

УДК 546.185

Н.Ю. Струтинська ^а, М.С. Слободяник ^а, Ю.О. Тітов ^а, Я.А. Краєвська ^б, Л.О. Хмарська ^в**ФОРМУВАННЯ МОДИФІКОВАНИХ КАЛЬЦІЙ ФОСФАТІВ ВІТЛОКІТОВОГО СТРУКТУРНОГО ТИПУ В УМОВАХ СПІВОСАДЖЕННЯ З ВОДНИХ РОЗЧИНІВ**^а Київський національний університет імені Тараса Шевченка, м. Київ, Україна^б Національний медичний університет імені О.О.Богомольця, м. Київ, Україна^в ДВНЗ «Український державний хіміко-технологічний університет», м. Дніпро, Україна

Досліджено закономірності формування фаз в умовах співосадження з водних розчинів системи $\text{Ca}^{2+}-\text{NO}_3^--\text{X}$ ($\text{X} - \text{NaH}_2\text{PO}_4, \text{Na}_2\text{HPO}_4, \text{Na}_3\text{PO}_4$) при мольному співвідношенні $\text{Ca}^{2+}/\text{PO}_4^{3-}=1,6$ і кімнатній температурі. Встановлено формування кальцій фосфатів вітлокітвого структурного типу (тригональна сингонія, просторова група $R-3c$). Результати елементного аналізу свідчать про хімічну модифікацію кальцій фосфатів катіонами натрію (містять 0,3–0,6 мас.% Na^+). Згідно з даними термогравіметрії, синтезовані зразки містять до 6 мас.% сорбційної води, вилучення якої відбувається при нагріванні до температури 600°C і супроводжується збільшенням розміру частинок від 20–50 нм до 500 нм. Показано, що використання натрій нітрату, як джерела катіонів натрію при формуванні натрієвмісних кальцій фосфатів, дозволяє одержувати композиції фаз вітлокітвого та апатитового типу. Масове співвідношення фаз можна регулювати, змінюючи вміст катіонів натрію у вихідному розчині. Синтезовані зразки охарактеризовані методами порошкової рентгенографії, термогравіметрії, скануючої електронної мікроскопії та ІЧ-спектроскопії. Оптимізовані умови одержання натрієвмісних кальцій фосфатів вітлокітвого типу та композитів на їх основі з фазою апатитового типу в подальшому можуть бути використані при розробці матеріалів з необхідною швидкістю резорбції для ортопедії.

Ключові слова: кальцій фосфати, вітлокіт, осадження, скануюча електронна мікроскопія, інфрачервона Фур'є-спектроскопія.

DOI: 10.32434/0321-4095-2021-137-4-112-117

Вступ

Кальцій фосфати апатитового (мольне співвідношення $\text{Ca}/\text{P}=1,67$) та вітлокітвого (мольне співвідношення $\text{Ca}/\text{P}=1,5$) структурних типів завдяки високій біосумісності, біорезорбції та остеокондуктивності привертають значний інтерес для використання як заміники кісткової тканини чи для її регенерації, а також є важливими як носії лікарських препаратів [1–3].

Трикальцій фосфат, (ТКФ, $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$), як і фосфати апатитового типу, є одним із найбільш досліджених, він існує у двох формах: α -фаза (моноклінна сингонія) та β -фаза (тригональна сингонія, вітлокітвий структурний тип [4,5]). α -ТКФ формується при температурі вище 1125°C, а β -ТКФ – при температурі 900–1100°C [6]. β -ТКФ сприяє проліферації остеобластів і,

на відміну від фосфатів апатитового типу, характеризується вищою швидкістю розчинення у фізіологічних системах, що є важливим при розробці матеріалів на основі кальцій фосфатів для інженерії кісткової тканини [7]. Окрім зазначеного, β -ТКФ має вищу механічну міцність на стиск [8].

Дослідження магнієвмісних кальцій фосфатів вітлокітвого типу виявило їх високу біосумісність та здатність сприяти адгезії та розповсюдженню остеобластів [9]. Більш того, показано, що такі матеріали є ефективними носіями протипухлинного препарату доксорубіцину зі стійкою щодо зміни рН середовища та повільною поведінкою вивільнення лікарського препарату [9]. Ці результати вказують на перспективи застосування фосфатів вітлокітвого

типу у розробці матеріалів для медичних цілей.

З огляду на зазначене актуальним є пошук умов одержання кальцій фосфатів вітлокітового структурного типу, у тому числі і складу наближеного до кісткової тканини, з розмірами частинок у нанодіапазоні, що є важливою характеристикою матеріалів для ортопедії.

У даній роботі наведено результати дослідження особливостей формування фаз з вітлокітовим типом структури (β - $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$) в умовах співосадження з водних розчинів систем $\text{Ca}^{2+}-\text{M}-\text{PO}_4^{3-}-\text{NO}_3^-$ (M – NH_4^+ та Na^+ , мольне співвідношення: $\text{Ca}^{2+}/\text{PO}_4^{3-}=1,6$). В подальшому синтезовані зразки нагрівали до температури 700°C для дослідження їх фазового складу. Синтезовані фосфати досліджено методами порошкової рентгенографії, інфрачервоної (ІЧ) спектроскопії, електронної мікроскопії та термогравиметрії.

Методика експерименту

Утворення кальцій фосфатів вітлокітового структурного типу досліджували у водних розчинах системи $\text{Ca}^{2+}-\text{M}-\text{PO}_4^{3-}-\text{NO}_3^-$ (M – NH_4^+ та Na^+) при кімнатній температурі з використанням двох підходів. За першим підходом змішували розчини, що містили кальцій нітрат та натрій фосфати (гідро-, дигідро та ортофосфат) при мольному співвідношенні $\text{Ca}^{2+}/\text{PO}_4^{3-}=1,6$. При цьому використанні різних форм натрій фосфатів було використано з метою варіювання кількості натрію у вихідних розчинах. В іншому випадку змішували розчин амоній гідрофосфату з розчином, що містив кальцій і натрій нітрати у розрахунку на кінцевий склад $\text{Ca}_{10,5-x}\text{Na}_{2x}(\text{PO}_4)_7$ з $x=0,1, 0,2, 0,3$ та $0,4$. В даному випадку досліджували вплив природи вихідних компонентів на ступінь заміщення катіонів кальцію натрієм в структурі кальцій фосфату вітлокітового структурного типу. Синтез зразків здійснено при кімнатній температурі для одержання їх наночастинок.

Як вихідні компоненти використовували наступні речовини: $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ «ч.д.а.», NaNO_3 «ч.д.а.», NaH_2PO_4 «ч.д.а.», Na_2HPO_4 «х.ч.», $\text{Na}_3\text{PO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ «ч.д.а.», $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ «ч.д.а.». Методика експерименту передбачала змішування розчинів, що містили розраховані кількості вихідних компонентів при рН 12 (досягали додаванням розчину аміаку). Одержані осаді перемішували у маточному розчині впродовж 15 хв, після чого фільтрували та відмивали від залишків розчинних солей дистильованою водою. Зразки висушували при температурі 100°C впродовж 12 год, ретельно перетирали та аналізували.

Фазовий склад синтезованих зразків досліджували з використанням методу порошкової рентгенографії (дифрактометр Shimadzu XRD-6000 з CuK_α -випромінюванням з $\lambda=1,5418 \text{ \AA}$, в інтервалі $2\theta=5-70^\circ$ з кроком $0,01^\circ$). Програма Fullprof була використана для розрахунку параметрів комірки фосфатів. Тип аніону в складі фаз встановлювали методом ІЧ-спектроскопії (спектрометр PerkinElmer SpectrumBX, роздільна здатність 1 cm^{-1} в діапазоні $400-4000 \text{ cm}^{-1}$ для зразків, запресованих в таблетки з KBr). Поверхневі характеристики (форма та розмір частинок) досліджували за допомогою скануючої електронної мікроскопії (SEM; прилад FEI Quanta 400 ESEM) з вбудованим енергодисперсним аналізатором (EDX) (прилад Genesis 4000). Вміст кальцію та натрію визначали за допомогою методу атомно-абсорбційної спектроскопії (прилад Thermo Electron M-Series).

Термічну поведінку синтезованого Na^+ -вмісного кальцій фосфату вивчали використовуючи синхронний ТГ/ДТА аналізатор Shimadzu DTG-60H. Зразок нагрівали на повітрі в платиновому тиглі зі швидкістю $10^\circ\text{C}/\text{хв}$ від кімнатної температури до 650°C . В якості стандартного зразка використано $\alpha\text{-Al}_2\text{O}_3$.

Лабораторна сушильна шафа SingleDISPLAY та муфельні піч SNOL-7.2/1100 з регулятором TermoPro-601 були використані для висушування та відпалювання зразків.

Результати та їх обговорення

Дослідження особливостей формування фаз в умовах співосадження з водних розчинів системи $\text{Ca}^{2+}-\text{NO}_3^--\text{X}$, (X – NaH_2PO_4 , Na_2HPO_4 , Na_3PO_4) в розрізі мольного співвідношення $\text{Ca}^{2+}/\text{PO}_4^{3-}=1,6$ здійснювали з використанням дигідро-, гідро- та ортофосфату натрію, що передбачало варіювання кількості катіонів натрію у вихідному розчині.

За даними порошкової рентгенографії встановлено формування монофазних кальцій фосфатів незалежно від типу вихідних компонентів, що характеризуються низьким ступенем кристалічності (уширені рефлекси на рентгенограмах (рис. 1)). Результати скануючої електронної мікроскопії підтверджують утворення фосфатів у формі частинок сферичної форми з розмірами у діапазоні 20–40 нм (рис. 1).

Дослідження елементного складу зразків виявило збільшення кількості співосаджених катіонів натрію по мірі зростання його вмісту у складі використаного фосфату $\text{NaH}_2\text{PO}_4-\text{Na}_2\text{HPO}_4-\text{Na}_3\text{PO}_4$ (таблиця).

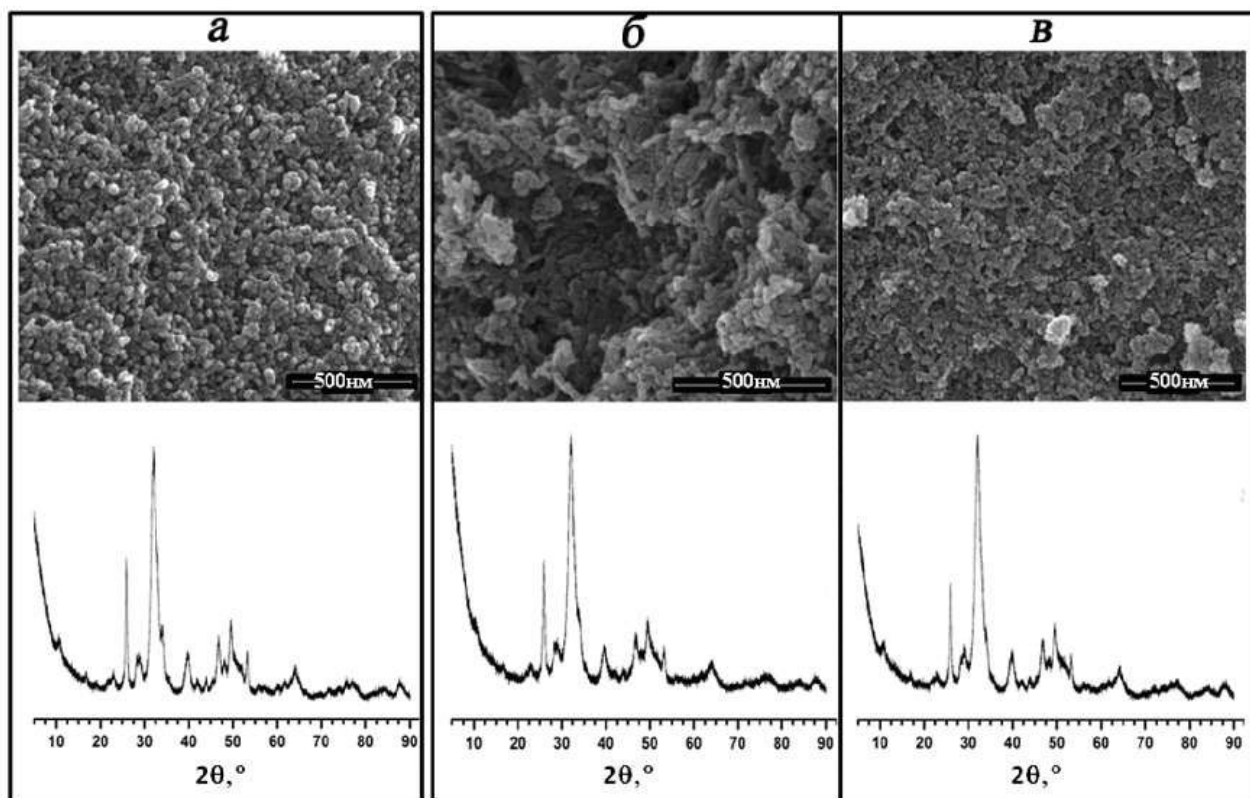
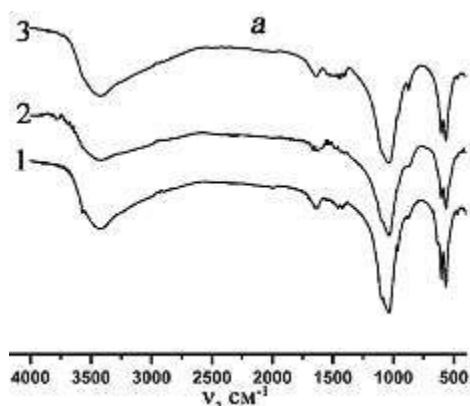


Рис. 1. Рентгенограми та фото скануючої електронної мікроскопії зразків, синтезованих у водних розчинах системи $\text{Ca}^{2+}\text{-NO}_3^-\text{-X}$, ($\text{X} - \text{NaH}_2\text{PO}_4$ (а), Na_2HPO_4 (б), Na_3PO_4 (в)), висушених при 100°C

Вміст кальцію та натрію в складі синтезованих зразків в залежності від форми використаного фосфату

Система	Ca, мас.%	Na, мас.%
$\text{Ca}^{2+}\text{-NO}_3^-\text{-NaH}_2\text{PO}_4$	38,6	0,32
$\text{Ca}^{2+}\text{-NO}_3^-\text{-Na}_2\text{HPO}_4$	38,5	0,41
$\text{Ca}^{2+}\text{-NO}_3^-\text{-Na}_3\text{PO}_4$	37,9	0,54

ІЧ-спектри синтезованих фосфатів для всіх зразків подібні за інтенсивністю та положенням



спостережуваних коливальних смуг (рис. 2,а). Інтенсивні моди в частотних діапазонах $560\text{--}600\text{ cm}^{-1}$ та $1000\text{--}1100\text{ cm}^{-1}$ належать симетричним та асиметричним коливанням (ν_4 , ν_1 та ν_3) фосфатного тетраедру. Широка смуга в діапазоні $3200\text{--}3600\text{ cm}^{-1}$ зумовлена коливанням сорбованої води, тоді як відповідні деформаційні коливання виявлено при 1600 cm^{-1} .

За даними термогравиметрії встановлено, що нагрівання зразків до 500°C супроводжуєть-

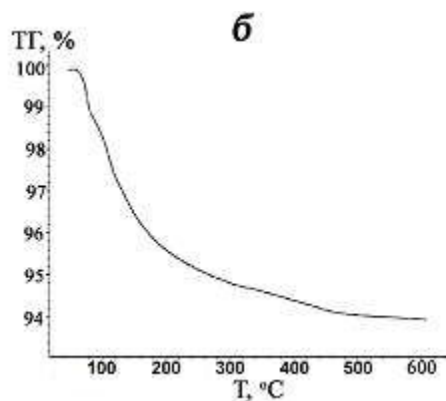


Рис. 2. ІЧ-спектри (а) зразків, синтезованих у водних розчинах системи $\text{Ca}^{2+}\text{-NO}_3^-\text{-X}$, ($\text{X} - \text{NaH}_2\text{PO}_4$ (1), Na_2HPO_4 (2), Na_3PO_4 (3)), висушених при 100°C , та термограма (б) зразку, синтезованого з Na_2HPO_4

ся втратою маси близько 6 мас.%, що зумовлено видаленням сорбованої води. Приклад термограми для зразка, синтезованого з системи $\text{Ca}^{2+}-\text{NO}_3^--\text{Na}_2\text{HPO}_4$ наведено на рис. 2,б.

В подальшому зразки нагрівали при температурі 600°C протягом 2 год та досліджували їх фазовий склад. Встановлено, що у всіх випадках одержано кальцій фосфати, що належать до тригональної сингонії, просторової групи R3c. Розраховані параметри комірок знаходяться в межах значень: (a, b)=10,43–10,44 Å і c=37,39–37,42 Å та є близькими до відповідних значень для $\beta\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ (a=10,4352 Å, c=37,4029 Å) [4].

Відмічено, що таке нагрівання приводить до збільшення розмірів частинок до 500 нм (рис. 3). Слід зазначити, що частинки кальцій фосфатів, що були синтезовані з використанням тризаміщеного ортофосфату натрію та містили у своєму складі близько 0,54 мас.% іонів натрію, характеризувалися вищою стійкістю щодо агрегації при їх нагріванні до температури 600°C (рис. 3,в). Це може вказувати на вплив складу заміщених кальцій фосфатів вітлокітового типу на їх гранулометричні характеристики, що є важливим при розробці матеріалів для ортопедії.

Таким чином, в результаті співосадження з водних розчинів системи $\text{Ca}^{2+}-\text{NO}_3^--\text{X}$, (X – NaNH_2PO_4 , Na_2HPO_4 , Na_3PO_4) в розрізі мольного співвідношення $\text{Ca}^{2+}/\text{PO}_4^{3-}=1,6$ синтезовано наночастинки кальцій фосфатів вітлокітового типу, що містять катіони натрію в кількості 0,3–0,6 мас.%.

В основі кристалічного каркасу $\beta\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ знаходиться аніонна підгратка $[\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_7]^-$, що побудована з PO_4 -тетраєдрів та двох типів CaO_8 -полієдрів, одного CaO_9 та CaO_6 , заряд якої компенсують атоми кальцію, що лише на 50% заповнюють «порожнинні» позиції ($d(\text{Ca}-\text{O})\geq 2,5$ Å) [4]. Встановлено, що заміщення атомів кальцію атомами лужних металів реалізується саме в «по-

рожнинній» позиції із заселенням вакансій за принципом: $\text{Ca}^{2+}\rightarrow 2\text{M}^+$ [10,11]. За таким же принципом відбувається формування фаз і в нашому випадку $\text{Ca}_{10,5-x}\text{Na}_{2x}(\text{PO}_4)_7$, де $x=0,1-0,3$.

З метою встановлення можливості реалізації більшого ступеня заміщення кальцію натрієм в умовах осадження з водного розчину було досліджено особливості формування фаз складу $\text{Ca}_{10,5-x}\text{Na}_{2x}(\text{PO}_4)_7$ з $x=0,1, 0,2, 0,3$ та $0,4$ з використанням натрій нітрату як джерела катіонів натрію та амоній гідрофосфату як джерела фосфат-аніону. При цьому було дещо змінено методику синтезу, а саме: після змішування розчинів, що містили стехіометричні кількості кальцію, натрію та фосфату, одержану гетерофазну систему упарювали, твердий залишок ретельно перетирали та відпалювали при температурі 600°C .

За даними порошкової рентгенографії встановлено формування суміші фаз, що містять кальцій ортофосфати апатитового (на основі $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{O}$: гексагональна сингонія, просторова група $\text{P6}_3/\text{m}$ – PDF2 #01-089-6495) та вітлокітового (на основі $\beta\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$: тригональна сингонія, просторова група R-3c – PDF2 #00-009-0169) структурних типів. Слід зазначити, що при збільшенні кількості натрію у вихідному розчині (розрахований вихідний склад $\text{Ca}_{10,1}\text{Na}_{0,8}(\text{PO}_4)_7$) зростає вміст фосфату вітлокітового типу (з 60 мас.% до 80 мас.%) у одержаній композиції фаз. Встановлені закономірності можуть бути корисними при ціленаправленому одержанні композитних матеріалів на основі кальцій фосфатів апатитового та вітлокітового структурних типів при одержанні матеріалів із необхідною резорбцією у біологічному середовищі. Приклади рентгенограм одержаних двофазних композитів вихідних складів $\text{Ca}_{10,5-x}\text{Na}_{2x}(\text{PO}_4)_7$, де $x=0,2$ та $0,4$, наведено на рис. 4.

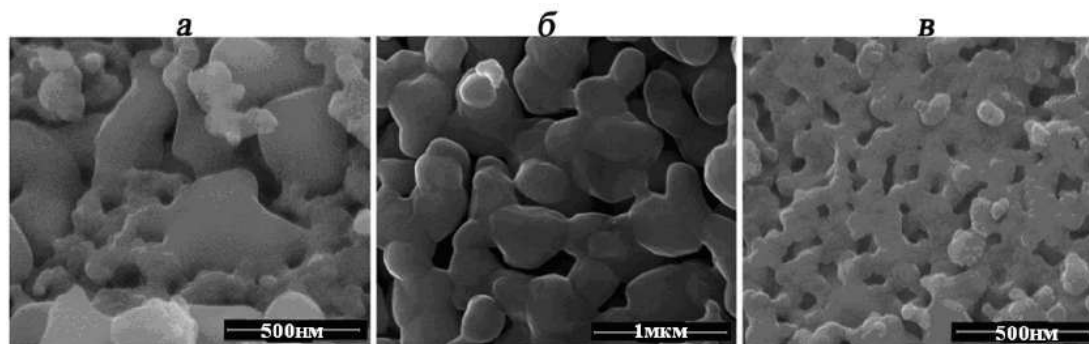


Рис. 3. Фото скануючої електронної мікроскопії зразків, синтезованих у водних розчинах системи $\text{Ca}^{2+}-\text{NO}_3^--\text{X}$, (X – NaNH_2PO_4 (а), Na_2HPO_4 (б), Na_3PO_4 (в)), відпалених при температурі 600°C

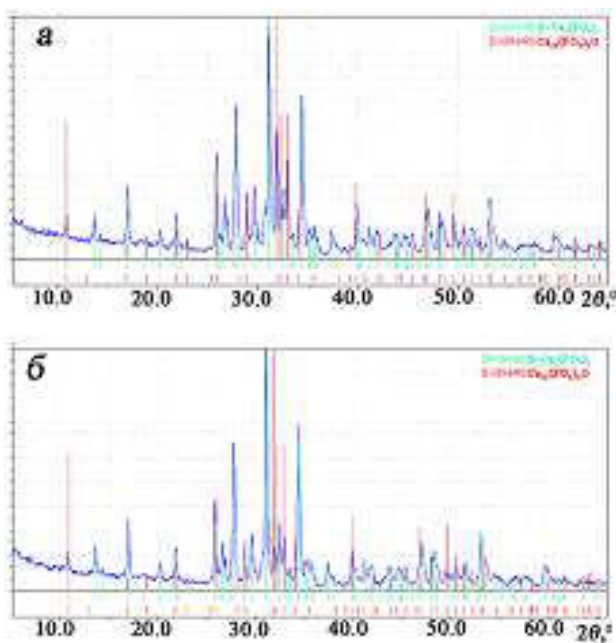


Рис. 4. Рентгенограми суміші ортофосфатів кальцію вітлокітового (PDF2 #00-009-0169) та апатитового (PDF2 # 01-089-6495) структурних типів, синтезованих з вихідних складів $\text{Ca}_{10,5-x}\text{Na}_{2x}(\text{PO}_4)_7$ з $x = 0,2$ (а) та $0,4$ (б)

Висновки

Закономірності фазоформування в системах $\text{Ca}^{2+}-\text{NO}_3^--\text{X}$ ($\text{X} - \text{NaH}_2\text{PO}_4, \text{Na}_2\text{HPO}_4, \text{Na}_3\text{PO}_4$) досліджено в умовах співосадження при мольному співвідношенні $\text{Ca}^{2+}/\text{PO}_4^{3-}=1,6$. Встановлено формування кальцій фосфатів вітлокітового структурного типу (тригональна сингонія, просторова група R-3c). За даними елементного аналізу синтезовані фосфати містять 0,3–0,6 мас.% іонів натрію. Встановлено, що використання натрій-збагаченого фосфату (Na_3PO_4) дозволяє одержувати кальцій фосфати вітлокітового типу з більшим ступенем заміщення кальцію катіонами натрію. Результати термогравіметричного аналізу показали, що синтезовані зразки містять до 6 мас.% сорбційної води, вилучення якої відбувається при нагріванні до 600°C , і, згідно з даними СЕМ супроводжується збільшенням розмірів частинок від 20–50 нм до 500 нм. З'ясовано, що внесення в систему натрій нітрату, як джерела катіонів натрію для формування заміщених кальцій фосфатів, сприяє утворенню сумішей фаз апатитового та вітлокітового структурних типів.

Знайдені умови формування натрієзаміщених кальцій фосфатів вітлокітового типу, у тому числі і композитних матеріалів на їх основі з фазою апатитового типу, в подальшому можуть

бути використані при розробці матеріалів складу наближеного до кісткової тканини та з контрольованою швидкістю резорбції для ортопедії.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. *Synthetic*, pure-phase beta-tricalcium phosphate ceramic granules (Cerasorb®) for bone regeneration in the reconstructive surgery of the jaws / Horch H.-H., Sader R., Pautke C., Neff A., Deppe H., Kolk A. // *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* – 2006. – Vol.35. – No. 8. – P.708-713.
2. *Reconstruction* of goat tibial defects using an injectable tricalcium phosphate/chitosan in combination with autologous platelet-rich plasma / Bi L., Cheng W., Fan H., Pei G. // *Biomaterials.* – 2010. – Vol.31. – P.3201-3211.
3. *Controlled* release of tetracycline from biodegradable β -tricalcium phosphate composites / Luginbuehl V., Ruffieux K., Hess C., Reichardt D., von Rechenberg B., Nuss K. // *J. Biomed. Mater. Res., Part B.* – 2010. – Vol.92. – P.341-352.
4. *Crystal* structure analysis of β -tricalcium phosphate $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ by neutron powder diffraction / Yashima M., Sakai A., Kamiyama T., Hoshikawa A. // *J. Solid State Chem.* – 2003. – Vol.175. – P.272-277.
5. *The crystal* structure of α - $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ / Mathew M., Schroeder L.W., Dickens B., Brown W.E. // *Acta Crystallogr., Sect. B: Struct. Crystallogr. Cryst. Chem.* – 1977. – Vol.33. – P.1325-1333.
6. Yubao L., Xingdong Z., de Groot K. Hydrolysis and phase transition of alpha-tricalcium phosphate // *Biomaterials.* – 1997. – Vol.18. – P.737-741.
7. *Biomimetic* whitlockite inorganic nanoparticles-mediated in situ remodeling and rapid bone regeneration / Kim H.D., Jang H.L., Ahn H.Y., Lee H.K., Park J., Lee E.S., Lee E.A., Jeong Y.H., Kim D.G., Nam K.T., Hwang N.S. // *Biomaterials.* – 2017. – Vol.112. – P.31-43.
8. *In vitro* and in vivo evaluation of whitlockite biocompatibility: comparative study with hydroxyapatite and β -tricalcium phosphate / Jang H.L., Zheng G.B., Park J., Kim H.D., Baek H.R., Lee H.K., Lee K., Han H.N., Lee C.K., Hwang N.S., Lee J.H., Nam K.T. // *Adv. Healthcare Mater.* – 2016. – Vol.5. – P.128-136.
9. *Porous* microspheres of magnesium whitlockite and amorphous calcium magnesium phosphate: microwave-assisted rapid synthesis using creatine phosphate, and application in drug delivery / Qi C., Zhu Y.J., Chen F., Wu J. // *J. Mater. Chem. B.* – 2015. – Vol.3. – P.7775-7786.
10. Sandstrom M.H., Bostrom D. $\text{Ca}_{10}\text{K}(\text{PO}_4)_7$ from single-crystal data. *Acta Crystallogr., Sect. E.* – 2006. – Vol.62. – P.253-255.
11. *Synthesis* and characterization of phosphates in molten systems $\text{Cs}_2\text{O}-\text{P}_2\text{O}_5-\text{CaO}-\text{M}^{\text{III}}_2\text{O}_3$ ($\text{M}^{\text{III}}-\text{Al, Fe, Cr}$) / Zatonysky I.V., Strutynska N.Yu., Baumer V.N., Slobodyanik N.S., Ogorodnyk I.V., Shishkin O.V. // *J. Solid State Chem.* – 2011. – Vol.184. – No. 3. – P.705-711.

Надійшла до редакції 30.01.2021

FORMATION OF MODIFIED WHITLOCKITE-RELATED CALCIUM PHOSPHATES UNDER CONDITIONS OF COPRECIPITATION FROM AQUEOUS SOLUTIONS

N.Yu. Strutynska^{a,*}, *M.S. Slobodyanik*^a, *Y.O. Titov*^a,
I.A. Kraievska^b, *L.O. Khmarska*^c

^a Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv, Ukraine

^b Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

^c Ukrainian State University of Chemical Technology, Dnipro, Ukraine

* e-mail: Strutynska_N@bigmir.net

The features of phase formation during wet coprecipitation from aqueous system $\text{Ca}^{2+}-\text{NO}_3^--\text{X}$ ($\text{X} = \text{NaH}_2\text{PO}_4, \text{Na}_2\text{HPO}_4, \text{Na}_3\text{PO}_4$) at the molar ratio $\text{Ca}^{2+}/\text{PO}_4^{3-}=1.6$ and room temperature have been investigated. It was found formation of whitlockite-related calcium phosphates (trigonal system, space group $R-3c$). The results of elemental analysis indicated the chemical modification of calcium phosphates by sodium cations (samples contained 0.3–0.6 wt.% Na^+). According to the results of thermogravimetry, the synthesized samples contained up to 6 wt.% of sorption water. Heating of samples to the temperature of 600°C is accompanied by water removal and an increase in particle size from 20–50 nm to 500 nm. It was shown that the use of sodium nitrate as a source of sodium cations in the formation of sodium-containing calcium phosphates allows obtaining compositions of whitlockite- and apatite-related phases. The mass ratio of phases can be adjusted by changing the content of sodium cations in the initial solution. The synthesized samples were characterized by X-ray powder diffraction, thermogravimetry, scanning electron microscopy and FTIR spectroscopy methods. Optimized conditions for preparation of whitlockite-related sodium-containing calcium phosphates as well as composites based on them with apatite-related phase can be further used in the development of materials with the required resorption rate for orthopedics.

Keywords: calcium phosphate; whitlockite; precipitation; scanning electron microscopy; Fourier transform infrared spectroscopy.

REFERENCES

1. Horch HH, Sader R, Pautke C, Neff A, Deppe H, Kolk A. Synthetic, pure-phase beta-tricalcium phosphate ceramic granules (Cerasorb®) for bone regeneration in the reconstructive surgery of the jaws. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2006; 35: 708-713. doi: 10.1016/j.ijom.2006.03.017.
2. Bi L, Cheng W., Fan H, Pei G. Reconstruction of goat tibial defects using an injectable tricalcium phosphate/chitosan in combination with autologous platelet-rich plasma. *Biomaterials.* 2010; 31: 3201-3211. doi: 10.1016/j.biomaterials.2010.01.038.
3. Luginbuehl V, Ruffieux K, Hess C, Reichardt D, von Rechenberg B, Nuss K. Controlled release of tetracycline from biodegradable β -tricalcium phosphate composites. *J Biomed Mater Res Part B Appl Biomater.* 2010; 92: 341-352. doi: 10.1002/jbm.b.31520.
4. Yashima M, Sakai A, Kamiyama T, Hoshikawa A. Crystal structure analysis of β -tricalcium phosphate $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ by neutron powder diffraction. *J Solid State Chem.* 2003; 175: 272-277. doi: 10.1016/S0022-4596(03)00279-2.
5. Mathew M, Schroeder LW, Dickens B, Brown WE. The crystal structure of α - $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$. *Acta Cryst B.* 1977; 33: 1325-1333. doi: 10.1107/S0567740877006037.
6. Yubao L, Xingdong Z, de Groot K. Hydrolysis and phase transition of alpha-tricalcium phosphate. *Biomaterials.* 1997; 18: 737-741. doi: 10.1016/S0142-9612(96)00203-7.
7. Kim HD, Jang HL, Ahn HY, Lee HK, Park J, Lee ES, et al. Biomimetic whitlockite inorganic nanoparticles-mediated in situ remodeling and rapid bone regeneration. *Biomaterials.* 2017; 112: 31-43. doi: 10.1016/j.biomaterials.2016.10.009.
8. Jang HL, Zheng GB, Park J, Kim HD, Baek HR, Lee HK, et al. In vitro and in vivo evaluation of whitlockite biocompatibility: comparative study with hydroxyapatite and β -tricalcium phosphate. *Adv. Healthcare Mater.* 2016; 5: 128-136. doi: 10.1002/adhm.201400824.
9. Qi C, Zhu YJ, Chen F, Wu J. Porous microspheres of magnesium whitlockite and amorphous calcium magnesium phosphate: microwave-assisted rapid synthesis using creatine phosphate, and application in drug delivery. *J Mater Chem B.* 2015; 3: 7775-7786. doi: 10.1039/C5TB01106J.
10. Sandstrom MH, Bostrom D. $\text{Ca}_{10}\text{K}(\text{PO}_4)_7$ from single-crystal data. *Acta Cryst E.* 2006; 62: 253-255. doi: 10.1107/S1600536806047003.
11. Zatovsky IV, Strutynska NYu, Baumer VN, Slobodyanik NS, Ogorodnyk IV, Shishkin OV. Synthesis and characterization of phosphates in molten systems $\text{Cs}_2\text{O}-\text{P}_2\text{O}_5-\text{CaO}-\text{M}^{\text{III}}_2\text{O}_3$ ($\text{M}^{\text{III}}=\text{Al, Fe, Cr}$). *J Solid State Chem.* 2011; 184: 705-711. doi: 10.1016/j.jssc.2011.01.042.