УДК 620.22–617.3: 661.635.41; 54.057: 542.468 *Оригинальная статья*

Изучение возможности автоклавного получения ультрадисперсного гидроксиапатита. Оценка влияния технологических параметров на состав конечного продукта

В.М. Скачков[1], К.И. Сабанин[2], И.С. Медянкина[1], Е.А. Богданова[3], Н.А. Сабирзянов[1]
[1]ФГБУН «Институт химии твердого тела Уральского отделения РАН»
620108, Россия, Екатеринбург, ул. Первомайская, 91
[2]ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б.Н. Ельцина»
620002, Россия, Екатеринбург, ул. Мира, 19
[3]АО «Гиредмет»
111524, Россия, Москва, ул. Электродная, 2
skachkov@ihim.uran.ru

DOI: 10.26456/pcascnn/2025.17.752

Аннотация: В статье обсуждается технологически простой способ автоклавного получения ультрадисперсного гидроксиапатита, пригодного для изготовления фармацевтических композиций, лекарственных средств и препаратов. Проведена термодинамическая оценка возможности протекания реакции в зависимости от соотношения исходных компонентов и технологических режимов. Экспериментально установлены температурный интервал, скорость подачи раствора фосфорной кислоты, оптимальные концентрации исходных компонентов, их стехиометрическое соотношение, обеспечивающее высокий выход конечного продукта и степень его чистоты. Продукты синтеза аттестованы с использованием современных физико-химических методов анализа. Контроль за составом конечного продукта осуществляли методом рентгенофазового анализа, дифференциально-термического анализа, морфологию поверхности продуктов синтеза оценивали посредством сканирующей электронной микроскопии, характеристики поверхности методом Брунауэра-Эммета-Теллера. На разработанный в результате работы технологический простой способ получения аморфного гидроксиапатита высокой степени чистоты получен патент.

Ключевые слова: гидроксиапатит, синтез, автоклав, технологические параметры, биоматериалы.

Скачков Владимир Михайлович – к.х.н., старший научный сотрудник лаборатории химии гетерогенных процессов, ФГБУН «Институт химии твердого тела Уральского отделения РАН»
Сабанин Кирилл Игоревич – студент кафедры экспериментальной физики Уральского федерального университета им. первого Президента России Б. Н. Ельцина
Медянкина Ирина Сергеевна – к.х.н., научный сотрудник лаборатории перспективных функциональных материалов для химических источник тока, ФГБУН «Институт химии твердого тела Уральского отделения РАН»
Богданова Екатерина Анатольевна – к.х.н., ведущий научный сотрудник лаборатории электрохимических устройств для водородной энергетики, АО «Гиредмет»
Сабирзянов Наиль Аделевич – д.т.н., главный научный сотрудник, заведующий лабораторией химии гетерогенных процессов, ФГБУН «Институт химии твердого тела Уральского отделения РАН»

Original paper

Study of the possibility of autoclave production of ultrafine hydroxyapatite. Assessment of the effect of technological parameters on the composition of the final product

V.M. Skachkov[1], K.I. Sabanin[2], I.S. Medyankina[1], E.A. Bogdanova[3], N.A. Sabirzyanov[1]
[1]Institute of Solid State Chemistry of the Ural Branch of RAS, Ekaterinburg, Russia
[2]Ural Federal University named after the first President of Russia B.N. Yeltsin, Ekaterinburg, Russia
[3]JSC «Giredmet», Moscow, Russia

DOI: 10.26456/pcascnn/2025.17.752

Abstract: The article discusses a technologically simple method for the autoclave production of

ultrafine hydroxyapatite, suitable for the manufacture of pharmaceutical compositions, medicines and preparations. A thermodynamic assessment of the possibility of the reaction depending on the ratio of the initial components and technological modes was carried out. The temperature range, the feed rate of the phosphoric acid solution, the optimal concentrations of the initial components, their stoichiometric ratio, which ensures a high yield of the final product and its degree of purity, have been experimentally established. The synthesis products are certified using state-of-the-art physico-chemical analysis methods. The composition of the final product was monitored by X-ray phase analysis, differential thermal analysis, the surface morphology of the synthesized products was evaluated by scanning electron microscopy, and the surface characteristics by the Brunauer-Emmett-Teller method. A patent has been obtained for a simple technological method developed as a result of the work for the production of amorphous hydroxyapatite with a high degree of purity.
Keywords: hydroxyapatite, synthesis, autoclave, technological parameters, biomaterials.

Vladimir M. Skachkov – Ph. D., Senior Researcher, Laboratory of heterogeneous processes chemistry, Institute of Solid State Chemistry of the Ural Branch of RAS, CID: 0000-0003-2551-3235, ORCID: 0009-0007-7006-5044
Kirill I. Sabanin – student of the Department of Experimental Physics; Ural Federal University named after the first President of Russia B. N. Yeltsin
Irina S. Medyankina – Ph. D., Researcher, Laboratory of promising and functional materials for CCS, Institute of Solid State Chemistry of the Ural Branch of RAS, ORCID: 0000-0002-8636-3755
Ekaterina A. Bogdanova – Ph. D., Leading Researcher, Laboratory of electrochemical devices for hydrogen energy, JSC «Giredmet» ORCID: 0000-0002-6947-5368
Nail A. Sabirzyanov – doctor of engineering, Chief Researcher, Head of the Laboratory of heterogeneous processes chemistry, Institute of Solid State Chemistry of the Ural Branch of RAS, ORCID: 0000-0002-0304-8160

Поступила в редакцию/received: 28.05.2025; после рецензирования/revised: 20.06.2025; принята/accepted 21.06.2025.

1. Введение

Натуральные и синтетические биоматериалы активно используют в различных областях восстановительной медицины (ортопедия, хирургия, стоматология и др.) [1, 2]. Материалы на основе фосфатов кальция, в частности гидроксиапатита (ГАП) состава $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$ уже много лет используются для восстановления костных дефектов, демонстрируя высокую эффективность при протезировании и реставрации зубов, в качестве костных имплантатов, костных цементов, биоактивных покрытий и т.д. [1, 2].

Стехиометрический ГАП – единственный из всех фосфатов кальция, который может быть получен как в водных растворах, так и твердофазным методом [2, 3]. Для его получения были разработаны различные методы синтеза, такие как золь-гель метод, гидротермальная реакция, метод осаждения, биомиметическое осаждение, спрей-пиролиз, метод обратной микроэмульсии и микроволново-гидротермальный метод [4-7]. Однако большинство этих методов являются дорогостоящими, требуют интенсивного перемешивания и гидролиза в течение длительного времени. Хотя некоторые подходы являются экономически эффективными и потенциально масштабируемыми для применения в промышленных масштабах, тем не менее, получаемые частицы, как правило, имеют низкое качество, характеризуются большими размерами, широким

распределением по размерам и высокой степенью агломерации [4], что отрицательно сказывается на биосовместимости материала, поскольку морфология кристалла является в этом случае определяющим параметром.

Ранее авторами были разработаны технологически простые способы получения биоактивного наноструктурированного ГАП высокой степени чистоты [8, 9], но существенным недостатком предложенных методов является малый выход конечного продукта, что способствовало поиску новых эффективных методов синтеза.

Анализ литературных данных свидетельствует о том, что одним из наиболее перспективных и экономичных способов получения гидроксиапатита, позволяющий получать достаточно совершенный кристаллический материал с соотношением $n(Ca)/n(P)$ близким к стехиометрическому 1,67, является гидротермальный процесс, который обеспечивает достаточный выход продукта и позволяет влиять на его физико-химические свойства, (морфологию, размер и форму частиц), регулируя температуру, время синтеза, концентрацию исходных компонентов и т.д. [10].

Таким образом, целью настоящей работы стало изучение возможности гидротермального получения аморфного ГАП. Оценка влияния соотношения исходных компонентов, технологических параметров (температура, время перемешивания и др.) на выход конечного продукта и степень его чистоты. В ходе работы подобраны параметры синтеза, позволяющие получить требуемый технический результат – гидроксиапатит высокой степени дисперсности и чистоты.

2. Материалы и методы

Взаимодействие осуществляли в автоклаве (Parr 4560 (США) объем 450 см^3, температура до 300°С и давление до 20 МПа) путем медленного введения в водную суспензию гидроксида кальция, массовое соотношение $Ca(OH)_2 : H_2O = 1 : (10-20)$, соответствующего количества 10-20% раствора фосфорной кислоты (H_3PO_4), до соблюдения мольного соотношения $Ca(OH)_2 : H_3PO_4 = 5 : 3$, при температуре 4-8°С, и постоянном перемешивании, операция завершается через 10-15 минут.

Стехиометрический наноразмерный гидроксиапатит (средний диаметр частиц $d_{cal} \sim 20$ нм [11]) состава $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$, полученный согласно [8, 9], использовали в качестве образца сравнения.

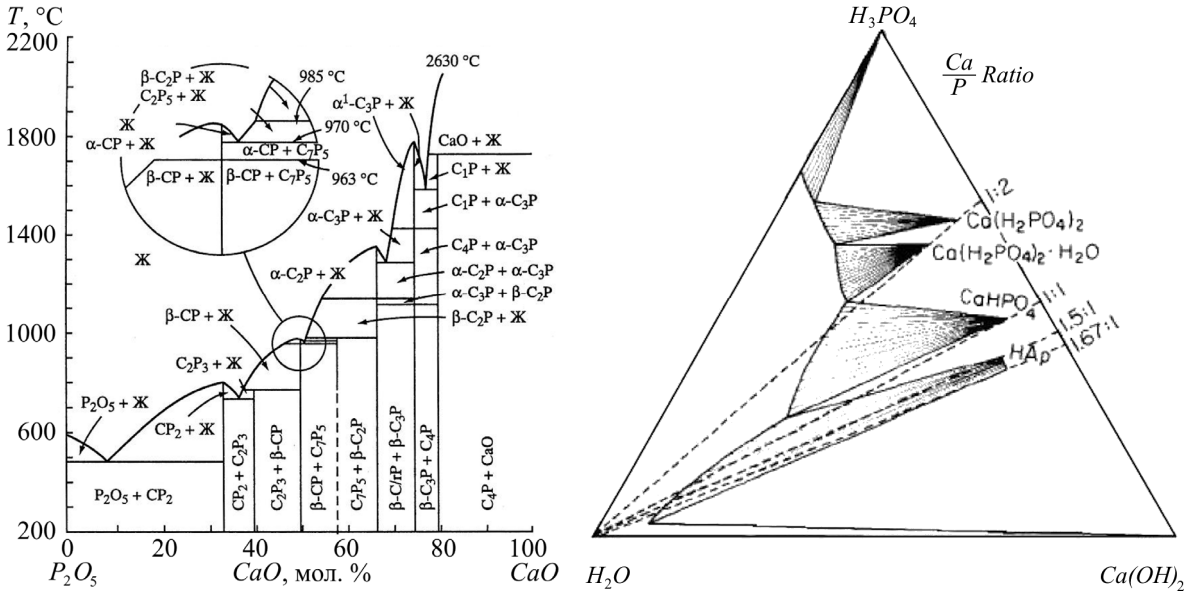
Термодинамическую оценку возможности протекания реакции для выбранных технологических параметров осуществляли с помощью программы HSC Chemistry 6.12 (Outotec Research Oy (Previously Outokumpu Research Oy)). Состав конечных продуктов контролировали

посредством рентгенофазового анализа (Stadi-P» (Stoe, Германия), ДРОН-2,0; излучение $CuK\alpha$, интервал углов $10° \le 2\Theta \le 70°$, шаг съемки 0,03, идентификация фаз с помощью картотеки Powder Diffraction File JCPDSD-ICDD PDF2 [12]). Морфологию поверхности полученных продуктов изучали на сканирующем электронном микроскопе (СЭМ) JSM–6390 LA, JEOL (коэффициент увеличения от 5 до 300000, разрешающая способность 3.0 нм при 30 кВ) с встроенным анализатором EX-23010BU. Поверхностные характеристики оценивали метод БЭТ на анализаторе площади поверхности и пористости Gemini VII 2390 V1.03, V1.03 t), с предварительной дегазацией образцов на станции дегазации Sample Degas System VacPrep 061, Micromeritics. Дифференциальный термический анализ (ДТА) проводили на термоанализаторе THERMOSKAN-2 (Аналитприбор, Россия) при скорости нагрева 10°С/мин в тонкостенных кварцевых тиглях до 800°С в воздушной среде.

3. Результаты и обсуждение

Известно, что даже небольшие количества примесей в растворе могут изменить скорость роста и морфологию кристаллов ГАП, а также приводить к изоморфному замещению Ca^{2+}, PO_4^{3-}, OH^- в структуре на другие ионы [2, 13], поэтому наиболее «чистым» методом синтеза является реакция нейтрализации:

$$10Ca(OH)_2 + 6H_3PO_4 = Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2 + 18H_2O\,.$$



а б

Рис. 1. Диаграмма фазового равновесия в системе $CaO - P_2O_5$ [10] – а; диаграмма состояния $CaO - H_3PO_4 - H_2O$ при 25°С [2] – б.

Поскольку многообразные комбинации оксидов кальция и фосфора (как в присутствии воды, так и без нее) дают достаточно большое

разнообразие различных соединений (см. рис. 1), для оценки возможности автоклавного получения целевого продукта – ультрадисперсного ГАП (см. рис. 2), были проведены термодинамические расчеты (см. Таблицы 1-3).
Таким образом, из термодинамических расчетов следует, что вероятны все три механизма протекания реакции нейтрализации, в приоритете должна быть реакция получения ГАП, но тут вступают в силу законы кинетики, и по ним в приоритете должен образовываться пирофосфат кальция $Ca_2P_2O_7$, где соотношение $Ca(OH)_2 : H_3PO_4 = 1:1$ оптимально для реакции.

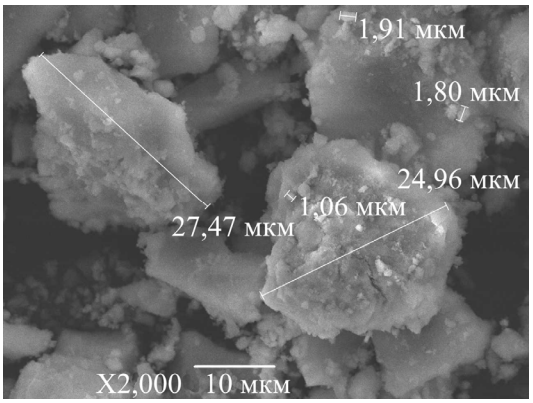


Рис. 2. Морфология гидроксиапатита $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$ [11].

Таблица 1. Результаты термодинамического расчета при соотношении $Ca(OH)_2 : H_3PO_4 = 3:2$ по реакции: $3Ca(OH)_2 + 2H_3PO_4 = Ca_3(PO_4)_2 + 6H_2O$.

T, °C	ΔH, кДж	ΔS, Дж/°C	ΔG, кДж
0	–361,460	33,852	–370,706
10	–323,232	173,662	–372,404
20	–321,115	181,009	–374,178
30	–319,069	187,872	–376,023
40	–317,094	194,283	–377,934
50	–342,565	113,522	–379,250
60	–341,512	116,730	–380,401
70	–340,528	119,643	–381,583
80	–339,608	122,284	–382,793
90	–338,751	124,678	–384,028
100	–337,953	126,847	–385,286

Основные факторы, определяющие размер и габитус кристаллов ГАП, получаемых в водных растворах, это наличие примеси и температура, изменение которой приводит к изменению концентраций ионных форм [14-17].

Экспериментально было установлено, что в предлагаемом в данной работе способе получения температура процесса имеет существенное значение. И проведенные исследования позволили выявить температурный

интервал (4÷8°C), в котором возможно получение ГАП с заданными свойствами. Обнаружено, что при нагреве более 8°C во время синтеза возникают побочные реакции и начинают образовываться загрязняющие гидроксиапатит фосфаты кальция ($Ca_3(PO_4)_2$, $Ca_2P_2O_7$ и др.). Проведение синтеза при температуре ниже 4°C приводит к увеличению расхода энергии на охлаждение. В данном случае температурный режим обуславливает скорость подачи раствора фосфорной кислоты, реакция идет с выделением тепла, и скорость его отведения ограничивает скорость подачи раствора.

Таблица 2. Результаты термодинамического расчета при соотношении $Ca(OH)_2 : H_3PO_4 = 1:1$ по реакции: $2Ca(OH)_2 + 2H_3PO_4 = Ca_2P_2O_7 + 5H_2O$.

T, °C	ΔH, кДж	ΔS, Дж/°C	ΔG, кДж
0	–272,701	25,416	–279,643
10	–240,839	141,941	–281,030
20	–239,039	148,189	–282,481
30	–237,272	154,119	–283,993
40	–235,540	159,740	–285,562
50	–261,222	78,313	–286,529
60	–260,354	80,960	–287,326
70	–259,529	83,401	–288,148
80	–258,746	85,648	–288,993
90	–258,007	87,712	–289,860
100	–257,310	89,607	–290,747

Таблица 3. Результаты термодинамического расчета при соотношении $Ca(OH)_2 : H_3PO_4 = 5:3$ по реакции: $5Ca(OH)_2 + 3H_3PO_4 = Ca_5(PO_4)_3OH + 9H_2O$.

T, °C	ΔH, кДж	ΔS, Дж/°C	ΔG, кДж
0	–589,414	46,249	–602,047
10	–532,217	255,443	–604,546
20	–529,112	266,220	–607,154
30	–526,047	276,501	–609,868
40	–523,030	286,292	–612,683
50	–561,132	165,480	–614,606
60	–559,403	170,747	–616,288
70	–557,738	175,672	–618,020
80	–556,137	180,273	–619,800
90	–554,599	184,568	–621,625
100	–553,123	188,578	–623,491

Наряду с выявлением температурных пределов были подобраны оптимальные концентрации исходных компонентов и их соотношение, обеспечивающие получение аморфного гидроксиапатита высокой степени

чистоты. Экспериментально установлено, что при использовании водной суспензии гидроксида кальция с соотношением менее, чем $Ca(OH)_2 : H_2O = 1:10$, возникают сложности с равномерностью распределения реагентов перемешиванием, а соотношение более, чем $Ca(OH)_2 : H_2O = 1:20$ приводит к чрезмерному разбавлению и отрицательно сказывается на экономику технологического процесса, вследствие неоправданного расхода воды. Использование в качестве исходного компонента раствора фосфорной кислоты с концентрацией более чем 20% приводит к нарушению условий равновесного протекания реакции ввиду значительного градиента концентраций реагентов в области их первоначального контакта, а менее чем 10%, приводит к избыточному разбавлению. Соотношение исходных компонентов также является существенным признаком предлагаемого авторами способа получения ГАП. Так отклонение от стехиометрического соотношения, что выражается в мольном соотношении менее, чем 5 : 3 (избыток фосфорной кислоты) приводит к образованию значительно количества $Ca_3(PO_4)_2$ и $Ca_2P_2O_7$, загрязняющих конечный продукт – гидроксиапатит. При увеличении соотношения более, чем 5 : 3 (недостаток фосфорной кислоты) происходит неполное протекание реакции, остается непрореагировавший $Ca(OH)_2$, загрязняющий конечный продукт.

Полученный в результате соблюдения предлагаемых технологических режимов синтеза продукт был охарактеризован рентгенофазовым анализом (РФА). Данные РФА (см. рис. 3) указывает на то, что исследуемые образцы, полученные в автоклаве, как и стехиометрический осажденный ГАП, представляют собой слабо закристаллизованную фазу апатита, о чем свидетельствуют широкие, не интенсивные дифракционные пики, что является характерной особенностью наноразмерного ГАП.

Установлено, что при использовании в качестве исходного компонента раствора фосфорной кислоты с концентрацией 10% и температурой синтеза в своем пике 9°С в составе конечного продукта обнаруживается присутствие незначительного количества (5-10%) примесной фазы $Ca_2P_2O_7$, что не снижает качества полученного материала. Более того, полученный в этом случае композит ГАП–10%$Ca_2P_2O_7$ представляет интерес для дальнейшего исследования в качестве биоактивного материала. Присутствие пирофосфата кальция ($Ca_2P_2O_7$) в составе материала, в отличие от наличия $Ca_3(PO_4)_2$, не приведет к снижению биоактивности материала, поскольку биологическая реакция $Ca_2P_2O_7$ на формирование новой кости очень похожа на реакцию ГАП.

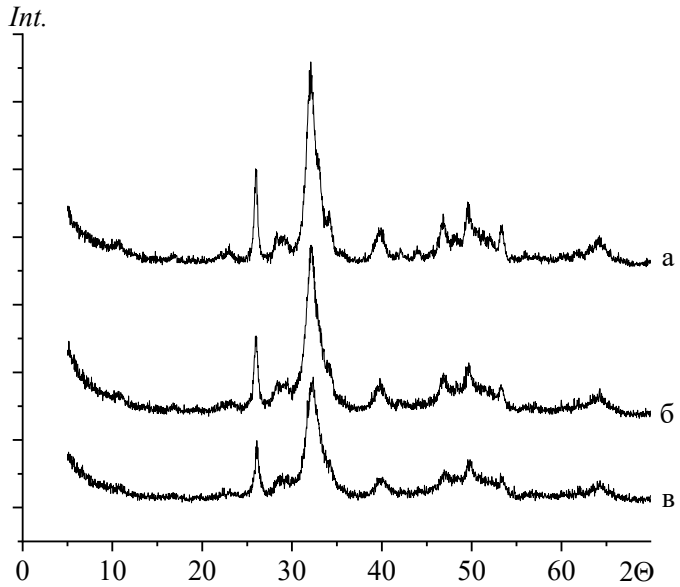


Рис. 3. Результаты РФА исследуемых образцов ГАП: а – ГАП–10% $Ca_2P_2O_7$, полученный в автоклаве (20% H_3PO_4, 4-9°С), б – ГАП, полученный в автоклаве (10% H_3PO_4, 4-8°С); в – ГАП, полученный осаждением из растворов.

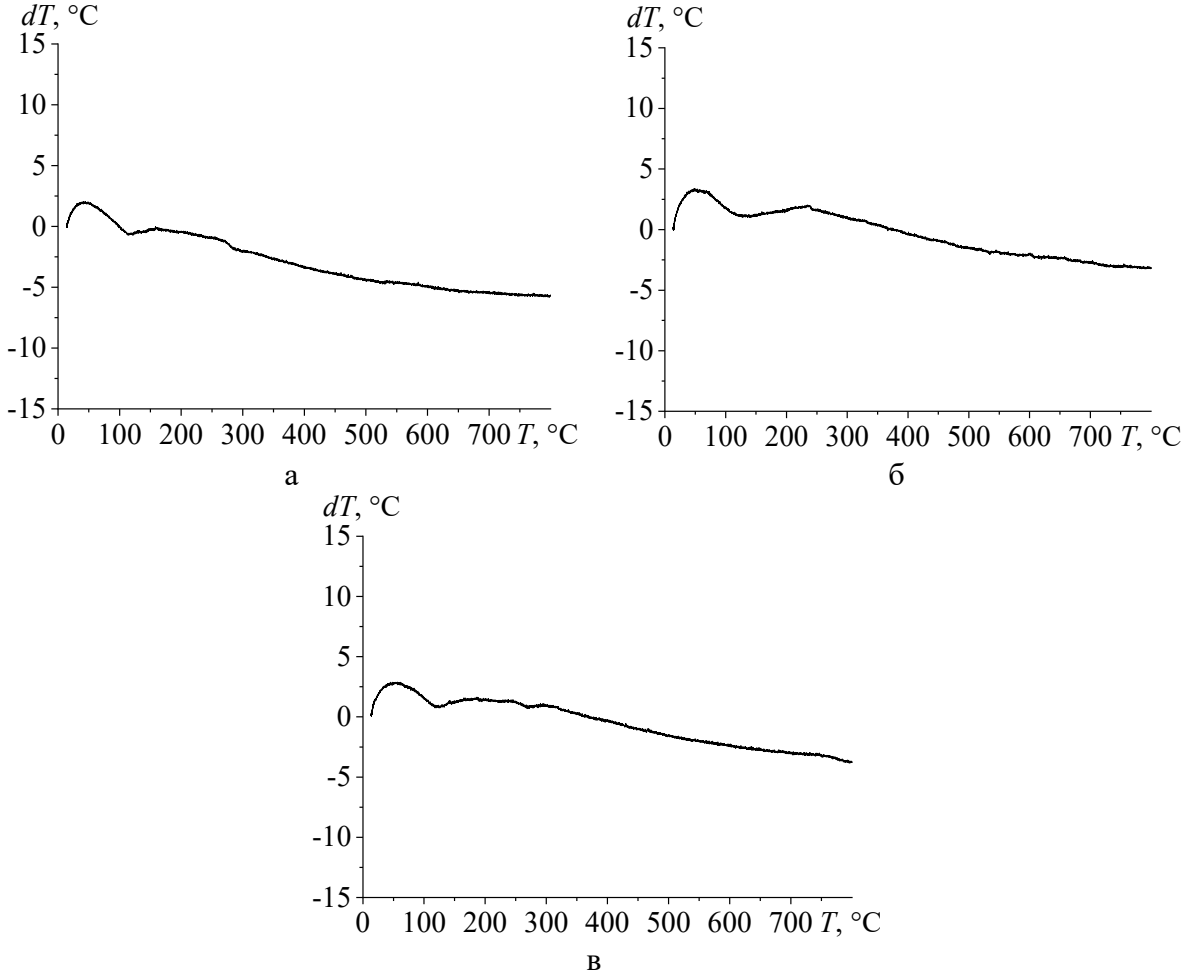
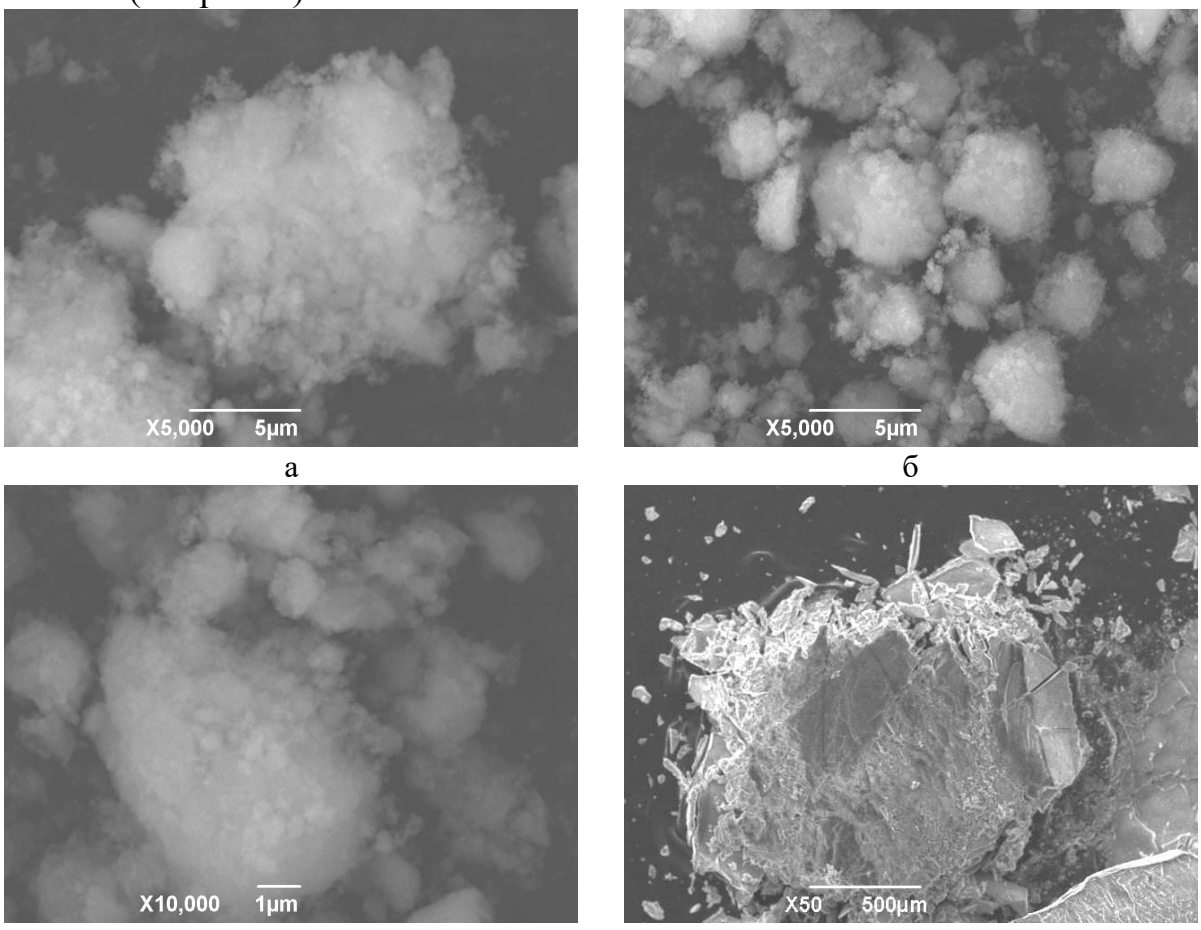


Рис. 4. Результаты ДТА исследуемых образцов ГАП: а – ГАП–10% $Ca_2P_2O_7$; б – ГАП, полученный в автоклаве; в – ГАП, полученный осаждением из растворов.

Несмотря на низкое соотношение Ca/P равное 1, которое намного меньше, чем у трикальцийфосфата, пирофосфат кальция потенциально поддается биологическому разложению, особенно если сравнивать с $Ca_3(PO_4)_2$. Кроме того, $Ca_2P_2O_7$ является одним из промежуточных продуктов минерализации кости. Поэтому, полученный композит ГАП–10%$Ca_2P_2O_7$ может быть использован как костный трансплантат, который рассасывается или растворяется по мере роста кости, образуя новую сформированную кость [18].

Термическая стабильность образцов ГАП, полученных разными способами, была изучена посредством дифференциально-термического анализа (см. рис. 4).



а б в г

Рис. 5. Морфология исследуемых образцов: ГАП–10%$Ca_2P_2O_7$ (а); ГАП, полученный в автоклаве (б); осажденный ГАП (в) и осажденный ГАП, высушенный при T=150°С (г).

Кривые ДТА всех исследуемых материалов указывают на один значимый эндотермический эффект, обусловленный потерей воды, протекающий для образца ГАП–10% $Ca_2P_2O_7$ в температурном диапазоне 50-300°С, составляющий 46 Дж/г и сопровождающийся потерей ~12,0% массы от исходной; для ГАП, полученного в автоклаве, данный эффект

проявляется в интервале температур 70-240°C, составляет 85 Дж/г, а убыль массы ~15,0%; ГАП полученный осаждением из растворов, теряет ~9,0% воды при температуре 50-300°C (31 Дж/г). Дальнейший нагрев всех исследуемых образцов до 800°C не сопровождается выраженными термическими эффектами.

Полученные образцы высокодисперсного ГАП, вне зависимости от способа и условий синтеза, обладают хорошо развитой поверхностью, что обусловлено невысокой площадью контакта частиц и наличием пор (см. рис. 5 и Таблицу 4). Следует отметить влияние температуры на морфологию материала. Проведение синтеза или последующая термическая обработка полученного материала при температуре 150°C и выше приводит к его уплотнению и снижению удельной поверхности (см. рис. 5 и Таблицу 4), что может негативно сказаться на биоактивности материала.

Таблица 4 Характеристики поверхности образцов ГАП, полученных разными способами.

Исследуемый образец	Площадь удельной поверхности (S_{red}), м^2/г	Средний диаметр пор, нм	Средняя ширина пор, нм	Объем пор (V_p), см^3/г
$Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$ –10% $Ca_2P_2O_7$ (автоклав, 20% H_3PO_4)	73,98	2,9373	7,5067	0,000061
$Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$ (автоклав, 10% H_3PO_4)	50,37	3,9861	6,5896	0,002859
$Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$ (осажденный)	45,54	5,2445	7,7542	0,005973

4. Заключение

В ходе работы предложен технологически простой и надежный способ получения наноструктурированного гидроксиапатита в автоклаве путем взаимодействия гидроксида кальция и фосфорной кислоты [19]. Экспериментально были установлены параметры синтеза (температурный интервал, скорость подачи раствора фосфорной кислоты, концентрация и соотношение исходных компонентов), обеспечивающие получение гидроксиапатита, с заданными функциональными характеристиками. При этом получение суспензии гидроксиапатита возможно только при соблюдении предлагаемых параметров способа, особенно температуры (не выше 8°C), и при выходе за их пределы технический результат значительно ухудшается, в результате конечный продукт загрязняется одним или несколькими веществами, например $Ca(OH)_2$, $Ca_3(PO_4)_2$, $Ca_2P_2O_7$ и др.

Работа выполнена в соответствии с государственным заданием и планами НИР ИХТТ УрО РАН (№ 124020600007-8).

Библиографический список:

1. **Adhikara, G.** Bovine hydroxyapatite for bone tissue engineering: Preparation, characterization, challenges, and future perspectives / G. Adhikara, A.P. Maharani, A. Puspitasari et al. // European Polymer Journal. – 2024. – V. 214. – Art. № 113171. – 12 p. DOI: 10.1016/j.eurpolymj.2024.113171.
2. **Баринов, С.М.** Биокерамика на основе фосфатов кальция / С.М. Баринов, В.С. Комлев. – М.: Наука, 2006. – 204 с.
3. **Bohner, M.** Physical and chemical aspects of calcium phosphates used in spinal surgery / M. Bohner // European Spine Journal. – 2001. – V. 10. – Suppl 2. – P. 114-121. DOI: 10.1007/s005860100276.
4. **Chang-Chen, Y.** Hydrothermal synthesis of hydroxyapatite nanoparticles using biosurfactant and application on mesenchymal stem cells / Y. Chang-Chen, P.-Y. Lin, G. Dey et al. // Ceramics International. – 2025. – V. 51. – Pp. 19091-19101. DOI: 10.1016/j.ceramint.2025.02.088
5. **An, G.-H.** Fabrication and characterization of a hydroxyapatite nanopowder by ultrasonic spray pyrolysis with salt-assisted decomposition / G.-H. An, H.-J. Wang, B.-H. Kim et al. // Materials Science and Engineering: A. – 2007. – V. 449-451. – P. 821-824. DOI: 10.1016/j.msea.2006.02.436.
6. **Han, J.-K.** Synthesis of high purity nano-sized hydroxyapatite powder by microwave-hydrothermal method / J.-K. Han, H.-Y. Song, F. Saito, B.-T. Lee. // Materials Chemistry and Physics. – 2006. – V. 99. – I. 2-3. – P. 235-239. DOI: 10.1016/j.matchemphys.2005.10.017.
7. **Liu, J.** The influence of pH and temperature on the morphology of hydroxyapatite synthesized by hydrothermal method / J. Liu, X. Ye, H. Wang et al. // Ceramics International. – 2003. – V. 29. – I. 6. – P. 629-633. DOI: 10.1016/S0272-8842(02)00210-9.
8. **Пат. 2406693 Российская Федерация, МПК C01B25/32.** Способ получения суспензии гидроксиапатита / Сабирзянов Н.А., Богданова Е.А., Хонина Т.Г.; заявитель и патентообладатель Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт химии твердого тела УрО РАН. – № 2008140563/15; заявл. 13.10.08; опубл. 20.12.10, Бюл. № 35. – 5 с.
9. **Пат. 2652193 Российская Федерация, МПК C01B25/32.** Способ получения суспензии апатита / Богданова Е.А., Сабирзянов Н.А., Скачков В.М.; заявитель и патентообладатель Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт химии твердого тела УрО РАН. – № 2017113484; заявл. 19.04.17; опубл. 25.04.18, Бюл. № 12. – 5 с.
10. **Brown, P.W.** Phase relationships in the ternary system $CaO–P_2O_5–H_2O$ at 25°C / P.W. Brown // J. American Ceramic Society. – 1992. – V. 75. – № 1. – P. 17-22. DOI: 10.1111/j.1151-2916.1992.tb05435.x.
11. **Bogdanova, E.A.** Formation of nanodimensional structures in precipitated hydroxyapatite by fluorine substitution / E.A. Bogdanova, V.M. Skachkov, I.S. Medyankina et al. // SN Applied Sciences. – 2020. – V. 2. – I. 9. – Art. № 1565. – 7 p. DOI: 10.1007/s42452-020-03388-5.
12. Powder Diffraction File JCPDS-ICDD PDF-2 (Set 1-47). (Release, 2016). – Режим доступа: www.url: https://www.icdd.com/pdf-2/. – 15.02.2025.
13. Hydroxyapatite and related materials / ed. by P.W. Brown, B. Constantz. – Boca Raton: CRC Press Inc., 1994. – 368 p. DOI: 10.1201/9780203751367.
14. **Lazić, S.** Microcrystalline hydroxyapatite formation from alkaline solutions / S. Lazić // Journal of Crystal Growth. – 1995. – V. 147. – I. 1-2. – P. 147-154. DOI: 10.1016/0022-0248(94)00587-7.
15. **Liu, C.** Kinetics of hydroxyapatite precipitation at pH 10 to 11 / C. Liu, Y. Huang, W. Shen, J. Cui // Biomaterials. – 2001. – V. 22. – I. 4. – P. 301-306. DOI:10.1016/S0142-9612(00)00166-6.
16. **Bouyer, E.** Morphological study of hydroxyapatite nanocrystal suspension / E. Bouyer, F. Gitzhofer, M.I. Boulos // Journal of Materials Science: Materials in Medicine. – 2000. – V.11. – P. 523-531. DOI: 10.1023/a:1008918110156.
17. **Rodríguez-Lorenzo, L.M.** Controlled Crystallization of Calcium Phosphate Apatites / L.M. Rodríguez-Lorenzo, M. Vallet-Regí // Chemistry of Materials. – 2000. – V. 12. – I. 8. – P. 2460-2465. DOI: 10.1021/cm001033g.
18. **Lin, F.-H.** Mechanical properties and histological evaluation of sintered β-$Ca_2P_2O_7$ with $Na_4P_2O_7 \cdot 10H_2O$ addition / F.-H. Lin, C.-C. Lin, C.-M. Lu et al. // Biomaterials. – 1995. – V. 16. – I. 10. – P. 793-802. DOI: 10.1016/0142-9612(95)99642-Y.
19. **Пат. 2839844 Российская Федерация, МПК C01B25/32.** Способ получения аморфного гидроксиапатита / Богданова Е.А., Сабирзянов Н.А., Скачков В.М., Сабанин К.И.; заявитель и патентообладатель Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт химии твердого тела УрО РАН. – № 2025102289; заявл. 04.02.25; опубл. 13.05.25, Бюл. № 14. – 8 с.

References:

1. Adhikara G., Maharani A.P., Puspitasari A., et al. Bovine hydroxyapatite for bone tissue engineering:

Preparation, characterization, challenges, and future perspectives, *European Polymer Journal*, 2024, vol. 214, art. no. 113171. 12 p. DOI: 10.1016/j.eurpolymj.2024.113171.
2. Barinov S.M., Komlev V.S. *Biokeramika na osnove fosfatov kal'tsiya* [Calcium phosphate bioceramics]. Moscow, Nauka Publ., 2006, 204 p. (In Russian).
3. Bohner M. Physical and chemical aspects of calcium phosphates used in spinal surgery, *European Spine Journal,* 2001, vol. 10, suppl. 2, pp. 114-121. DOI: 10.1007/s005860100276.
4. Chang-Chen Y., Lin P.-Y., Dey G., et al. Hydrothermal synthesis of hydroxyapatite nanoparticles using biosurfactant and application on mesenchymal stem cells, *Ceramics International*, 2025, vol. 51, pp. 19091-19101. DOI: 10.1016/j.ceramint.2025.02.088.
5. An G.-H., Wang H.-J., Kimet B.-H., et al. Fabrication and characterization of a hydroxyapatite nanopowder by ultrasonic spray pyrolysis with salt-assisted decomposition, *Materials Science and Engineering: A*, 2007, vol. 449-451, pp. 821-824. DOI: 10.1016/j.msea.2006.02.436.
6. Han J.-K., Song H.-Y., Saito F., Lee B.-T. Synthesis of high purity nano-sized hydroxyapatite powder by microwave-hydrothermal method, *Materials Chemistry and Physics*, 2006, vol. 99, issue 2-3, pp. 235-239. DOI: 10.1016/j.matchemphys.2005.10.017.
7. Liu J., Ye X., Wang H., et al. The influence of pH and temperature on the morphology of hydroxyapatite synthesized by hydrothermal method, *Ceramics International*, 2003, vol. 29, issue 6, pp. 629-633. DOI: 10.1016/S0272-8842(02)00210-9.
8. Sabirzyanov N.A., Bogdanova E.A., Khonina T.G. Sposob polucheniya suspenzii gidroksiapatita [A method of obtaining a suspension of hydroxyapatite]. Patent RF, no. 2406693, 2010. (In Russian).
9. Bogdanova E.A., Sabirzyanov N.A., Skachkov V.M. Sposob polucheniya suspenzii apatita [A method of obtaining a suspension of apatite]. Patent RF, no. 2652193, 2018. (In Russian).
10. Brown P.W. Phase relationships in the ternary system $CaO–P_2O_5–H_2O$ at 25°C, *Journal American Ceramic Society,* 1992, vol. 75, no. 1, pp. 17-22. DOI: 10.1111/j.1151-2916.1992.tb05435.x
11. Bogdanova E.A., Skachkov V.M., Medyankina I.S. et al. Formation of nanodimensional structures in precipitated hydroxyapatite by fluorine substitution, *SN Applied Sciences*, 2020, vol. 2, issue 9, art. no. 1565, 7 p. DOI: 10.1007/s42452-020-03388-5.
12. Powder Diffraction File JCPDS-ICDD PDF-2 (Set 1-47). (Release, 2016). Available at: www.url: https://www.icdd.com/pdf-2/ (accessed 15.02.2025).
13. Hydroxyapatite and related materials, ed. by P.W. Brown, B. Constantz. Boca Raton, CRC Press Inc., 1994, 368 p. DOI: 10.1201/9780203751367.
14. Lazić S. Microcrystalline hydroxyapatite formation from alkaline solutions, *Journal of Crystal Growth*, 1995, vol. 147, issue 1-2, pp. 147-154. DOI: 10.1016/0022-0248(94)00587-7.
15. Liu C., Huang Y., Shen W., Cui J. Kinetics of hydroxyapatite precipitation at pH 10 to 11, *Biomaterials*, 2001, vol. 22, issue 4, pp. 301-306. DOI:10.1016/S0142-9612(00)00166-6.
16. Bouyer E., Gitzhofer F., Boulos M.I. Morphological study of hydroxyapatite nanocrystal suspension, *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 2000, vol. 11, pp. 523-531. DOI: 10.1023/a:1008918110156.
17. Rodríguez-Lorenzo L.M., Vallet-Regí M. Controlled Crystallization of Calcium Phosphate Apatites, *Chemistry of Materials*, 2000, vol. 12, issue 8, pp. 2460-2465. DOI: 10.1021/cm001033g.
18. Lin F.-H., Lin C.-C., Lu C.-M. et al. Mechanical properties and histological evaluation of sintered β-$Ca_2P_2O_7$ with $Na_4P_2O_7 \cdot 10H_2O$ addition, *Biomaterials*, 1995, vol. 16, issue 10, pp. 793-802. DOI: 10.1016/0142-9612(95)99642-Y.
19. Bogdanova E.A., Sabirzyanov N.A., Skachkov V.M., Sabanin K.I. Sposob polucheniya amorfnogo gidroksiapatita [Method for producing amorphous hydroxyapatite]. Patent RF, no. 2839844, 2025. (In Russian).