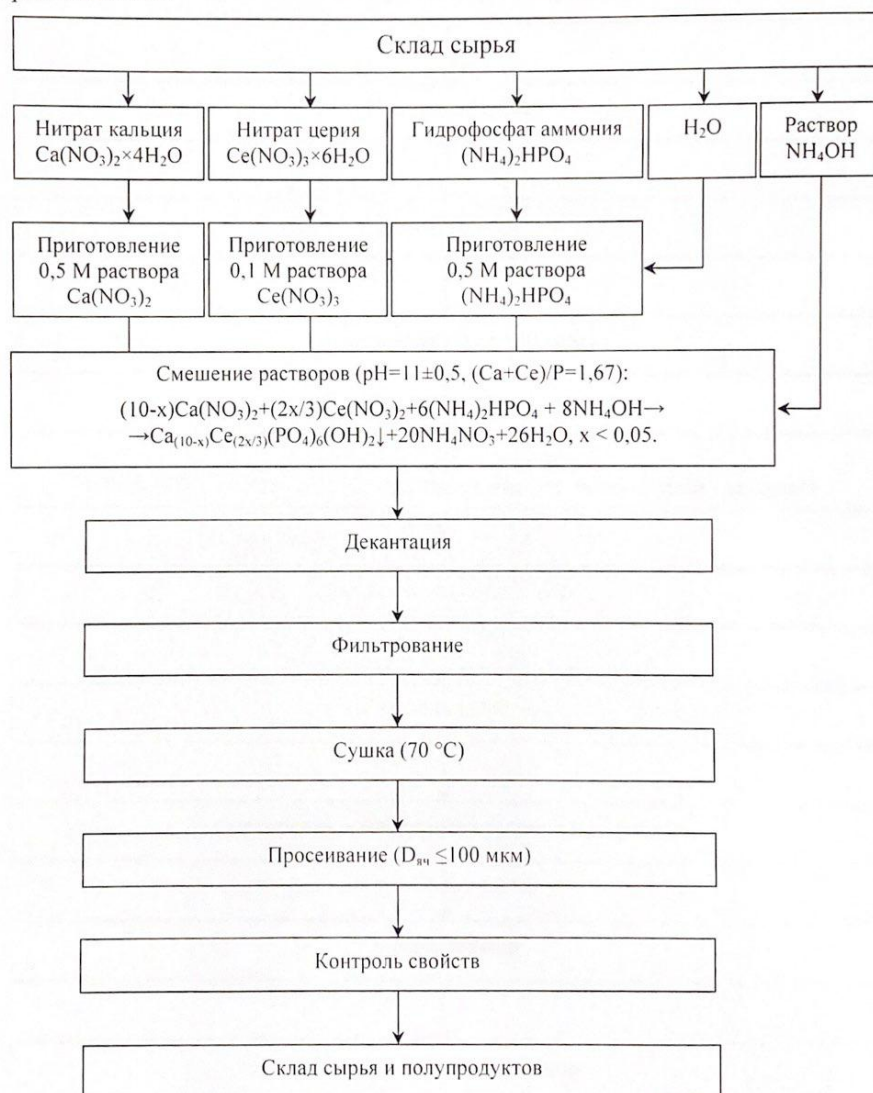
4.10 Установка для стерилизации, автоклав.

ТИ

ТИ 25300-001-2022

6 Технологическая схема

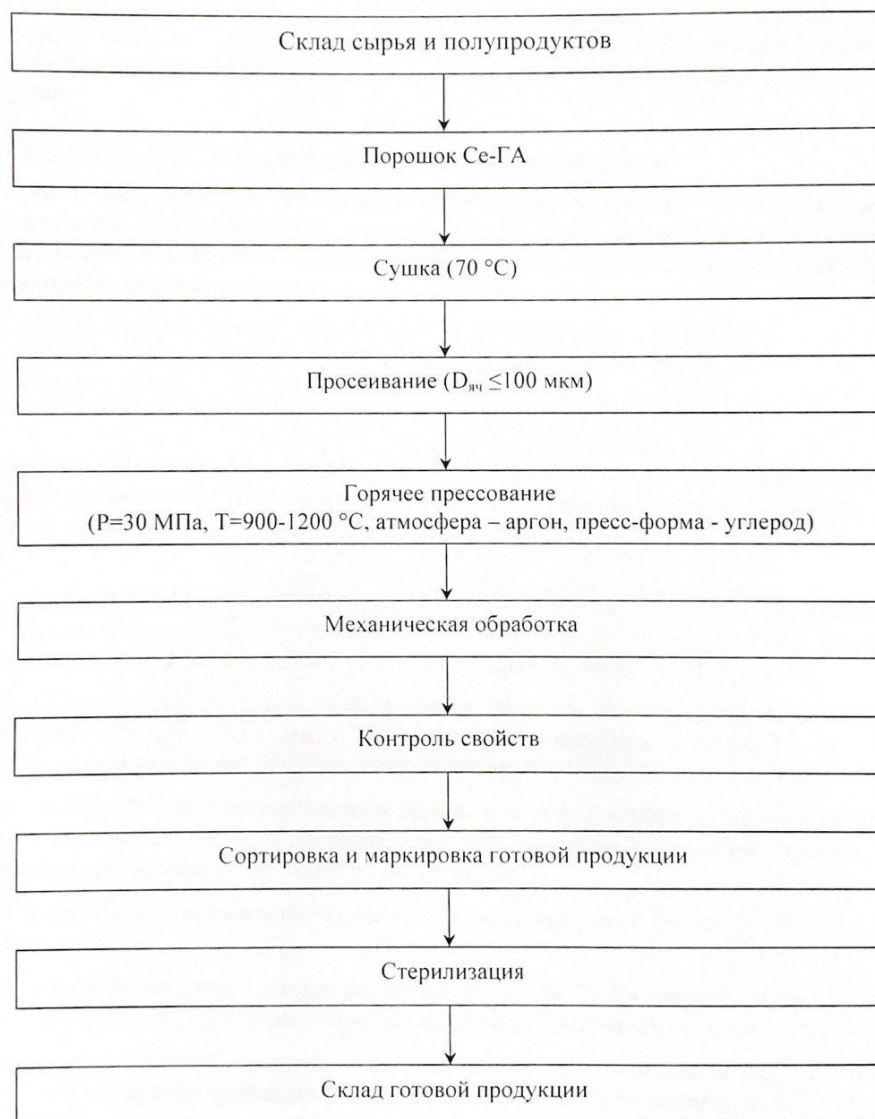
5.1 Технологическая схема получения наноразмерного порошка церий-содержащего гидроксиапатита.



ТИ

ТИ 25300-001-2022

5.2 Технологическая схема изготовления керамических изделий на основе церий-содержащего гидроксипатита.



ТИ

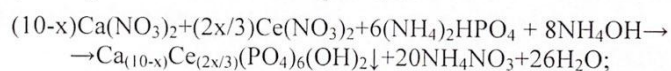
ТИ 25300-001-2022

7 Описание технологических процессов

Получение керамики на основе церий-содержащего гидроксиапатита для замещения костных дефектов включает методики синтеза наноразмерных порошков церий-содержащего гидроксиапатита и получения из него керамических плотных изделий.

7.1 Получение порошка церий-содержащего гидроксиапатита

Основной используемый метод технологического процесса – осаждение церий-содержащего гидроксиапатита кальция (Се-ГА) из водных растворов нитрата кальция, нитрата церия и гидрофосфата аммония, при поддержании pH среды добавлением раствора аммиака согласно реакции:



где, $x < 0.05$.

Практический выход полупродукта с учетом технологических потерь составляет 350-450 г порошка Се-ГА за технологический цикл при использовании 3 л р-ра нитрата кальция и 1,8 л р-ра гидрофосфата аммония.

7.1.1 Готовят 0,5 М раствор нитрата кальция. Для этого в мерную колбу помещают навеску нитрата кальция 82 г на 1 л получаемого раствора и доводят до метки дистиллированной водой. Взбалтывают, оставляют до полного растворения.

7.1.2 Готовят 0,5 М раствор гидрофосфата аммония. Для этого в мерную колбу помещают навеску 66 г на 1 л получаемого раствора и доводят до метки дистиллированной водой. Взбалтывают, оставляют до полного растворения.

7.1.3 Готовят 0,1 М раствор нитрата церия. Для этого в мерную колбу помещают 43,42 г на 1 л получаемого раствора и доводят до метки дистиллированной водой. Взбалтывают, оставляют до полного растворения.

7.1.4 В реакционную емкость объемом 10 л помещают от 3,997 до 3,985 л раствора нитрата кальция.

7.1.5 В раствор нитрата кальция добавляют от 15 до 75 мл раствора нитрата церия, после чего смесь перемешивают при помощи лопастной мешалки в течении 10 мин.

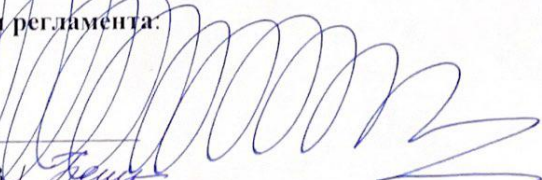
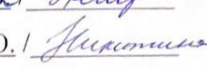
7.1.6 К смеси нитрата кальция и нитрата церия при постоянном перемешивании лопастной мешалкой прибавляют 1 л 25 %-ного аммиачного водного раствора.

7.1.7 В полученную смесь при постоянном перемешивании добавляют 1,8 л раствора гидрофосфата аммония посредством капельного распыления.

ТИ

					11
					ТИ 25300-001-2022
					7.1.8 Перемешивание смеси производят в течение 2 часов лопастной мешалкой. Скорость перемешивания варьируется в пределах от 300 до 900 об/мин. Контроль pH среды сохраняют на уровне 11.0 ± 0.5 посредством раствора аммиака.
					7.1.9 Осадок отделяют декантацией, промывают дистиллированной водой, отфильтровывают на воронке Бюхнера.
					7.1.10 Полученный продукт сушат в сушильном шкафу в течение 12-24 часов при температуре 70 °С.
					7.1.11 Продукт измельчают с помощью агатовой ступки и агатового пестика.
					7.1.11 Измельченный продукт просеивают через сито с размером ячейки 100 мкм.
					7.1.12 Полученный порошок церий-содержащего гидроксиапатита отправляют на контроль свойств, а затем на склад полупродукции для использования в последующих этапах производства.
					<u>7.2 Получение керамических изделий на основе церий-содержащего гидроксиапатита</u>
					Технология основана на методе горячего прессования порошка в печах горячего прессования с использованием углеродной пресс-формы и защитной атмосферы (аргон).
					Практический выход: на 350-450 г порошка – 315-405 г керамики за технологический цикл с учетом потерь.
					7.2.1 Взятый со склада полупродуктов, порошок церий-содержащего гидроксиапатита после длительного хранения высушивают при 70°С в течение 3 ч. в сушильном шкафу с вентилятором в плоской широкой емкости, прикрытой от попадания примесей. Затем протирают через сито с размером ячейки 100 мкм.
					7.2.2 Перед загрузкой в пресс-форму отмеряют навески порошка с точностью до 0.05 г; в зависимости от размера и формы изделия, определенных ТЗ, масса навески может варьироваться от 1,50 до 5,00 г.
					7.2.3 Обжиг проводят в печи горячего прессования в среде аргона с удельным давлением 30 МПа, при температурах 900, 1000, 1100 и 1200 °С, скорость нагрева составит 10 град./мин, выдержка при максимальной температуре 60 мин.
					7.2.4 Керамический материал подвергают механической обработке: режут до заданной формы и размера, шлифуют и полируют поверхности.
					7.2.5 Керамические изделия отправляют на контроль свойств.
					7.2.6 Отобранные керамические изделия упаковывают и маркируют.
					7.2.7 Стерилизацию керамических изделий проводят автоклавированием при температуре (180-250) °С в течение 1 ч согласно МУ-287-113, затем отправляют на склад готовой продукции.
					ТИ

						12
						ТИ 25300-001-2022
					8 Переработка и обезвреживание отходов технологического процесса	
					Основным побочным продуктом изготовления керамики является нитрат аммония который может быть использован для нужд сельского хозяйства; выделение газообразного аммиака в небольших количествах, не превышающих предельно допустимые значения.	
					9 Техника безопасности	
					При изготовлении керамики по указанным выше схемам требуется соблюдение стандартных правил безопасности в химической лаборатории. Целевой продукт безопасен для здоровья человека и окружающей среды. Методика изготовления исключает выброс опасных веществ в окружающую среду.	
					10 Перечень инструкций	
					Рекомендуется следующий список инструкции на рабочем месте: 1) инструкция по технике безопасности при работе в химической лаборатории, 2) инструкция по пожарной безопасности, 3) инструкции по эксплуатации оборудования и средств измерений.	
					11 Основные параметры получаемой полупродукции и продукции	
					11.1 <u>Порошок церий-содержащего гидроксипатита</u>	
					Размер агломератов – до 20 мкм;	
					Средний размер частиц – 20-50 нм;	
					Фазовый состав после термической обработки при 1300 °С – 98-100 % ГА (№ JCPDF 09-0432); допустимые примеси – трикальцийфосфат (№ JCPDF 09-0169 и/или № JCPDF 09-0169), оксид кальция (№ JCPDF 48-1467): суммарно до 5 мас. %.	
					Уровень pH при вымачивании в дистиллированной воде с соотношением 20 г / 1 л – 7,2-7,8.	
					Содержание церия после термической обработки при 1300 °С – до 0,5 мас. %.	
					ТИ	

							13
							ТИ 25300-001-2022
							11.2 <u>Керамические изделия на основе церий-содержащего гидроксиапатита</u> Фазовый состав – 95-100 мас. % ГА (№ JCPDF 09-0432); допустимые примеси – трикальцийфосфат (№ JCPDF 09-0169 и/или № JCPDF 09-0169), оксид кальция (№ JCPDF 48-1467); суммарно до 5 мас. %. Содержание иных примесей, мас. %: Mg – не более 1,2; Na – не более 1,2; K – не более 1,5; Si – не более 0,4; другие олигоэлементы – не более 0,8. Керамический плотный материал с пористостью до 2-3 %, средним размером кристаллов до 2 мкм. Цвет белый или бело-желтый или голубой. 11.3 <u>Методы контроля параметров</u> Контроль фазового состава осуществляется методом рентгеновской дифракции на основных технологических этапах. Рентгенографические исследования проводят в режиме на отражение (геометрия Брегга-Брентано) с использованием Cu Kα-излучения (длина волны $\lambda=1.54183 \text{ \AA}$). ИК-спектры поглощения образцов регистрируют в диапазоне 400-4000 см⁻¹ с шагом сканирования 2 см⁻¹. Образцы запрессовывают в таблетки Ø=13 мм с бромистым калием (усилие прессования 4 метрические тонны) из расчета 1 мг порошка на 300 мг KBr (для ИК). Элементный анализ производят с помощью метода атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно связанной плазмой. Средний размер частиц оценивают с помощью метода БЭТ с использованием автоматического газо-адсорбционного анализатора. Средний размер кристаллов и равномерность микроструктуры оценивают при помощи растрового электронного микроскопа с возможностью режима отраженных электронов и системой энерго-дисперсионного рентгеновского спектрального анализа INCA Energy. Открытую пористость и среднюю плотность керамических образцов рассчитывают исходя из измерений метода гидростатического взвешивания.
							Разработчики регламента: Комлев В.С. /  Петракова И.В. /  Никитина Ю.О. / 
						ТИ	

ПРИЛОЖЕНИЕ Б

[illegible]

Перечень разделов регламента:

- 1 Основные положения
 - 1.1 Назначение
 - 1.2 Область применения
 - 1.3 Нормативные ссылки
- 2 Характеристика получаемой лабораторной продукции
 - 2.1 Наименование
 - 2.2 Основное назначение
 - 2.3 Внешний вид и основные свойства
 - 2.4 Требования к упаковке и маркировке
 - 2.5 Требования к хранению и срокам годности
- 3 Характеристика исходного сырья и материалов
- 4 Хранение поступающего сырья и материалов
- 5 Перечень и спецификация оборудования
- 6 Технологическая схема
- 7 Описание технологических процессов
 - 7.1 Получение порошка церий-содержащего гидроксиапатита
 - 7.2 Получение керамических изделий на основе церий-содержащего гидроксиапатита
- 8 Переработка и обезвреживание отходов технологического процесса
- 9 Техника безопасности
- 10 Перечень инструкций
- 11 Основные параметры получаемой продукции
 - 11.1 Порошок церий-содержащего гидроксиапатита
 - 11.2 Керамические изделия на основе церий-содержащего гидроксиапатита
 - 11.3 Методы контроля параметров

ТИ

							3
							ТИ 2530-002-2022
					1 Основные положения		
					1.1 Назначение		
					Настоящий ЛТР – нормативный документ лаборатории №20 ИМЕТ РАН, устанавливающий методы, условия и порядок проведения технологического процесса изготовления медицинских изделий, предназначенных для заполнения костных дефектов, полученных в результате оперативного лечения травм и заболеваний костной системы. Обеспечивает достижение оптимальных технико-экономических показателей производства керамических гранул на основе церий-содержащего трикальцийфосфата.		
					1.2 Область применения		
					Настоящий ЛТР предназначен для применения в лабораторном производстве материалов и изделий биомедицинского назначения на базе ИМЕТ РАН.		
					1.3 Нормативные ссылки		
					Обозначение документа	Наименование документа, на который дана ссылка	
					ГОСТ 2.101-68	Единая система конструкторской документации. Виды изделий	
					ОК 012-93	Классификатор ЕСКД. Введение	
					ГОСТ 2.201-80	Единая система конструкторской документации. Обозначение изделий и конструкторских документов	
					ГОСТ Р 57502-2017	Изделия медицинские. Промышленный регламент производства	
					ГОСТ 15.013-2016	Система разработки и постановки продукции на производство. Медицинские изделия	
					ТИ		

							5
							ТИ 2530-002-2022
							2 Характеристика получаемой лабораторной продукции
							2.1 <u>Наименование</u>
							Керамические гранулы на основе церий-содержащего трикальцийфосфата для замещения костных дефектов.
							2.2 <u>Основное назначение</u>
							Изделия для ортопедии, травматологии, онкологии, стоматологии.
							Керамический имплантат для постоянного заполнения дефекта костной ткани в областях, не подвергающихся биомеханической нагрузке.
							Обеспечивает заполнение и заживление костного дефекта. Проявляет антибактериальную активность и люминесценцию при облучении источником света с длиной волны 290-310 нм.
							Ускоряет посттравматическую реабилитацию больных, снижает количество послеоперационных осложнений, связанных с развитием воспалительного инфекционного процесса; обеспечивает повышение контрастности имплантата при мониторинге методами оптической и рентгеновской томографии.
							2.3 <u>Внешний вид и основные свойства</u>
							Изделие однородного белого или бело-желтого цвета без включений.
							Сыпучий гранулированный материал со средним размером отдельных гранул 500-1000 мкм.
							Керамические гранулы растворяются в низкоконцентрированных растворах сильных кислот, нерастворимы в воде и этиловом спирте. Не горючи. Не токсичны.
							Устойчивы к колебаниям температуры до 100 °С.
							2.4 <u>Требования к упаковке и маркировке</u>
							Хранение изделий в следующей комплектности: первичная упаковка (герметичная пластиковая или стеклянная) и вторичная (картонная); упакованные комплекты хранят в специализированных помещениях без доступа света и влаги, без нагрузки.
							Рекомендуется использовать маркировку с указанием химического и фазового состава, массы вещества, условий хранения, вида продукции, обозначения партии и даты производства.
							2.5 <u>Требования к хранению и срокам годности</u>
							Хранить в герметичной таре в сухом темном месте при температуре не выше 10 °С.
							Срок годности – 20 лет.
							ТИ

ТИ 2530-002-2022

3 Характеристика исходного сырья и материалов

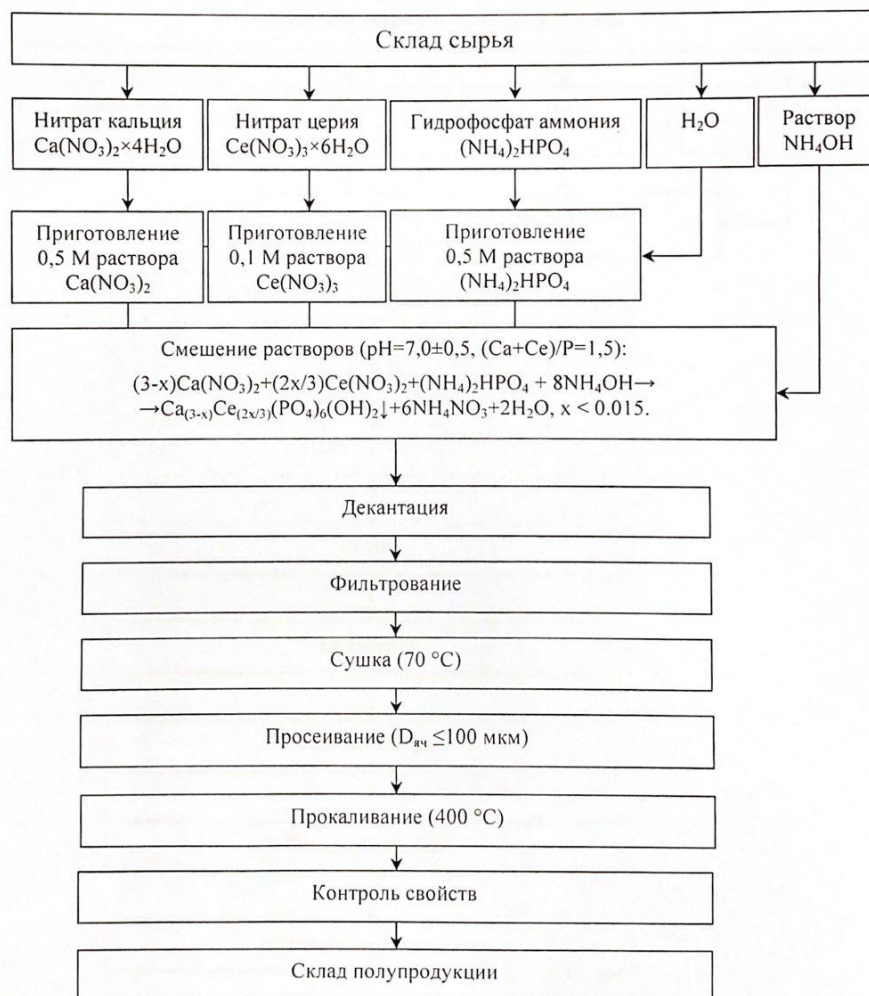
Группа	Наименование	Краткое название	Требования соответствия	Внешний вид, характеристики
А: основное сырье				
A.1	Нитрат кальция 4-водный	$\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \times 4\text{H}_2\text{O}$	марка «хч» ГОСТ 4142-77	Кристаллический порошок, цвет белый
A.2	Нитрат церия 6-водный	$\text{Ce}(\text{NO}_3)_3 \times 6\text{H}_2\text{O}$	марка «хч» ТУ 6-09-4081-75	Кристаллический порошок, цвет белый, бело-желтый
A.3	Гидрофосфат аммония	$(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$	марка «хч» ГОСТ 3772-74	Кристаллический порошок, цвет белый
A.4	Раствор аммиака 25 %-ный	NH_4OH	марки «чда» ГОСТ 3760-79	Жидкость, бесцветная
A.5	Дистиллированная вода	H_2O	pH=7,0-7,6	Жидкость, бесцветная
A.6	Желатин	Жел	пищевая марка ГОСТ 11293-89	Гранулы, размер до 5 мм, цвет желтый
A.7	Ретикулированный пенополиуретан	ППУ	ТУ 2254-001-55154405-2001	Пористый органический материал, светло-желтого цвета, пористость до 91 % при плотности 96 кг/м ³

ТИ

				ГОСТ 3.1105-84		Форма 7	
						ТИ 2530-002-2022	
				4 Хранение поступающего сырья и материалов Поступающее сырьё и материалы регистрируются в журнале, указывается дата поступления, номер партии, сертификат или паспорт (формуляр) с указанием наименования сырья или материала и его номер, объём партии, поставщик. Поступающее сырьё и материалы должны храниться в хорошо оборудованном крытом складе, отдельно по видам, сортам, партиям прибытия. Отсеки склада должны быть изолированы друг от друга прочными стенами. Каждый отсек должен быть снабжён биркой - указанием наименования и сорта хранящегося материала. Материалы, поступающие в упаковке, должны храниться в сухих закрытых помещениях. На складе сырья поддерживается запас основных видов сырья не менее чем на 1-2 месяца. От каждой партии прибытия сырья в момент разгрузки отбирается средняя проба для проведения проверочных испытаний. До проведения проверочных испытаний без разрешения лаборатории использование сырья по целевому назначению запрещается. Сырьё, загрязнённое вредными примесями, или не соответствующее требованиям ГОСТ и ТУ, в производстве не используется. Для проведения входного контроля сырья и материалов разработан перечень сырья и материалов, подлежащих входному контролю, содержащий: наименование и марку сырья, обозначение НТД, основное назначение (применение), вид контроля (сплошной или выборочный), параметры, подлежащие контролю, объём выборки или пробы, методы и средства проведения контроля. 5 Перечень и спецификация оборудования 4.1 Весы аналитические, ОНАУС, до 510 г, точность 0.01 г. 4.2 рН-метр, ЭКСПЕРТ-001, точность 0.01 ед. 4.3 Аквадистиллятор, ЭМО ДЭ-4-02, производительность 10 л/ч. 4.4 Мешалка, IKA, EUROSTAR 20 digital, скорость 50-1500 об/мин. 4.5 Насос вакуумный. 4.6 Шкаф сушильный, ШС-80-01, с автоматическим регулированием и поддержание температуры, +50...+350 °С, с принудительной конвекцией воздуха (вентилятор). 4.7 Печь лабораторная с SiC-нагревателями, с температурой нагрева до 1350°С. 4.8 Установка для стерилизации, автоклав.			
				ТИ			

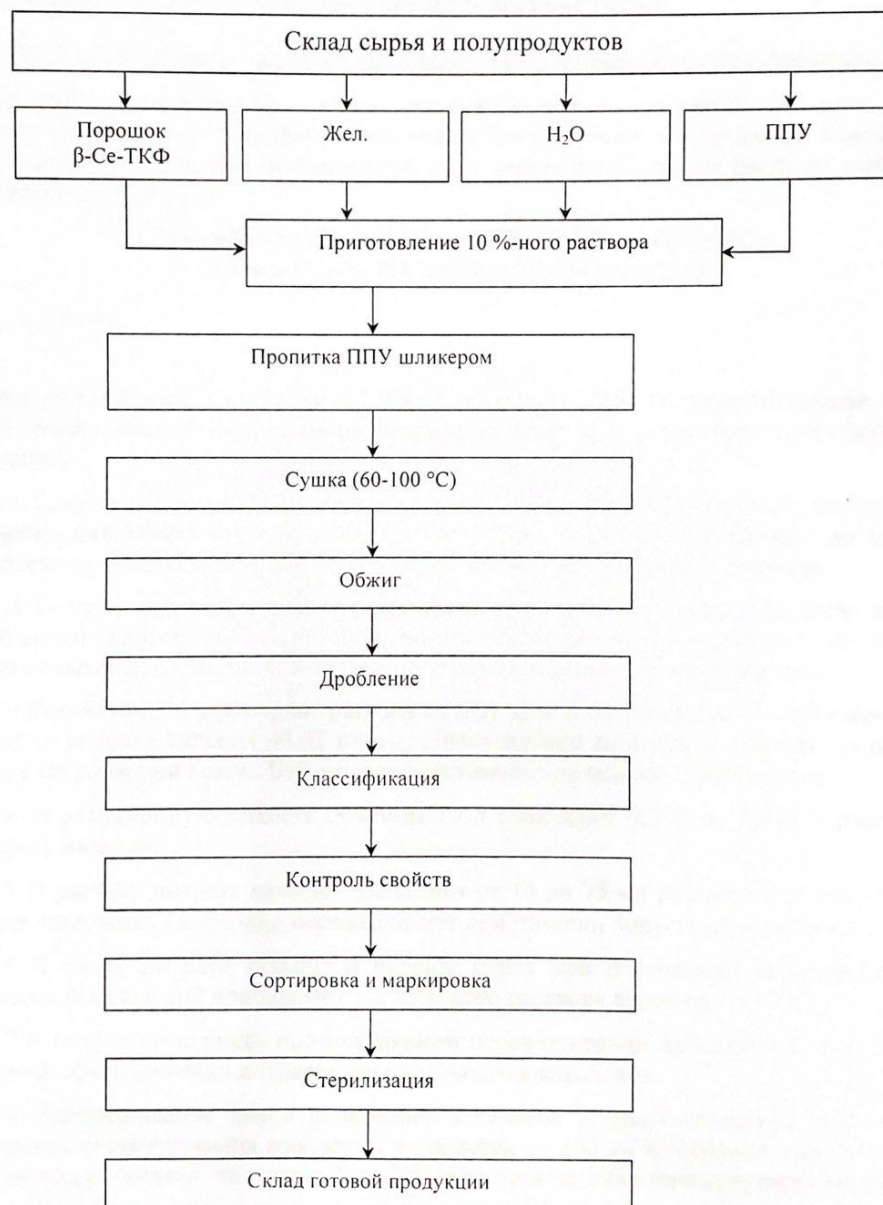
6 Технологическая схема

5.1 Технологическая схема получения порошка церий-содержащего гидроксипатита.



ТИ 2530-002-2022

5.2 Технологическая схема изготовления керамических гранул на основе церий-содержащего гидроксиапатита.



ТИ

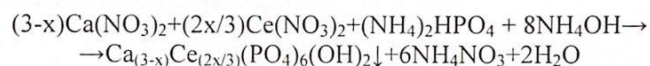
ТИ 2530-002-2022

7 Описание технологических процессов

Изготовление гранул керамических на основе церий-содержащего трикальцийфосфата для замещения дефектов костных тканей

7.1 Получение порошка церий-содержащего трикальцийфосфата β-модификации

Основной используемый метод технологического процесса – осаждение трикальцийфосфата из водных растворов нитрата кальция и гидрофосфата аммония и нитрата церия, при поддержании pH среды добавлением раствора аммиака согласно реакции:



где, $x < 0,015$.

Практический выход составляет 350-450 г порошка ТКФ за технологический цикл при использовании 3 л раствора нитрата кальция и 2 л раствора гидрофосфата аммония.

7.1.1 Готовят 0,5 М раствор нитрата кальция. Для этого в мерную колбу помещают навеску нитрата кальция 82 г на 1 л получаемого раствора и доводят до метки дистиллированной водой. Взбалтывают, оставляют до полного растворения.

7.1.2 Готовят 0,5 М раствор гидрофосфата аммония. Для этого в мерную колбу помещают навеску 66 г на 1 л получаемого раствора и доводят до метки дистиллированной водой. Взбалтывают, оставляют до полного растворения.

7.1.3 Готовят 0,1 М раствор нитрата церия (III). Для этого в мерную колбу помещают навеску нитрата церия 43,42 г на 1 л получаемого раствора и доводят до метки дистиллированной водой. Взбалтывают, оставляют до полного растворения.

7.1.4 В реакционную емкость объемом 10 л помещают 3,997 до 3,985 л раствора нитрата кальция.

7.1.5 В раствор нитрата кальция добавляют от 15 до 75 мл раствора нитрата церия, после чего смесь тщательно перемешивают при помощи лопастной мешалки.

7.1.6 К смеси нитрата кальция и нитрата церия при постоянном перемешивании лопастной мешалкой прибавляют 1 л 25%-ного раствора аммиака.

7.1.7 В полученную смесь при постоянном перемешивании добавляют 2 л раствора гидрофосфата аммония посредством капельного распыления.

7.1.8 Перемешивание смеси производят в течение 2 часов лопастной мешалкой. Скорость перемешивания варьируют в пределах от 300 до 900 об/мин. Контроль pH среды поддерживают на уровне $7,0 \pm 0,5$ посредством добавления раствора аммиака.

ТИ

					11
					ТИ 2530-002-2022
					7.1.9 Осадок отделяют декантацией, промывают дистиллированной водой, отфильтровывают на воронке Бюхнера.
					7.1.10 Полученный продукт сушат в сушильном шкафу в течение 12-24 часов при температуре 70°C.
					7.1.11 Продукт измельчают в агатовой ступке при помощи агатового пестика и просеивают через сито с размером ячейки 100 мкм.
					7.1.12 Продукт прокаливают в муфельной печи при температуре 400°C в течение 60-90 мин.
					7.1.13 Порошок просеивают через сито с размером ячейки 100 мкм, упаковывают и отправляют на склад полупродукции.
					7.2 Получение керамических гранул церий-содержащего трикальцийфосфата
					Технология основана на методе реплики полимерной высокопористой ячеистой губки. Ячеистый органический каркас необходимой архитектуры пропитывают керамическим шликером с последующей сушкой и выжиганием органической составляющей. В результате заполнения пористой заготовки образуется керамическая структура с системой взаимосвязанных пор.
					Практический выход составляет: на 350-450 г порошка – 300-400 г керамических гранул за технологический цикл с учетом потерь.
					7.2.1 Порошок ТКФ после длительного хранения высушивают при 70°C в течение 3 ч. в сушильном шкафу с вентилятором в плоской широкой емкости, прикрытой от попадания примесей. Затем протирают через сито с размером ячейки 100 мкм.
					7.2.2 Готовят 10 %-ный водный раствор желатина. Для этого в емкость на 1 л помещают 100 г желатина, заливают 1 л дистиллированной воды, оставляют на 30 мин для набухания. Затем ставят перемешиваться под верхнеприводную мешалку при подогреве емкости 50-70 °С.
					7.2.3 В раствор желатина засыпают порошок в соотношении 2/1 при перемешивании на верхнеприводной мешалке и подогреве 50-70 °С. Перемешивание продолжают в течении 1 ч до получения гомогенного шликера.
					7.2.4 Полиуретановые заготовки опускают в шликер и пропитывают, снимают избыток шликера и выкладывают на подложку.
					7.2.5 Подложку с пропитанными заготовками помещают в сушильный шкаф на сушку при 60-100 °С в течение 4 ч.
					7.2.6 Высушенные заготовки выкладывают на тигли-поддоны, их помещают в печь для обжига со скоростью 5 °С/мин до 1300 °С и выдержкой 2 ч.
					ТИ

ТИ

						13
						ТИ 2530-002-2022
					11 Основные параметры получаемой полупродукции и продукции	
					11.1 Порошок церий-содержащего трикальцийфосфата	
					Размер агломератов – до 20 мкм;	
					Средний размер частиц – 20-50 нм;	
					Фазовый состав после термической обработки при 1300 °С – 98-100 % ТКФ (№ JCPDF 09-0169 и/или № JCPDF 09-0169); допустимые примеси – пирофосфат кальция (№ JCPDF 09-0345), гидроксиапатит (№ JCPDF 09-0432): суммарно до 5 мас.%	
					Содержание церия после термической обработки при 1300 °С – до 0,5 мас. %.	
					11.2 Керамические гранулы на основе церий-содержащего трикальцийфосфата	
					Фазовый состав – 95-100 мас. % ТКФ (№ JCPDF 09-0169 и/или № JCPDF 09-0169); допустимые примеси – пирофосфат кальция (№ JCPDF 09-0345), гидроксиапатит (№ JCPDF 09-0432): суммарно до 5 мас.%. Содержание иных примесей, мас. %: Mg – не более 1,2; Na – не более 1,2; K – не более 1,5; Si – не более 0,4; другие олигоэлементы – не более 0,8. Керамические гранулы неправильной формы размером 500-1000 мкм.	
					Общая пористость 40-70 %; средний размер кристаллов до 5-7 мкм; размеры пор 20-2000 мкм.	
					Цвет белый или бело-желтый.	
					Интенсивность свечения при облучении источником света с длиной волны 290-310 нм – от 400 до 1000 отн.ед.	
					Уровень pH при вымачивании в дистиллированной воде с соотношением 20 г / 1 л – 7,0-7,6.	
					ТИ	

									14
									ТИ 2530-002-2022
									11.3 Методы контроля параметров Контроль фазового состава осуществляется методом рентгеновской дифракции на основных технологических этапах. Рентгенографические исследования проводят в режиме на отражение (геометрия Брегга-Брентано) с использованием $\text{Cu K}\alpha$-излучения (длина волны $\lambda=1.54183 \text{ \AA}$). ИК-спектры поглощения образцов регистрируют в диапазоне $400\text{--}4000 \text{ см}^{-1}$ с шагом сканирования 2 см^{-1}. Образцы запрессовывают в таблетки $\varnothing=13 \text{ мм}$ с бромистым калием (усилие прессования 4 метрические тонны) из расчета 1 мг порошка на 300 мг KBr (для ИК). Элементный анализ производят с помощью метода атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно связанной плазмой. Средний размер частиц оценивают с помощью метода БЭТ с использованием автоматического газо-адсорбционного анализатора. Средний размер кристаллов и равномерность микроструктуры оценивают при помощи растрового электронного микроскопа с возможностью режима отраженных электронов и системой энерго-дисперсионного рентгеновского спектрального анализа INCA Energy. Открытую пористость и среднюю плотность керамических образцов рассчитывают исходя из измерений методом гидростатического взвешивания.
									Разработчики регламента: Комлев В.С. // _____ Петракова Н.В. // _____ Никитина Ю.О. // _____
									ТИ