

УДК 548.3

ФОРМИРОВАНИЕ МИКРОСТРУКТУРЫ И СВОЙСТВА КОСТНОГО ЦЕМЕНТА НА ОСНОВЕ α -ТРИКАЛЬЦИЙФОСФАТА

© 2017 г. И. В. Фадеева^{1,*}, Я. Ю. Филиппов², А. С. Фомин¹, Н. В. Петракова¹,
А. В. Кнотьюко², А. П. Рыжов¹, В. И. Путляев², С. М. Баринов¹

¹Институт металлургии и материаловедения им. А.А. Байкова Российской академии наук, Россия,
119334, Москва, Ленинский пр., 49

²Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Россия,
119991, Москва, Ленинские горы, 1

*e-mail: fadeeva_inna@mail.ru

Поступила в редакцию 22.09.2016 г.

Рассмотрены физико-химические свойства и микроструктура брушитовых кальцийфосфатных цементов, обладающих прочностью, приемлемой для применения в хирургии (15–20 МПа), и оптимальной кислотностью (рН 6.5–7.5) растворов, контактирующих с ними. Микроструктура цемента после выдерживания в физиологическом растворе претерпевает существенные изменения по сравнению с цементом до погружения в раствор: происходит трансформация наиболее растворимых компонентов в пластинчатые кристаллы гидроксиапатита.

Ключевые слова: брушитовые кальцийфосфатные цементы, поведение в модельных средах, микроструктура, прочность при сжатии

DOI: 10.7868/S0002337X17030046

ВВЕДЕНИЕ

Хирургические вмешательства в онкологии, травматологии и ортопедии часто приводят к возникновению обширных дефектов костных тканей. Для их лечения используют кальцийфосфатные материалы, которые биосовместимы и обладают остеокондуктивностью. Керамика из фосфатов кальция применяется в медицине в течение нескольких десятилетий [1], однако главными ее недостатками являются низкая скорость биорезорбции по сравнению со скоростью формирования новой костной ткани, а также невозможность заполнения дефектов сложной формы.

Кальцийфосфатные цементы (**КФЦ**) лишены недостатков, присущих керамическим материалам, они просты в использовании при оперативном вмешательстве, позволяют заполнить пространство дефекта любой конфигурации, являются остеокондуктивными материалами, т.е. способны поддерживать рост клеток костной ткани при ее прорастании вглубь материала. Важным положительным свойством **КФЦ** является отсутствие экзотермических эффектов при их схватывании, приводящих к ожогам и некрозу окружающих тканей, что случается при использовании полимерных цементов на основе полиакрилатов. Цементы, основной фазой которых является брушит, или дикальцийфосфатдигидрат (**ДКФД**, $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$),

брушитовые **КФЦ** имеют неоспоримое преимущество перед другими синтетическими биоматериалами, предназначенными для реконструкции костных дефектов: скорость их биорезорбции сравнима со скоростью образования новой костной ткани [2]. Однако повышенная кислотность вследствие неполноты реакции образования брушита и остатка кислотного компонента исходной смеси в месте имплантации **КФЦ**, сказывающаяся на их цито- и биосовместимости, а также низкая механическая прочность ограничивают широкое клиническое использование брушитовых **КФЦ**.

Определенный интерес представляет выбор в качестве исходного твердофазного компонента α - $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ (α -ТКФ) [2]. Он интересен по двум причинам.

1. Будучи взятым в избытке в смысле стехиометрии основной реакции, протекающей в цементной смеси и приводящей к образованию **ДКФД**, непрореагировавший α -ТКФ останется в цементном камне. Поскольку α -ТКФ сравнительно хорошо растворим, при его растворении в процессе резорбции цемента происходит гидролиз ортофосфатного аниона: $\text{PO}_4^{3-} + \text{H}_2\text{O} \leftrightarrow \text{HPO}_4^{2-} + \text{OH}^-$. Это компенсирует понижение рН, сопровождающее резорбцию однофазного брушитного **КФЦ**.

2) Наличие в цементном камне частиц непрореагировавшего α -ТКФ может оказаться полез-

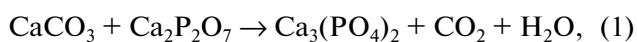
ным для упрочнения материала. Механизмы торможения образования трещины могут включать переориентацию и ветвление трещины, перекрытие ее берегов инородной частицей, характерные для дисперсного упрочнения, а также диссипацию энергии растущей трещины за счет микрорастрескивания в ограниченном объеме. Последнее интересно в связи с тем, что частицы α -ТКФ исходно содержат большое количество микротрещин.

Компенсация кислотного pH брушитового КФЦ может быть выполнена и за счет создания композитного цемента, содержащего частицы более щелочного, чем брушит, фосфата кальция с $Ca/P > 1.5$, например, гидроксиапатита $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$ (ГА). Представляется перспективным введение в состав цементного камня с аналогичной мотивацией (повышение уровня pH и торможение трещин) керамических гранул карбонатгидроксиапатита (КГА), состав которого идентичен костному минералу, а его резорбируемость — хорошо известный факт.

Цель работы — разработка физико-химических основ дизайна состава и микроструктуры брушитовых КФЦ с прочностью, приемлемой для применения в хирургии (15–20 МПа), и оптимальной кислотностью (pH 6.5–7.5) растворов, контактирующих с ними. Основную задачу можно сформулировать как анализ влияния состава КФЦ и его микроструктуры на прочностные характеристики и поведение в растворах.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

α -ТКФ получали по методике [3] обжигом шихты из карбоната кальция и пирофосфата кальция, взятых в стехиометрических соотношениях, согласно реакции:

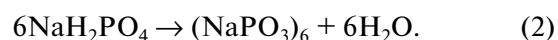


в некоторых случаях для стабилизации высокотемпературной фазы α -ТКФ в шихту добавляли не более 0.1 мас. % SiO_2 .

Спекание проводили в камерной печи при 1400°C в течение 2 ч. Полученный материал измельчали корундовыми шарами в планетарной мельнице в среде бутанола, соотношение материал : шары составляло 1 : 10. После высушивания порошок просеивали через капроновые сита с диаметрами ячейки 400 и 200 мкм.

Поскольку растворимость α -ТКФ (особенно в кислых растворах) достаточно велика, время схватывания брушитовых КФЦ на основе такого фосфата не превышает 2 мин, что неудовлетворительно с практической точки зрения. В работе [4] в качестве модификатора цементной пасты, замедляющего его схватывания, предложен гексаметафосфат натрия, который позволял замедлить процесс схватывания брушитового КФЦ на осно-

ве β -ТКФ до 30 мин. Гексаметафосфат натрия использован как замедлитель схватывания КФЦ и в данной работе. Однако следует принимать во внимание, что коммерческий реактив гексаметафосфат натрия, получаемый плавлением дигидрофосфата натрия, в зависимости от режима охлаждения плава можно отнести к соли Грэма (стекловидная масса, полученная при быстром охлаждении) и соли Курроля (волокнистая масса, полученная при медленном охлаждении). В любом случае гексаметафосфат натрия представляет собой смесь длинноцепочечных полифосфатов с примесью трех- и четырехзвенных кольцевых метафосфатов [5]. В данной работе режим получения гексаметафосфата натрия более соответствовал соли Курроля с большой долей длинноцепочечных полифосфатов и состоял в дегидратации дигидрофосфата натрия в муфельной печи при 600°C в течение 2 ч и естественном охлаждении с печью, что формально можно записать как



КГА синтезировали, как описано в [6]. Керамику спекали в муфельной печи из предварительно спрессованной шихты [7] при температуре 900°C. Керамические гранулы КГА с содержанием карбонатных групп 6 мас. % получали дроблением плотноспеченной керамики КГА с последующим отбором фракции 400–600 мкм.

Цементный порошок получали смешиванием 10 г порошка α -ТКФ, 1 г гексаметафосфата натрия, 1 г гранул КГА, смешивание проводили корундовыми шарами в среде бутанола при соотношении материал : шары 1 : 4. В качестве затворяющей жидкости использовали 30%-ный водный раствор однозамещенного фосфата магния. Цемент получали смешиванием цементного порошка, затворяющей жидкости и глицерина. Экспериментально определенное водоцементное соотношение цементный порошок: затворяющая жидкость составило 4 : 3 по массе и выбрано из соображений удобоукладываемости цементной пасты в форму и результатов прочностных испытаний [2]. Для улучшения пластичности и формемости цементной пасты при замешивании цемента вводили до 5 мас. % глицерина. Образцы цемента формовали в виде цилиндров диаметром 8 мм и высотой 16 мм в тefлоновой форме; pH контролировали с помощью pH-метра Эксперт-001 (Россия). Время схватывания определяли при помощи прибора Вика, согласно стандарту ISO 1566.

Рентгенофазовый анализ (РФА) цементных образцов проводили с помощью дифрактометра с вращающимся анодом Rigaku D/MAX-2500 (Япония) в режиме на отражение с использованием CuK_α -излучения; съемку производили через 2 ч после затворения цемента.

Микроструктуру затвердевшего цемента изучали с помощью сканирующего электронного

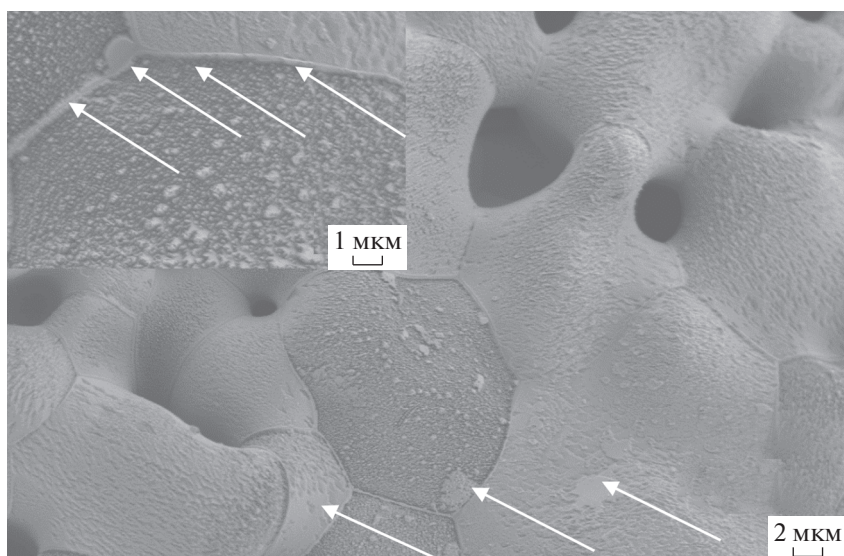


Рис. 1. Микрофотография спекшегося порошка α -ТКФ, испытавшего частичное превращение в β -ТКФ при медленном охлаждении с 1400°C ; травление кипящей водой (стрелки указывают на плохо растворимый слой β -ТКФ на поверхности зерен α -ТКФ).

микроскопа Tescan Vega II (Чехия) в режиме вторичных электронов при ускоряющем напряжении 20 кВ; предварительно образцы были напылены золотом. Микроструктуру исходных порошков ТКФ исследовали с помощью растрового электронного микроскопа Leo Supra 50VP (Carl Zeiss, Германия; автоэмиссионный источник); съемку осуществляли в режиме низкого вакуума при ускоряющем напряжении 20 кВ (детектор вторичных электронов VPSE) и при напряжениях 3–20 кВ (детектор SE2).

В качестве модельной среды при исследовании растворимости цемента использовали 0.9%-ный водный раствор хлорида натрия, содержащий в качестве буфера (трис-гидроксиэтил)аминометан. О растворимости цемента судили по изменению концентрации ионов кальция в растворе, которую определяли с помощью ионселективного электрода для определения ионов кальция (Элит-041 Эконикс экспресс).

Прочность образцов цемента при сжатии определяли при помощи электромеханической испытательной машины Р-05, снабженной многоканальной измерительной системой Spider (Германия) со скоростью деформации 1 мм/мин; для получения статистически достоверных результатов образец каждого типа испытывался 5 раз.

Моделирование ионных равновесий в растворах, соответствующих по своему ионному составу исследуемому КФЦ, проводили с использованием программного комплекса Medusa/Hydra [8] при 25°C .

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Примесь β -ТКФ в составе цементного порошка приводит к снижению прочности [9], поэтому важно получить α -ТКФ без примеси β -ТКФ. В результате изучения фазового состава порошка установлено, что для полного превращения в α -ТКФ большое значение имеет время выдерживания β -ТКФ при заданной температуре (более 1200°C): не менее 0.5 ч при 1400°C . Также большое значение имеет скорость охлаждения от температуры синтеза α -ТКФ. Эта скорость была оценена как $5^{\circ}\text{C}/\text{мин}$ в результате изотермических экспериментов с РФА-контролем фазового состава, а также в политермических условиях с дилатометрической регистрацией превращения α/β -ТКФ. Нами установлены условия получения однофазного порошка α -ТКФ для изготовления твердой фазы цемента. Превращение $\beta \rightarrow \alpha$ начинается на границах зерен и легко диагностируется по различной растворимости (травимости в воде и кислотных травителях) фаз α - и β -ТКФ (рис. 1). Таким образом, примесь β -ТКФ на поверхности замедляет растворение фосфата в жидкости затворения и снижает гидравлическую активность цемента.

Для стабилизации фазы α -ТКФ во время синтеза вводили небольшое количество (не более 0.1 мас. %) силикат-ионов [10]. В результате легирования и охлаждения с достаточной скоростью получен порошок α -ТКФ без примесей β -ТКФ.

При затворении твердой фазы цемента, содержащей α -ТКФ, раствором $\text{Mg}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$ протекает основная реакция, главным результатом которой является образование фазы ДКФД. Ее можно представить уравнением:

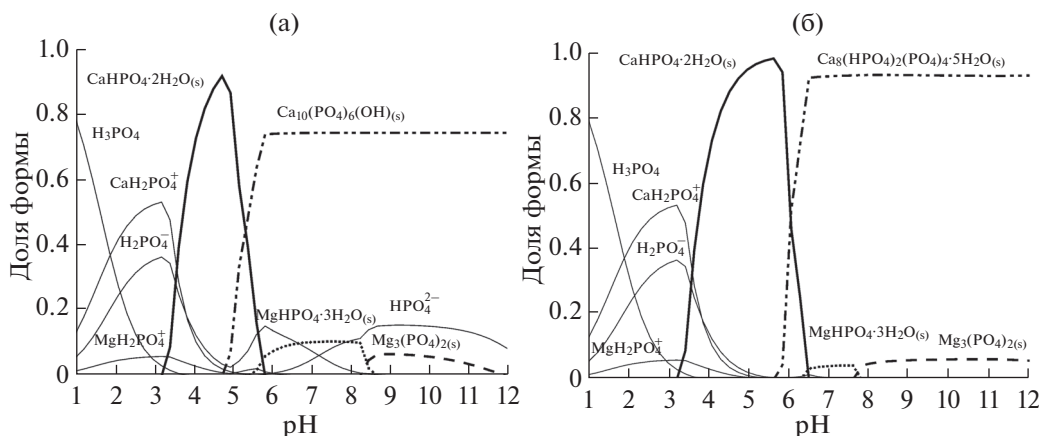
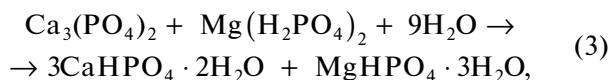
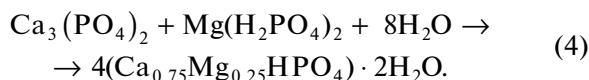


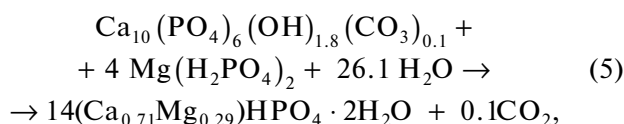
Рис. 2. Доли некоторых растворимых комплексов и твердых фаз в системе $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2\text{-Mg}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2\text{-H}_2\text{O}$ при 25°C , содержащей $[\text{Ca}^{2+}] = 0.1 \text{ M}$, $[\text{PO}_4^{3-}] = 0.08 \text{ M}$, $[\text{Mg}^{2+}] = 0.01 \text{ M}$, при различных значениях pH: а – термодинамический контроль, допускается осаждение ГА ($\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$), б – кинетический контроль, разрешено осаждение $\text{Ca}_4\text{H}(\text{PO}_4)_3$, но не ГА.



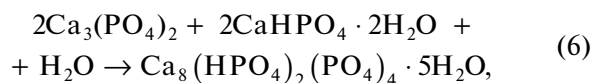
если считать, что гидрофосфат магния образует термодинамически стабильную фазу ньюберита $\text{MgHPO}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, неизоморфного брушиту (ДКФД). Поскольку кристаллизация ньюберита происходит медленно, через образование промежуточных кристаллогидратов с иным, чем у ньюберита количеством воды, например, моноклинного фосфоресслерита $\text{MgHPO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (PDF-2 #46-1267), который структурно близок ДКФД, то вариантом записи основной реакции может быть реакция с единственным продуктом – брушитным твердым раствором:



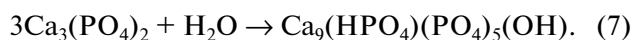
Реакции (3), (4) указывают на эквимольное взаимодействие ТКФ и дигидрофосфата магния, в то время как в составе цементной пасты мольное соотношение $\alpha\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2 : \text{Mg}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$ равно 3 : 1. С учетом того, что дигидрофосфат магния частично расходуется на реакцию с гранулами КГА



в цементной пасте остается непрореагировавшим не менее 2/3 от исходного количества $\alpha\text{-ТКФ}$. Его дальнейшая эволюция зависит от значения pH. В слабых растворах ($6 < \text{pH} < 7$) возможно образование октакальциевого фосфата:



в щелочных ($\text{pH} > 7$) будет образовываться нестехиометрический ГА, например, с отношением $\text{Ca/P} = 1.5$:



Для понимания процессов, происходящих в системе $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2\text{-Mg}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2\text{-H}_2\text{O}$ при различных pH, проведено термодинамическое моделирование ионных равновесий в растворах, содержащих $[\text{Ca}^{2+}] = 0.1 \text{ M}$, $[\text{PO}_4^{3-}] = 0.08 \text{ M}$, $[\text{Mg}^{2+}] = 0.01 \text{ M}$, т.е. в пропорциях, соответствующих таковым для цементной пасты. Рассмотрены две ситуации: а) допускалось осаждение всех возможных твердых фаз, в том числе ГА, т.е. ситуация полного термодинамического контроля, б) фазу ГА исключали из анализа ионных равновесий, что соответствует кинетическому контролю, по крайней мере для диапазона pH 5.5–7, где обычно экспериментально наблюдают первоначальное осаждение октакальциевого фосфата, несмотря на термодинамическую устойчивость в этих условиях ГА (рис. 2).

Расчеты предсказывают, что при превышении pH значения 6 в рассматриваемой гетерогенной системе должна появляться более основная, чем ДКФД твердая фаза (октакальциевого фосфата или в термодинамическом пределе – ГА) за счет взаимодействия ДКФД с раствором. Естественно, что в реальной цементной пасте с малым содержанием воды все рассматриваемые процессы перекристаллизации будут протекать достаточно медленно. Следует отметить, что выделение магнийсодержащей твердой фазы требует около ней-

тральных или слабощелочных значений pH. Кинетика изменения pH в процессе затворения представлена на рис. 3. Заметен быстрый рост pH до значений 6.7–6.8 вследствие потребления кислого дигидрофосфата магния на основную реакцию (3), (4) и растворение КГА (6). Дальнейший медленный рост pH до нейтральных и слабощелочных значений может быть связан с образованием более основных, чем ДКФД фосфатов: октакальциевый фосфат или ГА. Таким образом, разрабатываемые цементы имеют нейтральную реакцию (pH, близкий к 7), что крайне важно для их практически использования в медицине. Также важным аспектом регулирования кислотности цемента было введение в состав цементной пасты керамических гранул из КГА в количестве 10 мас. %, взаимодействующих с кислым раствором по реакции (5).

Время схватывания КФЦ, получаемого из чистого α -ТКФ при 20°C – менее 1 мин, что неприемлемо для их использования в медицине. Увеличение температуры цементной смеси в процессе затворения цемента до 40°C за счет экзотермического характера основной реакции приводит к дальнейшему уменьшению времени схватывания. Для замедления схватывания цемента в состав цементного порошка вводили дополнительно 5 мас. % полифосфата натрия, механизм действия которого связан, по-видимому, с блокировкой поверхности фосфатов за счет адсорбции полианиона, что замедляет и растворение α -ТКФ, и рост кристаллов ДКФД [4, 11]. Для оптимизации кислотности КФЦ в состав цементного порошка дополнительно вводили плотные керамические гранулы КГА. Введение керамических гранул КГА уменьшает время схватывания, вероятно, за счет локального изменения pH вблизи гранул, содержащих на поверхности карбонат-ионы. При введении 5 мас. % полифосфата натрия время схватывания цемента, не содержащего гранул КГА, увеличивается до 10 мин. Экспериментально выявлено оптимальное количество вводимых в цемент гранул КГА – 10 мас. % [12, 13]. Время схватывания цемента, содержащего гранулы КГА, 6–7 мин, pH через 5 мин после затворения – 6.9–7.0.

Согласно данным РФА, в составе затвердевшего цемента определяется α -ТКФ и фазы со структурой ГА. Происхождение последней может быть двойко: во-первых, это остатки КГА-гранул, во-вторых, ГА может образовываться в цементном камне вследствие реакции ДКФД с остатками раствора затворения при pH > 6 (рис. 3а) или вследствие гидролиза непрореагировавшего остатка α -ТКФ. Керамические частицы неправильной формы с размерами 5–10 мкм, вероятно, α -ТКФ, обнаруживаются при изучении микроструктуры цемента (рис. 4а). Несмотря на относительно большое содержание магния в цементе (около 10–12 мас. %), фаз, содержащих Mg, в ис-

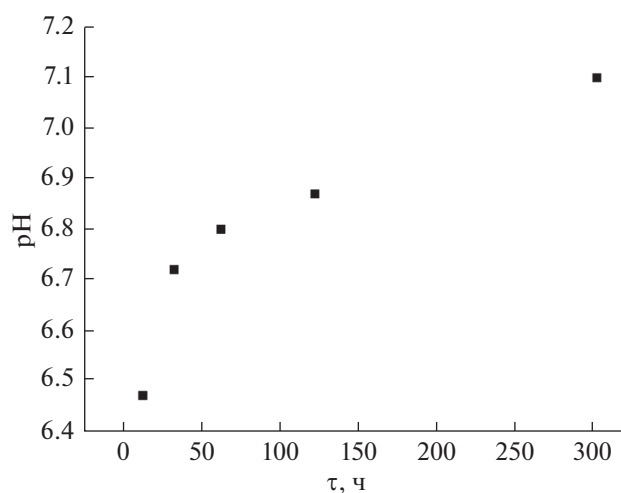


Рис. 3. Изменение кислотности цемента в процессе схватывания.

следованных методом РФА образцах обнаружить не удалось, что предполагает схему (4) в качестве уравнения основной химической реакции в цементной пасте. ГА-содержащая фаза может быть соотнесена со сплошной, плохо закристаллизованной массой, обнаруживаемой в микроструктуре образцов, твердеющих в течение недели и более (рис. 4в, 4г). Структура образцов в процессе набора прочности изменяется от неоднородной, с включениями различных компонентов, в первые часы после смешивания цемента (рис. 4а) до более однородной с включениями керамических гранул через сутки после затворения цемента (рис. 4б). Форма кристаллов типична для ДКФД: кристаллы имеют неправильную пластинчатую форму, длина пластин 2 мкм, ширина 0.5 мкм. С увеличением времени, прошедшего после смешивания цементов, их структура становится более однородной, через 3 сут наблюдаются мелкие характерные кристаллы ДКФД, размер которых увеличивается к 7 сут, появляются монолитные участки, объединенные плохо закристаллизованной составляющей (рис. 4в, 4г).

Прочность цемента в течение первых 5-и дней находится в пределах 5–8 МПа, что является типичным значением для брушитового КФЦ (рис. 5). Из ранее опубликованных работ [14] известно, что прочность брушитовых цементов обычно не превышает 10 МПа. Низкие значения прочности брушитовых КФЦ связывают с малым количеством фазовых контактов между достаточно крупными пластинчатыми частицами ДКФД. Кроме того, с чисто кристаллографической точки зрения, энергия химической связи в контакте двух низкосимметричных кристаллов ДКФД/ДКФД достаточно мала (по сравнению, например, с энергией контакта ГА/ГА) [4]. Дальнейшее упрочнение цемента связано с развитием более плотных, слабо за-

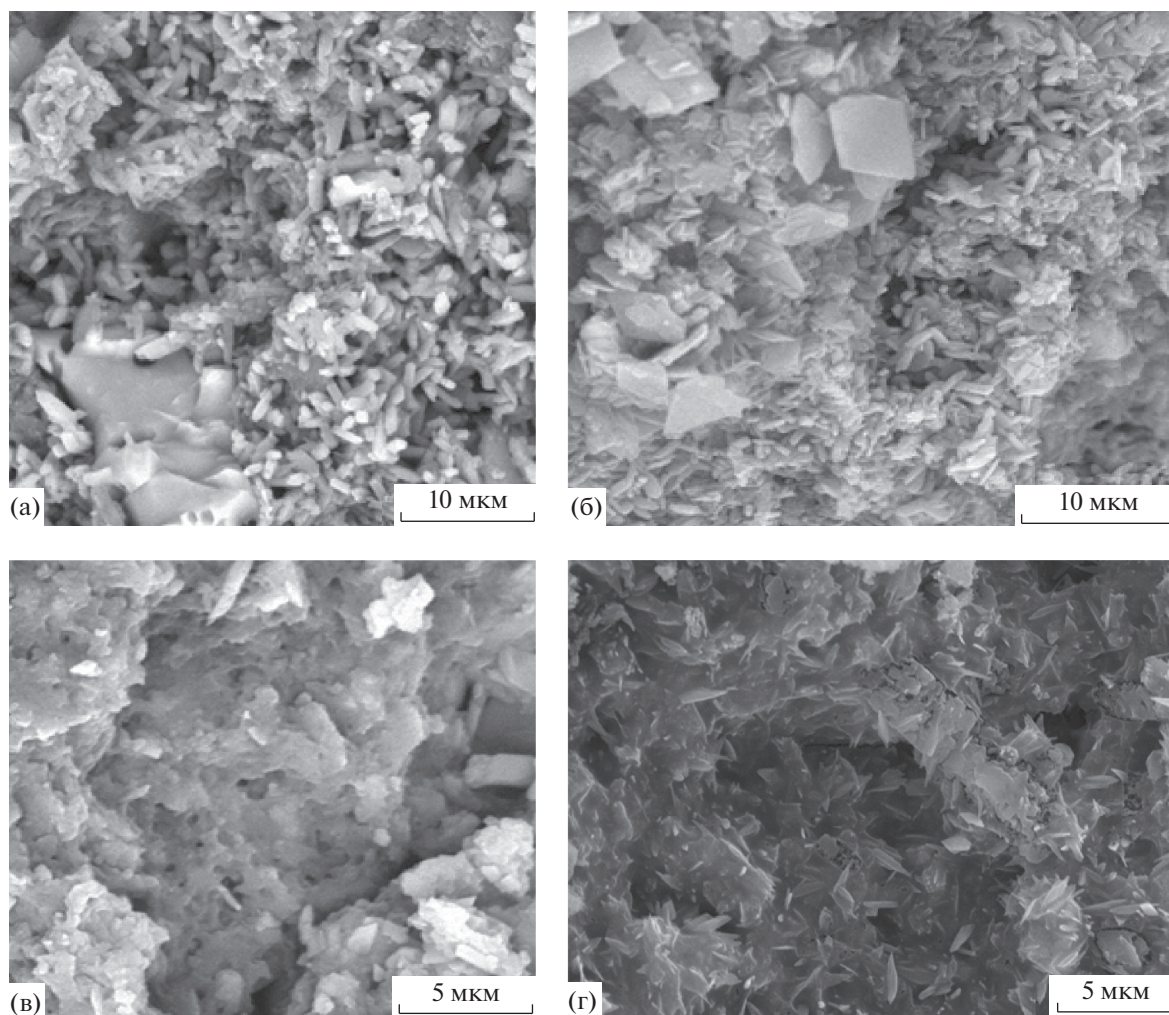


Рис. 4. Микроструктура цементных образцов: а – через сутки, б – через 3, в – через 7, г – через 14 сут после затворения цемента.

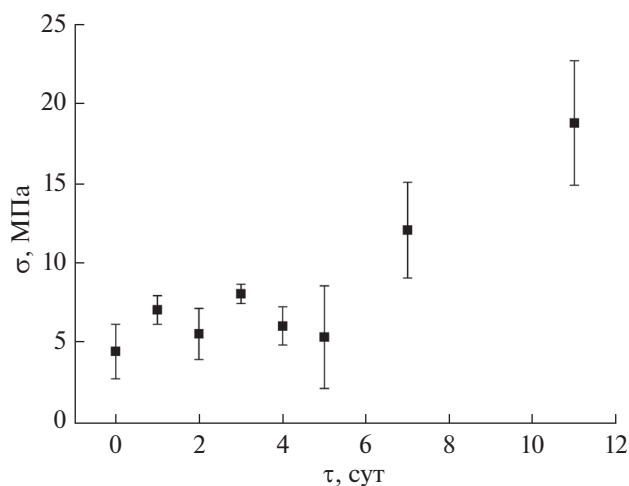


Рис. 5. Изменение прочности при сжатии в зависимости от времени, прошедшего с момента затворения цемента.

кристаллизованных областей в цементном камне (рис. 4б, 4в). Можно предположить, что образование таких областей связано с дальнейшим повышением рН и, следовательно, с формированием нанокристаллов ГА через кристаллизацию аморфного фосфата кальция (следует отметить, что присутствие ионов Mg^{2+} замедляет этот процесс и уменьшает размер кристаллов ГА), образующих более плотную микроструктуру с более прочными фазовыми контактами ГА/ГА (рис. 4в).

Таким образом, достигнутые высокие значения прочности при сжатии (17–20 МПа) имеют следующие причины: 1 – присутствие в цементе керамических частиц α -ТКФ, которые выполняют роль армирующей добавки, кроме того, вследствие наличия радиальных трещин в таких частицах, магистральная трещина, которая дошла до частицы α -ТКФ, вызывает ее микрорастрескивание, происходит диссипация энергии трещины, и дальнейшее ее распространение останавливается;

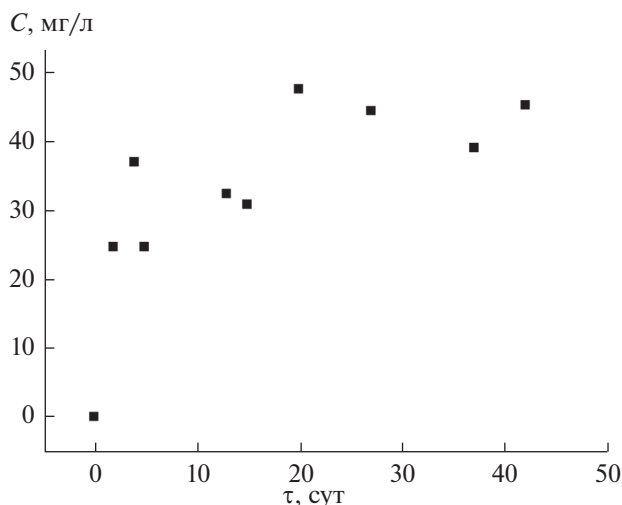


Рис. 6. Зависимость концентрации кальция в растворе от времени выдержки цемента в физиологическом растворе.

2 — превращение части ДКФД в ГА по мере увеличения pH при отвердевании КФЦ дает плотную нанокристаллическую массу со множеством прочных фазовых контактов типа ГА/ГА.

Растворимость цементов исследовали в физиологическом растворе при pH 7.4, критерием растворимости служило изменение концентрации ионов кальция в растворе. При взаимодействии цемента с окружающим раствором происходят два процесса: физическое растворение ДКФД и остатков α-ТКФ, приводящее к повышению $[Ca^{2+}]$, и химическая реакция, приводящая к образованию октакальциевого фосфата и/или ГА, сопровождающаяся снижением $[Ca^{2+}]$. Время установления динамического равновесия в физиологическом растворе при pH 7.4 составляет

не менее 40 сут (рис. 6). Это позволяет утверждать, что в рамках данного временного интервала процессы растворения преобладают над осаждением ГА (октакальциевого фосфата), что, несомненно, свидетельствует в пользу хороших резорбционных свойств разработанного КФЦ.

Микроструктура цемента после выдерживания в физиологическом растворе претерпевает существенные изменения по сравнению с цементом до погружения в раствор: происходит трансформация наиболее растворимых компонентов, в частности, ДКФД и плохо закристаллизованной составляющей в пластинчатые кристаллы ГА (рис. 7).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработанный брушитовый цемент на основе α-трикальцийфосфата обладает достаточно высокими значениями прочности при сжатии (до 20 МПа) и значениями pH контактирующих с ним растворов (не менее 7). Это позволяет рекомендовать данный цемент для дальнейших медико-биологических испытаний. Цемент представляет собой трехфазный композит ДКФД/α-ТКФ/ГА. Присутствие в составе брушитового цемента фаз α-ТКФ и ГА дает возможность повысить прочностные характеристики цементного камня и одновременно сдвинуть pH равновесного с ним раствора в нейтральную или слабощелочную область. Такой подход перспективен для создания прочных брушитовых КФЦ, характеризующихся кислой, негативно воздействующей на биологическое микроокружение реакцией при их схватывании.

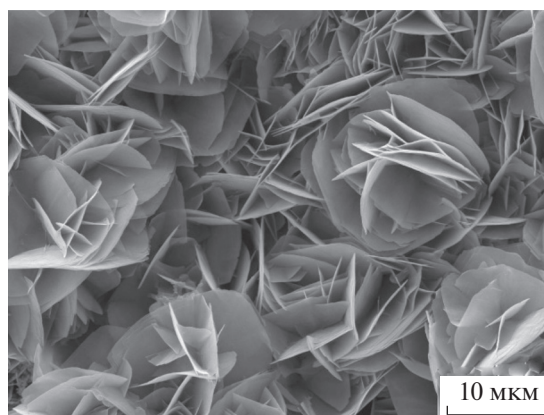
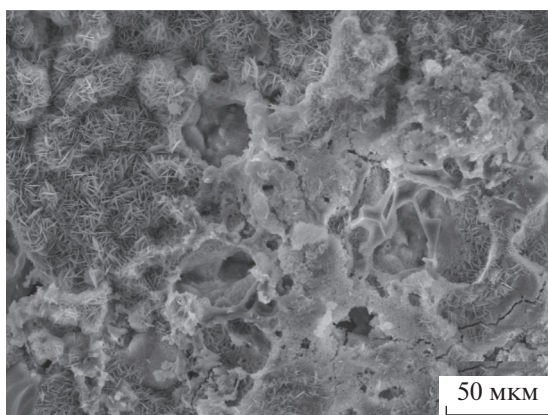


Рис. 7. Микроструктура цемента после выдерживания в физиологическом растворе в течение 30 сут при разных увеличениях.

БЛАГОДАРНОСТЬ

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ, грант № 15-29-04871-офи_м, вопросы синтеза ТКФ частично разрабатывались в рамках гранта РФФИ № 15-03-09387-а.

При выполнении работы использовано оборудование, приобретенное за счет средств Программы развития Московского университета.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Баинов С.М.* Керамические и композиционные материалы на основе фосфатов кальция для медицины // *Успехи химии*. 2010. Т. 79. С. 15–32.
2. *Komlev V.S., Fadeeva I.V., Rau J.V., Gurin A.N., Gurin N.A., Barinov S.M.* Phase Development during Setting and Hardening of a Bone Cement Based on α -Tricalcium- and Octacalcium Phosphates // *J. Biomater. Appl.* 2012. V. 26. № 8. P. 1051–1068.
3. *Kolmas J., Kaflak A., Zima A., Ślósarczyk A.* Alpha-Tricalcium Phosphate Synthesized by Two Different Routes: Structural and Spectroscopic Characterization // *Ceramics Int.* 2015. V. 41. P. 5727–5733.
4. *Плохих Н.В., Филиппов Я.Ю., Путляев В.И., Сафронова Т.В., Иванов В.К.* Модифицирование фосфатных цементов, содержащих брусит, с использованием комплексообразующих добавок // *ЖНХ*. 2013. Т. 58. № 10. С. 1289–1297.
5. *Ван Везер Дж.Р.* Фосфор и его соединения. М.: Издательство, 1962. 687 с.
6. *Комлев В.С., Фадеева И.В., Гурин А.Н., Ковалева Е.С., Смирнов В.В., Гурин Н.А., Баинов С.М.* Влияние содержания карбонат-групп в гранулах карбонат-гидроксиапатита на их остеопластические свойства в эксперименте in vitro // *Неорган. материалы*. 2009. Т. 45. № 3. С. 1–6.
7. Пат. РФ № 2280017. Шихта для карбонат гидроксиапатитовой керамики / Баинов С.М., Смирнов В.В., Фадеева И.В., Комлев В.С., Бибииков В.Ю. Заявка № 2004138284/03 от 28.12.2004.
8. Medusa-Hydra Chemical Equilibrium Software for Windows. URL: <https://sites.google.com/site/chemdiag/download>.
9. *Torres P.M.C., Abrantes J.C.C., Kaushal A., Pina S.* Influence of Mg-Doping, Calcium Pyrophosphate Impurities and Cooling Rate on the Allotropic $\alpha \leftrightarrow \beta$ -Tricalcium Phosphate Phase Transformations // *J. European Ceramic Society*. 2016. V. 36. P. 817–827.
10. *Skrtic D., Antonucci J.M., Eanes E.D., Brunworth R.T.* Silica- and Zirconia-Hybridized Amorphous Calcium Phosphate: Effect on Transformation to Hydroxyapatite // *J. Biomed. Mat. Res.* 2001. P. 597–604.
11. *Amjad Z.* Constant Composition Study of Crystal Growth of Dicalcium Phosphate Dihydrate. The Influence of Polyphosphates, Phosphonates, and Phytate // *Can. J. Chem.* 1988. V. 66. P. 2181–2187.
12. *Komlev V.S., Rau J.V., Fosca M., Fomin A.S., Gurin A.N., Barinov S.M., Caminiti R.* Single-Phase Bone Cement Based on Dicalcium Phosphate Dihydrate Powder and Sodium Silicate Solution // *Materials Lett.* 2012. V. 73. P. 115–118.
13. *Комлев В.С., Фадеева И.В., Гурин А.Н., Шворнева Л.И., Бакунова Н.В., Баинов С.М.* Новые кальцийфосфатные цементы на основе трикальцийфосфата // *Докл. АН*. 2011. Т. 437. № 3. С. 366–369.
14. *Bohner M., Gbureck U., Barralet J.E.* Technological Issues for the Development of More Efficient Calcium Phosphate Bone Cements: A Critical Assessment // *Biomaterials*. 2005. V. 26. P. 6423–6439.