

Міністерство освіти і науки України
Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна
Фізичний факультет
Кафедра фізики твердого тіла

«Допущено до захисту»
Зав. кафедри фізики твердого
тіла
_____ (підпис)
_____ 202_ р.

Оцінка «_____»
Голова ЕК
_____ (підпис)
_____ 202_ р.

Кулішова Євгенія Олегівна

**Вплив динамічних характеристик захоплення на властивості апатитових
кісткових цементів**

Кваліфікаційна робота на
здобуття освітнього ступеня
«Магістр» за спеціальністю
104 – «фізика та астрономія»
освітньо-професійна програма
«фізика»

Науковий керівник – завідувач
кафедри фізики твердого тіла, доктор
фіз.-мат. н., проф.
З. З. Зиман

Рецензент – завідувач кафедри
загальної фізики, доктор фіз.-мат.
н., доц.
О. В. Лазоренко

Харків 2025

АНОТАЦІЯ:

Кулішова Є.О. Вплив динамічних характеристик захоплення на властивості апатитових кісткових цементів – Рукопис.

Дипломна робота на здобуття освітнього ступеня “Магістр” за спеціальністю 104 – «фізика та астрономія». – Харків: Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, 2025. – 38 с. – Табл. 3. – Рис. 9.

Досліджено вплив температури захоплення на властивості апатитових кісткових цементів на основі α' -метастабільного трикальційфосфату. Виявлено слабку залежність фізичних характеристик кісткових цементів на основі α' -метастабільного трикальційфосфату від температури захоплення. Низьку твердість зразків апатитових кісткових цементів, що витримували за різної температури, повязали з великою кількістю поверхневих дефектів і високою пористістю зразків.

Ключові слова: кістковий цемент, α' -метастабільний трикальційфосфат, захоплювання, пористість, твердість, компресійна міцність

ABSTRACT:

Kulishova Y.O. Calcium-phosphate cements based on α -tricalcium phosphates – Manuscript.

Master's thesis for Master of Science degree “Master” of 104 – «Physics and Astronomy». – V.N.Karazin Kharkiv National University, 2025. – 38 p. – Table 3. – Fig. 9.

The influence of setting temperature on the properties of apatite bone cements based on α' -metastable tricalcium phosphate was studied. A weak dependence of the physical characteristics of bone cements based on α' -metastable tricalcium phosphate on the setting temperature was revealed. The low hardness of apatite bone cement samples set at different temperatures was attributed to a large number of surface defects and high porosity of the samples.

Keywords: bone cement, α' -metastable tricalcium phosphate, setting, porosity, hardness, compressive strength

Зміст

ВСТУП.....	5
1. Загальна характеристика кальцій-фосфатних цементів	6
(Аналітичний огляд літератури)	6
1.1 Хімія та кінетика схоплення кальцій-фосфатних цементів.....	8
1.2 Апатитові кальцій-фосфатні цементи	10
1.3 Мікроструктура та механічні властивості	15
2. Експериментальна частина	22
2.1. Матеріали та методи дослідження.....	22
2.2. Результати дослідження, їх аналіз та узагальнення	25
ВИСНОВКИ	31
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	32

ВСТУП

Сучасна медицина стикається з постійною потребою у високоефективних матеріалах для заміщення кісткових дефектів. Серед широкого спектру біоматеріалів особливе місце посідають апатитові кальцій-фосфатні цементи. Їх унікальність полягає у здатності тверднути *in situ* (безпосередньо в дефекті) при температурі тіла з утворенням гідроксиапатиту — мінералу, ідентичного мінеральній складовій кістки. Це забезпечує високу біосумісність та остеокондуктивність, що дозволяє використовувати їх для заповнення дефектів складної геометрії. Проте широке застосування апатитових кальцій-фосфатних цементів часто обмежене через складність керування їх реологічними властивостями та кінетикою твердіння. З фізичної точки зору, процес перетворення рідкої цементної пасти на тверде тіло є складним багатостадійним фазовим переходом. Він включає розчинення вихідних реагентів, виникнення пересичення, нуклеацію нової фази та ріст кристалів, які переплітаються між собою. Динамічні характеристики схоплення є критичними параметрами, від яких визначається придатність матеріалу до клінічного використання.

Керування динамікою схоплення є складним завданням. Занадто повільне твердіння підвищує ризик вимивання цементу фізіологічними рідинами та зміщення імплантату, тоді як надмірно швидка кінетика може призвести до формування дефектної мікроструктури з високою внутрішньою напругою та низькою механічною міцністю. Саме від мікроструктури (розміру кристалів, пористості, характеру їх переплетення) залежать кінцеві фізико-механічні властивості імплантату. Тому розуміння кореляції між динамікою процесу схоплення та міцністю матеріалу є актуальною задачею фізики біоматеріалів і через це метою даної роботи є встановлення впливу динамічних характеристик схоплення на формування мікроструктури та фізико-механічні властивості апатитових кісткових цементів.

1. Загальна характеристика кальцій-фосфатних цементів (Аналітичний огляд літератури)

Кальцій-фосфатні цементи (КФЦ) – це гідравлічні в'язучі матеріали. Це означає, що вода використовується як рідка фаза цементу, а їх затвердіння відбувається не внаслідок реакції полімеризації, а внаслідок процесу розчинення та осадження [1]. На відміну від акрилових кісткових цементів, ця реакція не є екзотермічною, тому не викликає проблем некрозу внаслідок гіпертермії [2,3].

КФЦ були відкриті в 1980-х роках Брауном та Чоу [4, 5]. Найважливішими особливостями цих матеріалів є їхня чудова біосумісність, біоактивність зі здатністю утворювати прямий зв'язок з кісткою та остеопровідність. Крім того, вони можуть бути розсмоктуваними (біодеградуєчими), зі швидкістю розсмоктування, яка залежить від їхнього складу та мікроструктури. Ці властивості надають високий потенціал регенерації кісткової тканини.

З іншого боку, вони мають деякі обмеження, пов'язані з їхніми механічними властивостями та розчинністю. Як і більшість керамічних матеріалів, вони крихкі, і, крім того, через те, що вони є внутрішньо пористими матеріалами, їхня міцність загалом нижча, ніж у акрилових цементів. Цей факт обмежує їх використання або застосування, що не передбачають навантаження, такими як лікування дефектів щелепно-лицьової кістки, або застосуваннями, що передбачають навантаження, у поєднанні з металевими імплантатами, наприклад, при лікуванні деяких дефектів переломів, таких як переломи зап'ястя.

КФЦ формуються в результаті хімічної реакції між двома фазами, твердою та рідкою, які при змішуванні утворюють пасту, яка з часом застигає та твердне. Тверда фаза містить одну або кілька сполук фосфату кальцію (CaP). Як рідина використовується вода або розчин, щоб забезпечити розчинення вихідних сполук CaP до перенасичення розчину, що призводить до повторного

осадження кристалів. Твердіння цементу відбувається завдяки механізму переплетення новоутворених голкоподібних або пластинчастих кристалів, що створюють жорсткий каркас (рис. 1.1.).

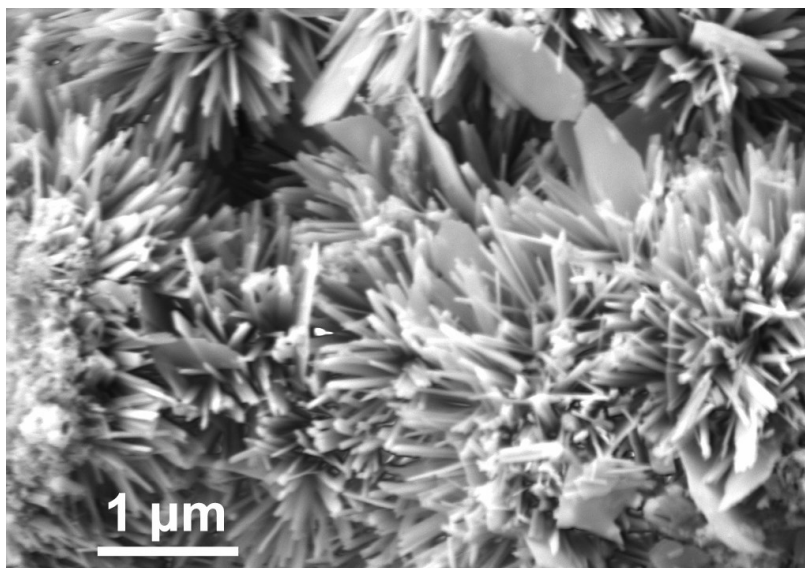


Рисунок 1.1. SEM-мікрофотографія поверхні зламу КФЦ, на якій видно структуру переплєтених голкоподібних та пластинчастих кристалів [1].

Наразі, незважаючи на численні рецептури КФЦ, існує лише два можливих кінцевих продукти реакції: брушит (дикальційфосфат дигідрат) або апатит (гідроксиapatит або кальцій-дефіцитний гідроксиapatит (КДГА) [6]. Більше того, ці два кінцеві продукти здебільшого отримують через два типи хімічних реакцій: гідроліз та кислотно-лужну реакцію [7, 6, 8]. Основна фізико-хімічна відмінність між двома кінцевими продуктами КФЦ полягає в їхній розчинності: брушит на 1-2 порядки розчинніший за апатит при фізіологічному рН [9]. Однак, оскільки брушит є метастабільною фазою, *in vivo* може відбуватися фазове перетворення брушиту на стабільніший апатит [6].

Оскільки механічна міцність цементу визначається її мікроструктурою, критично важливо розуміти динаміку процесу схоплення, яка керує кінетикою кристалізації та формуванням цієї структури.

1.1 Хімія на кінетика схоплення кальцій-фосфатних цементів

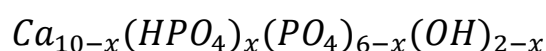
Процес схоплення, мабуть, є найважливішою особливістю КФЦ, оскільки він не тільки безпосередньо контролює час твердіння цементу та інші характеристики, але й визначає природу кінцевих продуктів, а отже, більшість фізичних та біологічних властивостей затверділого цементу [10]. Наразі існують численні комбінації сполук, що містять кальцій та фосфат. Однак хімія реакції в цих системах подібний і може бути пояснений завдяки аналізу діаграм розчинності. [11, 10, 12]. Хімічний процес в основному включає два механізми: розчинення та повторне осадження [13]. Під час розчинення вихідні порошки вивільняють іони кальцію та фосфату, що призводить до пересичення в розчині. Як тільки іонна концентрація досягає критичного значення, відбувається зародження нової фази, яка зазвичай оточує частинки порошку. Після цього нова фаза продовжує зростати, оскільки триває розчинення реагентів [14]. У цьому процесі кінцевий фазовий склад залежить від відносної стабільності різних солей фосфату кальцію в системі та може бути передбачений за допомогою діаграм розчинності, які описують залежність концентрації іонів від рН [11, 10, 12].

Зокрема, менш стабільна (більш розчинна) фаза фосфату кальцію розчинятиметься, утворюючи більш стабільну (менш розчинну) фазу фосфату кальцію [11, 10]. Оскільки апатит є найстабільнішим фосфатом кальцію при $\text{pH} > 4,2$ (37°C), а брушит — найстабільнішим при $\text{pH} < 4,2$ (37°C), це пояснює, чому, незважаючи на численні рецептури, існує лише два основних кінцевих продукти реакції. [11]. Фазові діаграми розчинності можна використовувати для прогнозування термодинамічної поведінки КФЦ, але вони не завжди можуть пояснити спостережувану поведінку схоплення та твердіння, для чого необхідно враховувати кінетику. Розуміння механізмів, що контролюють процес фазового переходу КФЦ, допоможе отримати вичерпні знання про їх кінетику кристалізації, а потім краще контролювати їхню мікроструктуру, що визначає їх застосування для різних цілей. Наразі багато замінників КФЦ

базуються на гідролізі порошку α -трикальційфосфату (α -TCP). Багато досліджень зосереджені на впливі розміру частинок [15-18], кристалічності [19-21], температури [22-24] та різних складових [25-27]. Для вивчення еволюції реакції затвердіння з часом було використано багато методів, таких як рентгенівська дифракція (XRD) [16, 19, 28-30], ізотермічна калориметрія [15, 17, 18, 20, 23], вимірювання міцності [16, 28, 29].

1.2 Апатитові кальцій-фосфатні цементи

Актуальність гідроксиapatиту як замітника кісткової тканини впливає з того факту, що мінеральна фаза кістки за своєю природою є саме гідроксиapatитом. У цьому сенсі слід уточнити, що навіть якщо стехіометричний гідроксиapatит має фіксований склад, добре відомо, що апатитова структура може існувати в широкому діапазоні складів (утворювати тверді розчини) [31]. Нестехіометричний або кальцій-дефіцитний гідроксиapatит (КДГА) можна отримати за низьких температур, зі складом, який можна виразити як:



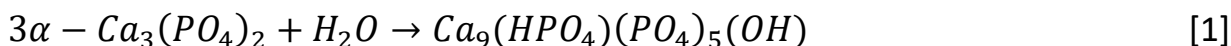
де x коливається від 0 (для стехіометричного гідроксиapatиту) до 1 (для повністю кальцій-дефіцитного гідроксиapatиту). Фактично, біологічний апатит - це карбонат, що містить кальцій-дефіцитний гідроксиapatит, який крім того містить кілька інших іонних заміщень, таких як Na^+ , K^+ , Mg^{2+} , F^- та Cl^- .

Апатитові КФЦ можуть утворювати як ОГА, так і КДГА через реакцію осадження з розчину. Процес їх виготовлення дозволяє вміщувати різні іони в їхню кристалічну ґратку залежно від складу вихідних реагентів. Загалом можна стверджувати, що утворення гідроксиapatиту в процесі гідравлічного твердіння є біоміметичним процесом, в тому сенсі, що він відбувається при температурі тіла та у фізіологічному середовищі, подібно до біомінералізації кістки. Це пояснює той факт, що гідроксиapatит, що утворюється в умовах КФЦ, за своїми фізико-хімічними властивостями набагато більше схожий на біологічні апатити, ніж той, що отримується при застосуванні процесів високотемпературного спікання для виготовлення керамічного гідроксиapatиту.

Кальцій-фосфатні цементи, що призводять до утворення ОГА або КДГА, можна класифікувати на групи, враховуючи кількість та тип фосфатів кальцію, що використовуються в порошковій суміші [32].

1) Монокомпонентні системи. У цих цементах окрема сполука фосфату кальцію гідролізується з утворенням ОГА або КДГА.

Оскільки гідроксиапатит є найменш розчинною (термодинамічно стабільною) фазою при $pH > 4,2$, це означає, що будь-який інший фосфат кальцію, присутній у водному розчині при цьому діапазоні pH, буде схильний до розчинення, а ОГА буде схильний до осадження. В результаті H_3PO_4 або $CaOH_2$ можуть вивільнятися в розчин як побічний продукт реакції гідролізу. Однак, у більшості випадків утворення ОГА в результаті гідролізу є кінетично дуже повільним через зниження рівня пересичення в міру протікання реакції[33]. Єдина успішна система цього типу базується на гідролізі α -трикальційфосфату (α -ТСР) до КДГА згідно з рівнянням [1]:



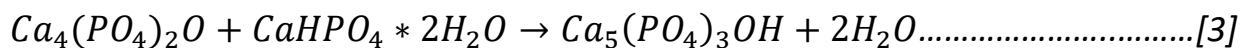
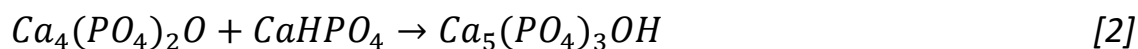
Оскільки співвідношення Ca/P початкового (α -ТСР) та кінцевого (КДГА) фосфатів кальцію однакове (1.5), кислота чи основа не виділяються як побічний продукт і реакція протікає майже при нейтральному pH.

2) Двокомпонентні (комбіновані) системи. Ці цемента утворюються сумішшю двох фосфатів кальцію, одним кислим, а іншим основним, які застигають після кислотно-основної реакції. Основним компонентом зазвичай є тетракальційфосфат (ТТКФ), оскільки це єдиний фосфат кальцію, що має співвідношення Ca/P вище (2.0), ніж у стехіометричного апатиту (1.67).

Тому тетракальційфосфат можна комбінувати з одним або кількома фосфатами кальцію з нижчим співвідношенням Ca/P для отримання ОГА або КДГА без зміни pH середовища. З теоретичної точки зору, будь-який фосфат кальцію з молярним співвідношенням Ca/P нижчим, ніж 1.67 (стехіометричний апатит), може безпосередньо реагувати з тетракальційфосфатом, утворюючи стабільну апатитову фазу.

Найбільш широко вивченими комбінаціями є суміші тетракальційфосфату з дигідрат дикальційфосфату та тетракальційфосфат з дикальційфосфатом, які вперше були розроблені Брауном та Чоу [34, 35] та

стали об'єктом широких досліджень [36, 37, 33]. Важливою фізико-хімічною особливістю цих сумішей є те, що вони тверднуть при температурі тіла в діапазоні рН близько нейтрального, згідно з рівняннями



Варто зазначити, що хоча продукт реакції записаний як стехіометричний гідроксиапатит, у реальних умовах часто утворюється кальцій-дефіцитний апатит, структура та стехіометрія якого залежить від вихідного співвідношення Ca/P у суміші.

Властивості цементної системи залежать від низки технологічних параметрів, і тому можуть бути скориговані ними, які зведені в таблиці 1.1.

Таблиця 1.1.

Параметри, що впливають на властивості кальцій-фосфатного цементу [31]

Порошкова фаза	Хімічний склад
	Масове співвідношення компонентів
	Добавки (затравки, прискорювачі, сповільнювачі тощо)
	Дисперсність порошку
Рідинна фаза	Добавки (прискорювачі, сповільнювачі, загусники)
	рН
Параметри змішування	Співвідношення рідина/порошок
	Протокол змішування (час, швидкість тощо)
Фактори навколишнього середовища	Температура
	Вологість
	рН

Склад твердої фази змінюється залежно від бажаних реакцій осадження. Розмір частинок вихідного порошку відіграє важливу роль у кінетиці схоплення та кінцевих властивостях цементу. Як згадувалося раніше, реакція відбувається через процес розчинення-осадження. Отже, дисперсність порошку збільшить швидкість твердіння, оскільки менші частинки розчинятимуться швидше, ніж більші, то прискориться досягнення пересичення та нуклеація нової фази [38]. Іншою стратегією, яку можна використовувати для покращення характеристик схоплення, є використання затравкових кристалів, які діють як центри гетерогенної нуклеації. Можна змінити кілька параметрів, таких як кількість доданої зародкової речовини, її кристалічність та розмір кристалів. Хоча вплив зародкової речовини за різних умов ще досліджується, їх основний ефект полягає у скороченні часу схоплення цементу.

Основна роль рідкої фази полягає в тому, щоб функціонувати як засіб для розчинення реагентів та осадження продуктів. Рідкою фазою в КФЦ завжди є вода або водний розчин. Нейтральні солі, розчинені в рідкій фазі, можна використовувати для скорочення часу схоплення цементу, наприклад, в апатитових цементах [7]

Співвідношення рідина/порошок (L/P) є фактором, який впливає на початкову пластичність пасти, а отже, на її ін'єкційність та час схоплення. Крім того, цей параметр впливає на кінцеву міцність, оскільки пористість затверділого зразка безпосередньо корелює з використаним співвідношенням рідина/порошок (L/P). Тому зменшення співвідношення рідина/порошок (за умови збереження прийнятної оброблюваності) є ефективним методом підвищення механічної міцності КФЦ.

Необхідно враховувати кілька властивостей стосовно застосування КФЦ як замінників кісток. Серед них можна згадати час схоплення та когезії, ін'єкційність, швидкість твердіння, механічну міцність та зміну рН під час схоплення. Усі ці властивості залежать від складу та параметрів обробки, обраних для кожної рецептури.

Час, необхідний для початкового схоплення цементної пасти, що відображається у втраті пластичності, називається часом схоплення. Зазвичай його вимірюють механічними методами, для швидкого визначення, чи відбувається реакція при приготуванні пасти із суміші реагентів з водою. Найпоширеніші методи базуються на оцінці здатності цементної пасти чинити опір механічному навантаженню, що прикладається до її поверхні.

Наразі метод голок Гілмора [39] є найпоширенішим методом, що використовується для вимірювання часу схоплення КФЦ. Розрізняють початковий час схоплення (час, коли цемент може витримувати невеликий фіксований тиск, що чиниться товстою голкою Гілмора) та кінцевий час схоплення (час, коли цемент може витримувати високий фіксований тиск, що чиниться тонкою голкою Гілмора) [40]. Ці два часи схоплення мають клінічне значення: між ними цемент не повинен деформуватися, оскільки це заважатиме процесу схоплення та створюватиме потенційні тріщини [41]. Для скорочення часу схоплення КФЦ було використано багато підходів. Насправді варто зазначити, що час схоплення, який зазвичай становить близько хвилин або годин, є лише початковим періодом усього процесу твердіння КФЦ, який може тривати кілька днів або довше. Таким чином, фактори, що сприяють швидкій кінетиці, можуть скоротити час затвердіння КФЦ: (i) менший розмір частинок (висока питома поверхня), (ii) низька кристалічність вихідних фаз, (iii) використання прискорювачів в рідких та твердих композиціях, (iv) підвищення температура затвердіння, а також (v) низьке співвідношення рідина-порошок (L/P) [6]. Однак це не означає, що чим коротший час затвердіння, тим краще. Занадто короткий час затвердіння може призвести до того, що цемент стане непридатним для використання до того, як хірург завершить імплантацію. Тому вкрай важливо підготувати цемент з відповідним часом затвердіння (кілька хвилин), щоб він міг затвердіти досить повільно, щоб забезпечити хірургу достатньо часу для виконання імплантації, але достатньо швидко, щоб запобігти затримці операції або виникненню вищезгаданих проблем [8].

1.3 Мікроструктура та механічні властивості

З хімічної точки зору, процес твердіння КФЦ складається, по-перше, з розчинення одного або кількох компонентів вихідного порошку, а по-друге, з осадження нової фази фосфату кальцію. Фізично це відбувається шляхом переплетення кристалів осаджуваного фосфату кальцію.

Цей процес забезпечує значну механічну міцність матеріалу лише за виконання двох умов: (а) осад зростає у вигляді жорстких кластерів кристалів та (б) морфологія кристалів забезпечує ефективне переплетення кластерів[42]

Важливо відзначити, що багато апатитових цементів утворюються на кислотно-основній взаємодії між кислими дикальційфосфатами та основним тетракальційфосфатом (ТТКФ). Під час твердіння таких систем вода хімічно майже не витрачається (як видно з рівнянь [2] та [3]), а рідка фаза виконує роль транспортного середовища для забезпечення гомогенності реакції та пластичності пасти.

В інших випадках, наприклад, при гідролізі α -ТКФ (рівняння [1]), певна кількість води вбудовується в кристалічну ґратку, проте ця кількість значно менша за загальний об'єм рідини, доданої для приготування пасти. Оскільки надлишкова вода після висихання залишає порожнини, це робить КФЦ внутрішньо пористими матеріалами.

Вода є основним фактором виникнення пористості в цій системі. На рисунку 1.2 показано мікроструктуру апатитового цементу після затвердіння, і чітко видно, що КФЦ розвивають високо мікро-/нанопористу структуру. Пористість затверділих КФЦ тісно пов'язана зі співвідношенням рідина/порошок, що використовується, і зазвичай вона коливається від 30% до 50%, хоча можуть бути досягнуті навіть вищі значення. Пори зазвичай мають мікро- або нанометричний розмір, а розподіл розмірів частинок вихідного порошку може змінювати розмір осаджених кристалів, а також розподіл розмірів пор [38].

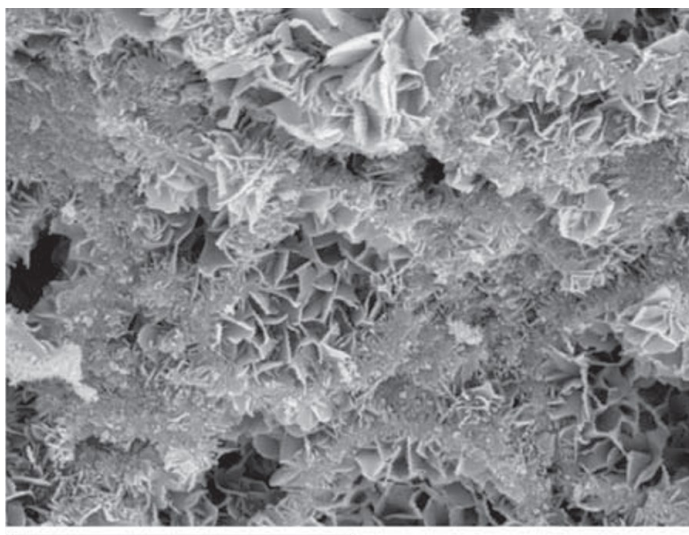


Рисунок 1.2. Зображення скануючої електронної мікроскопії, що показує мікроструктуру апатитового цементу після затвердіння. Масштабна шкала відповідає 10 мкм [31].

Для забезпечення функціональності КФЦ як біоматеріалів важливі деякі фізичні властивості, такі як міцність на стиск, міцність на діаметральний розтяг та в'язкість руйнування. Основною механічною характеристикою, що використовується для оцінки якості КФЦ, є міцність на стиск [40].

Оскільки ці матеріали розроблені як замітники кісток, важливо пам'ятати референтні значення біологічних тканин. Згідно з різними дослідженнями, міцність на стиск кортикальної кістки людини коливається від 90 до 209 МПа [43,44], а губчастої кістки - від 1,5 до 45 МПа [45]. Через значну внутрішню пористість КФЦ їхня міцність нижча, ніж у щільної спеченої кераміки на основі фосфату кальцію [33]. Співвідношення рідина/порошок (L/P), дисперсність реагентів, ступінь кристалічності, наявність та кількість затравкових кристалів, а також використання рідких прискорювачів є факторами, що впливають на механічну міцність КФЦ. У літературі можна знайти широкий діапазон значень міцності залежно від складу та параметрів обробки, проте важко проводити порівняння між ними через відсутність узгодженості в розмірах зразків, протоколах випробувань та попередній обробці зразків. Як орієнтовні значення, міцність на стиск

апатитових цементів зазвичай коливається від 20 до 50 МПа [46–49], хоча для деяких рецептур також повідомлялося про нижчі та вищі значення [50].

Незважаючи на різні функції мікропор та макропор у біологічній активності, широко визнано, що обидва типи пор негативно впливають на міцність. На рис. 3 зібрано дані досліджень, для ілюстрації залежності міцності на стиск для КФЦ у широкому діапазоні пористості, що виникає в результаті різних способів виготовлення та параметрів обробки. Варто зазначити, що, крім впливу самих пор, умови випробування зразка (сухі та вологі зразки) також мають великий вплив на виміряні значення міцності на стиск. На рис. 1.3 всі точки даних є значеннями міцності на стиск, виміряної з використанням вологих зразків, за винятком кількох, які будуть детально описані пізніше. Крім того, враховуючи умови випробувань, слід зазначити, що, як і у більшості крихких матеріалів, міцність КФЦ на розтяг або вигин зазвичай значно нижча за їхню міцність на стиск. Це пояснюється механізмом крихкого руйнування, яке відбувається шляхом поширення тріщини від існуючих дефектів (мікротріщин, пор). Згідно з теорією руйнування, напруження розтягу сприяють розкриттю та катастрофічному поширенню тріщин, тоді як напруження стиску, навпаки, перешкоджають їх росту [51].

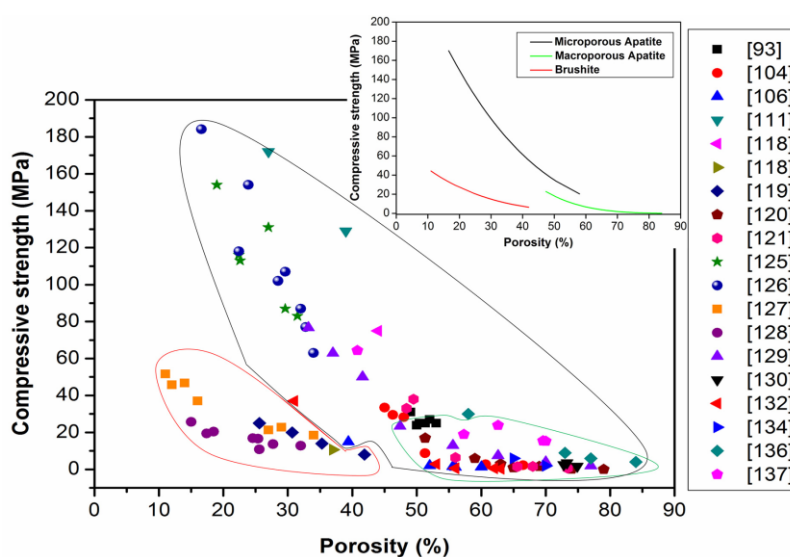


Рисунок 1.3. Міцність на стиск КПК, зібрані з різних досліджень, як функція загальної пористості [1].

Червона лінія на рисунку 1.3 містить дані про міцність КПК з брушиту. Чорна лінія містить дані про міцність КПК з апатиту. Зелена лінія демонструє дані про міцність КПК з апатиту, що містять макропори. Вставка у верхньому правому куті показує степеневі закони апроксимації всіх точок даних міцності на стиск брушиту, мікропористого апатиту та макропористого апатиту відповідно.

На рис. 1.3 можна спостерігати кілька тенденцій. По-перше, міцність на стиск у різних дослідженнях коливається майже на три порядки, від 0,2 до 184 МПа для пористості 11-84%. Дані показують, що КФЦ можна виготовляти з міцністю на стиск, порівнянною з тією, що повідомляється для губчастої кістки людини або кортикальної кістки. По-друге, незалежно від фазового складу КФЦ (апатит або брушит), міцність загалом зменшується зі збільшенням пористості, що є загальноприйнятим у матеріалознавстві та широко спостерігається в інших пористих матеріалах для заміщення кісток [52-55]. Більше того, при порівнянній пористості апатитові цементи зазвичай мають вищу міцність, ніж брушитові цементи, що також узгоджується з іншими літературними даними[8].

Зрештою, можна спостерігати, що введення макропор у КФЦ, хоча й не завжди, може спровокувати різке зниження міцності у вузькому діапазоні пористості. Для демонстрації цієї тенденції (різке зниження міцності для макропористих цементів) було використано степеневий закон [56] для апроксимації всіх точок даних міцності на стиск цементів брушиту, мікропористого апатиту та макропористого апатиту відповідно. Вставка на рис. 3 показує відповідність трьох типів цементів. Як видно на вставці, після введення макропор у мікропористі цементи, міцність на стиск зменшується приблизно в 2 рази. Ця очевидна варіація міцності, що виникає внаслідок додавання макропор, спостерігалася в інших крихких біоматеріалах, таких як біокераміка; наприклад, Рескеух [54] розглядав введені макропори як великі критичні дефекти, що провокують руйнування. Різке зниження міцності спостерігається не у всіх макропористих КФЦ, показаних на рис. 3, і це може

бути пов'язано з тим, що ці макропористі КФЦ не мають даних про міцність з пористістю, що прилягає до контрольних цементів без макропор. Однак негативний вплив макропор на міцність КФЦ загалом є значним. Міцність різко знижується зі збільшенням кількості макропористості, будучи в кілька разів або навіть на порядки меншою, ніж без макропор. Більше того, міцність макропористих КПК менш мінлива при високій пористості (60%-85%).

Окрім загальної об'ємної частки пористості, розмір пор також суттєво впливає на міцність КПК. Бай та ін. [57] виготовили макропористі КПК з еквівалентною загальною пористістю, але з різними розмірами макропор, виявивши, що міцність на стиск обернено пропорційна розміру макропор (що узгоджується з механікою руйнування Гріффіта).

Характеристики кристалів апатиту (кількість, розмір, морфологія та розподіл) також мають важливий вплив на міцність КФЦ. Ці характеристики залежать від процесу розчинення-осадження цементу, кінетика якого може контролюватися багатьма факторами. Тому очікується, що ці фактори впливатимуть на характеристики кристалів апатиту, які, у свою чергу, впливають на міцність КФЦ.

Зокрема, розмір частинок (дисперсність) суттєво впливає на кінетику твердіння. Чим менший розмір частинок вихідних матеріалів, тим швидше вони перетворюються на апатит і тим менші кристали апатиту утворюються, що призводить до формування щільнішого переплетення кристалів та, отже, до збільшення міцності [58]. Однак існує деякий компроміс. Автори роботи [58] пояснюють, що дрібний вихідний порошок може призвести до більш компактної мікроструктури, але з меншою часткою порожнього простору між кристалами та деякими порожнинами, де розташовані вихідні частинки, що має послаблюючий ефект; навпаки, грубодисперсний порошок може призвести до менш щільно упакованої, але більш однорідної мікроструктури.

Умови старіння є ще одним основним фактором, що впливає на кінетику утворення апатиту, хоча в більшості випадків його утворюють у розчині Рінгера при 37°C. За вищих температур перетворення вихідних частинок в

апатит відбувається швидше, а мікроструктура КФЦ є більш однорідною та щільною, що призводить до вищої міцності, що особливо помітно на ранній стадії гартування [22]. Однак зі збільшенням температури гартування швидкість росту осаджених кристалів апатиту також прискорюється, що призводить до збільшення розміру кристалів [23], що може негативно вплинути на кінцеву міцність.

Різні добавки, що функціонують як прискорювачі або сповільнювачі, та змішуються з порошкоподібною або рідкою фазою цементу, також мають важливий вплив на міцність КФЦ, контролюючи їх кінетику схоплення та, зрештою, їхню мікроструктуру. Частинки апатиту - це твердофазні добавки, які часто використовуються як затравки для сприяння утворенню апатиту в КФЦ [6, 27, 59, 60, 36]. Браун та ін. [40] вказали, що затравки апатиту прискорюють початкові реакції схоплення, але, схоже, не мають значного довгострокового впливу на ступінь реакції або на розвиток мікроструктури. Янг та ін. [60] зазначили, що при додаванні певної кількості затравок апатиту час схоплення КФЦ зменшується і одночасно збільшується міцність на стиск; однак, навпаки, надлишок апатиту подовжує час схоплення та знижує міцність на стиск. Останні автори [60] пояснюють зміну міцності зміною морфології осаджених кристалів апатиту залежно від кількості затравок апатиту.

Таким чином, механічні властивості КФЦ, і зокрема міцність, сильно залежать від мікроструктури, яка пов'язана з усіма технологічними факторами, що беруть участь у виготовленні, такими як хімічний склад, порошкоподібні або рідкі добавки, що діють як прискорювачі або уповільнювачі, розмір частинок, співвідношення L/P та умови старіння. Більше того, отримано загальний висновок: кристалічні структури, які є більш компактними та однорідними з меншими кристалами, здається, мають кращі механічні властивості, ніж менш компактні або менш однорідні з більшими кристалами.

Узагальнюючи, можна стверджувати, що механічні властивості КФЦ, і зокрема їхня міцність, є прямою функцією сформованої мікроструктури. Ця структура, у свою чергу, залежить від комбінації факторів: хімічного складу,

наявності добавок, дисперсності порошку, співвідношення рідина/порошок (L/P).

Проте, незважаючи на велику кількість досліджень окремих факторів, комплексний зв'язок між кінетикою процесу схоплення та кінцевими фізико-механічними властивостями матеріалу потребує детальнішого вивчення. Саме тому метою даної роботи є дослідження впливу динамічних характеристик схоплення на властивості апатитових кісткових цементів, що дозволить оптимізувати їхній склад для клінічного застосування.

2. Експериментальна частина

2.1. Матеріали та методи дослідження

Для дослідження впливу динамічних характеристик схоплення на властивості апатитових кісткових цементів застосовували кістковий цемент на основі α' -метастабільного трикальційфосфату. КФЦ на основі α' -ТКФ отримали за методикою, яку була запропонована на кафедрі фізики твердого тіла Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна [61]. Як показали результати досліджень в моїй бакалаврській роботі упродовж витримки при 40 °C і 60 °C такого КФЦ його маса суттєво змінюється з часом. Це відбувається через випаровування затворяючої рідини з поверхні зразка. Дегідратація в свою чергу приводила до зміни співвідношення кількості рідини/порошок у зразках залежно від часу. Раніше було показано, що відношення L/P кардинально впливає на фазовий склад КФЦ під час схоплення, а саме не весь вихідний α' -ТКФ гідролізується та перетворюється в нанокристалічний кальцій-дефіцитний гідроксиapatит [61]. Ми припустили, що це може вплинути на властивості КФЦ, що схопився та затвердів.

Для виготовлення зразків КФЦ в порошок α' -ТКФ додавали таку кількість затворяючої рідини (2,5% розчин Na_2HPO_4) щоб відношення L/P дорівнювала 1.25. Як порошок так і затворяючу рідину витримували упродовж 15 хв сушильній шафі за температури 40 та 60 °C для того, щоб реакція цементації відбувалася за заданої температури. Також виготовили зразок КФЦ при кімнатній температурі (20 °C). Після ретельного перемішування шпателем з нержавіючої сталі порошку та затворяючої рідини до однорідної маси нею заповнювали циліндричну форму діаметром 10 мм та висотою 5 мм. Поверхню зразка рівняли шпателем. Форму зі зразкам далі помішали в сушильну шафу попередньо нагріту до 40 та 60 °C або залишали схоплюватися при кімнатній температурі. Щоб уникнути надмірного пересихання поверхні зразків на початкових етапах схоплення в сушильну шафу також поміщали широку посудину з водою, а поверхню зразка закривали вологим ватним диском.

Таким чином намагалися створити умови схоплення КФЦ при стовідсотковій вологості.

Наступного дня (через 16–20 годин) зразки обережно виймали з форми, шліфували поверхню шліфувальним папером з зернистістю Р1000, полірували за алмазною пастою. Залишки алмазної пасту прибирали серветками змоченими в 96 % розчин етанолу (C_2H_5OH).

Отримані в результаті зразки КФЦ досліджували за допомогою методу оптичної мікроскопії. Також виміряли твердість зразків методами Віккерса та Шора.

Об'ємну густину зразків КФЦ, що витримували за різної температури, розраховували як відношення маси до об'єму зразка. Об'єм обчислювали за формулою:

$$V_b = \frac{\pi d^2 h}{4}$$

d – діаметр зразка, h – висота зразка (Таблиця 2.1)

Істинну густину зразків розраховували за формулою:

$$\rho_o = \frac{(m_2 - m_1)\rho_{\text{ж}}}{(m_4 - m_1) - (m_3 - m_2)},$$

Для цього на лабораторних аналітичних вагах Sartorius H51 з точністю 0,0001 г зважували:

m_1 – маса пустого пікнометра ПР-3-10 мл, г;

m_2 – маса пікнометра з навіскою подрібненого КФЦ, г;

m_3 – маса пікнометра з навіскою подрібненого КФЦ і дистильованою водою, г;

m_4 – маса пікнометра, заповненого дистильованою водою, г.

$\rho_{\text{ж}}$ – густина води (дорівнює одиниці).

Відносну густину зразків КФЦ, що витримували за різної температури, визначали як відношення об'ємної густини до теоретичної густини гідроксиапатиту 3,14 г/см³. Обчислювали середнє значення та стандартне відхилення для кожної температури (Таблиця 2.2).

Також розраховували пористість зразків за формулою:

$$K_{\Pi} = \frac{\rho_0 - \rho}{\rho_0} \cdot 100\%$$

Таблиця 2.1

Характерні об'ємна та відносна густини зразків КФЦ, що витримували за різної температури.

T, °C	d, мм	h, мм	m, г	V, мм ³	ρ, г/см ³	ρ _{ГА} , г/см ³	Δρ/ρ _{ГА} , %
20	9,4	4,88	0,315	338,49	0,931	3,14	29,637
40	9,5	5,21	0,3178	369,116	0,861		27,420
60	9,35	4,69	0,2991	321,865	0,929		29,595

Таблиця 2.1

Характерні істинна густина та пористість зразків КФЦ, що витримували за різної температури.

T, °C	m ₁ , г	m ₂ , г	m ₃ , г	m ₄ , г	ρ ₀ , г/см ³	K _Π , %
20	6,7833	7,0976	19,0341	18,844	2,531	63,226
40	6,4916	6,8517	16,8737	16,6425	2,794	69,180
60	6,7875	7,0787	19,0038	18,8262	2,564	63,748

2.2. Результати дослідження, їх аналіз та узагальнення

Дослідження зразків КФЦ, що витримували за різної температури, за допомогою оптичної мікроскопії при збільшенні $\times 40$ виявило, що зразки мали шорстку поверхню біло-сірого кольору (Рис. 2.1.). Поверхня зразка КФЦ, що витримували за 20 °С, вкрита глибокими тріщинами приблизно 1,25 мм завдовжки. Їхнє утворення можливо пов'язано з тим, що при відносно низькій температурі хімічна реакція твердіння протікає повільно. Вода, необхідна для реакції, ймовірно, почала випаровуватися до того, як сформувався міцний поверхневий шар, що призвело до значної усадки при висиханні та розтріскуванню (Рис. 2.1 а).

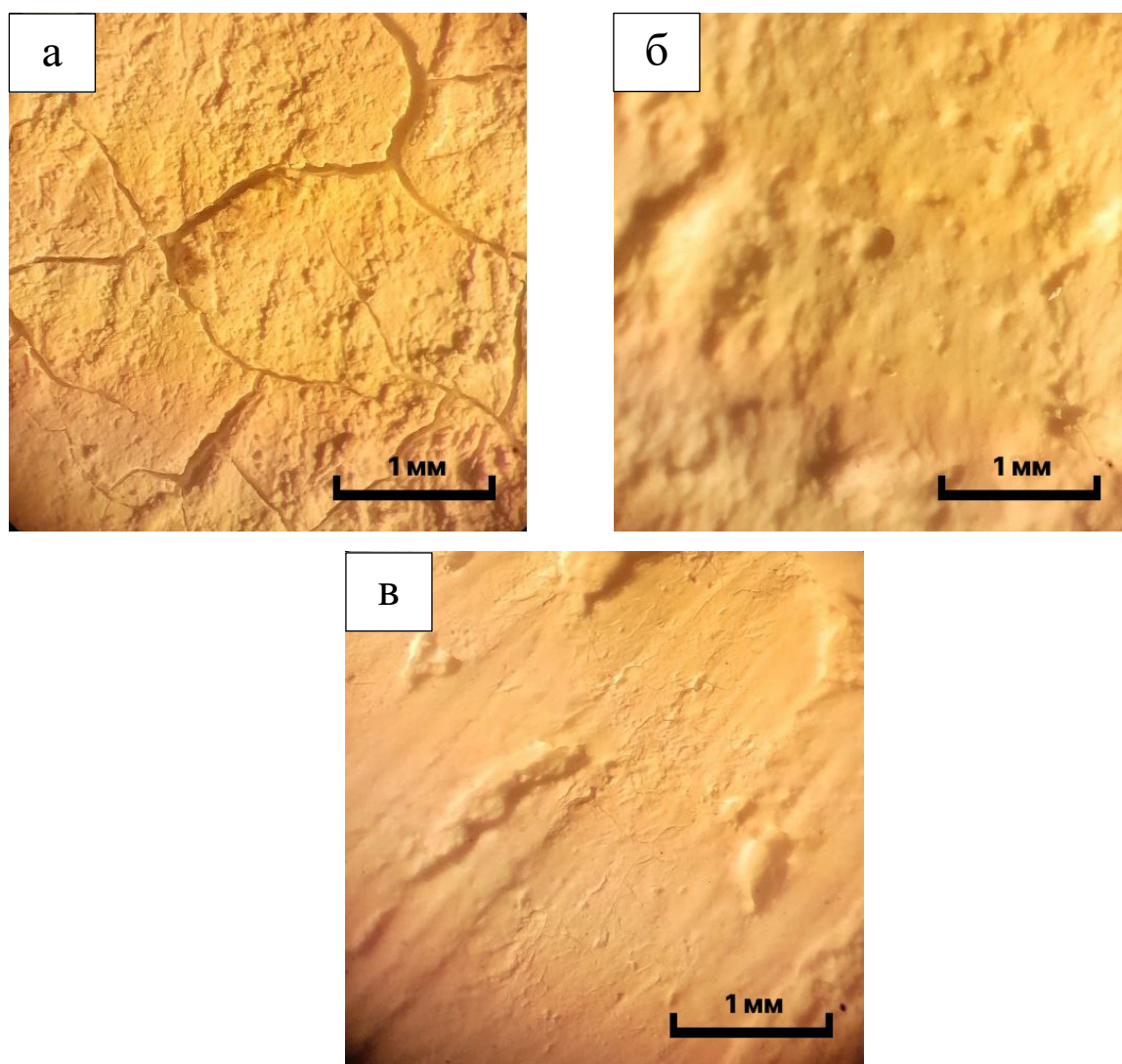


Рисунок. 2.1. Поверхня зразків, КФЦ, що витримували за різної температури.

На поверхні зразка КФЦ, що витримували за 40 °С Відсутні макротріщини, які постерігалися при 20°С. Були виявлені поодинокі пори діаметром приблизно 250 мкм (Рис. 2.1 б). Макропори сформувалися скоріше за все від час заповнення форми цементом. Те що загальна структура поверхні зразка не порушена вказує на те, що цемент встиг схопитися і достатньо затверднути, щоб протистояти капілярним силам, які виникають при випаровуванні води. Баланс між гідратацією та висиханням тут найкращий.

Поверхня зразка КФЦ, що витримували за 60 °С, також містить пори діаметром приблизно 250 мкм (Рис. 2.1 в). Також на поверхні присутні наявні тріщини, але їхній розмір набагато менший, ніж у зразку з 20°С (довжина приблизно 250 мкм). Дрібні тріщини ймовірно утворилися через занадто швидку втрату води поверхневим шаром, що призвело до поверхневих дефектів.

Аналіз величин об'ємної та істинної густини зразків КФЦ, що витримували за різної температури показав наступне. Об'ємна густина зразків майже не залежить від температури і знаходиться в інтервалі 0,86 –0,93 г/см³ (Рис. 2.2.). Величини істинної густини зразків майже в 1,5 рази вище об'ємної густини і дорівнюють 2,5 –2,7 г/см³. Істинна густина зразків також майже не змінюється з ростом температури. Така величина істинної густини зразків буде близька до теоретичної густини α -ТКФ (2.86 г/см³) (зелена пунктирна лінія на Рис. 2.2.). Так як зразки були отримані при відносно низькій температурі та не ущільнювалися додатково під тиском, такі результати вказують на перетворення α -ТКФ в нанокристалічний кальцій-дефіцитний гідроксиапатит. Теоретичної густини α - гідроксиапатит дорівнює 3.14 г/см³ (синя пунктирна лінія на Рис. 2.2.).

Розрахунок відносної густини зразків та пористості зразків КФЦ показав, що ці параметри також незначно залежать від температури (Рис. 2.3.). Максимальна відносна густина склала 29,6 %, а пористість 69 %. Такі значення добре корелюють між собою. Особливо, якщо згадати, що вимірювання цих величин не пов'язано між собою.

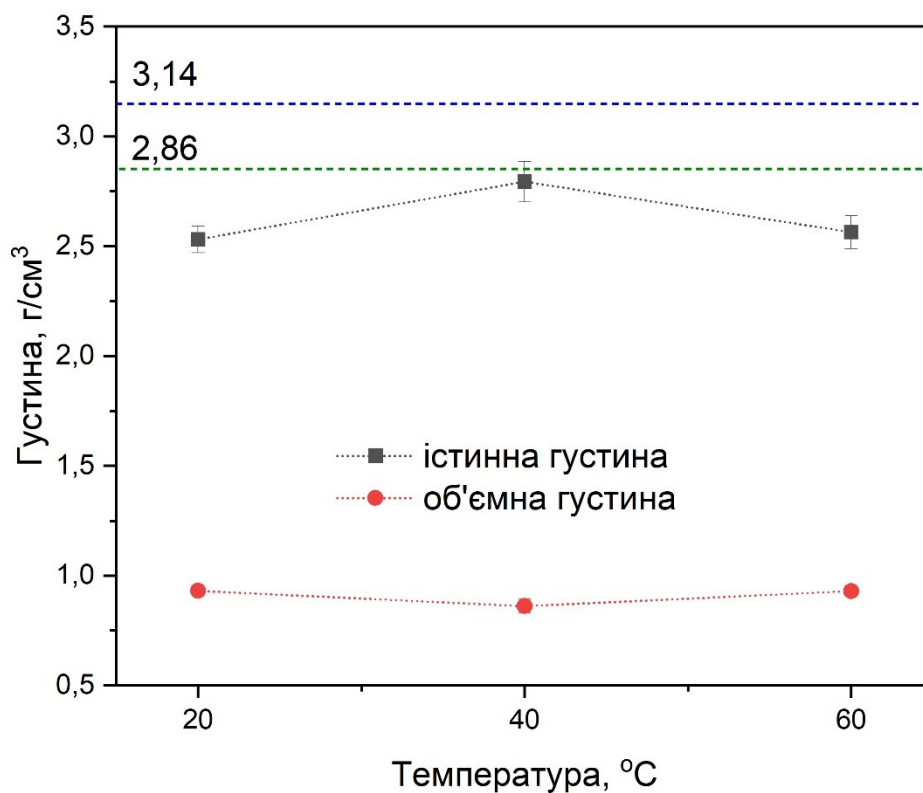


Рисунок 2.2. Об'ємна та істинна густина зразків КФЦ, що витримували за різної температури.

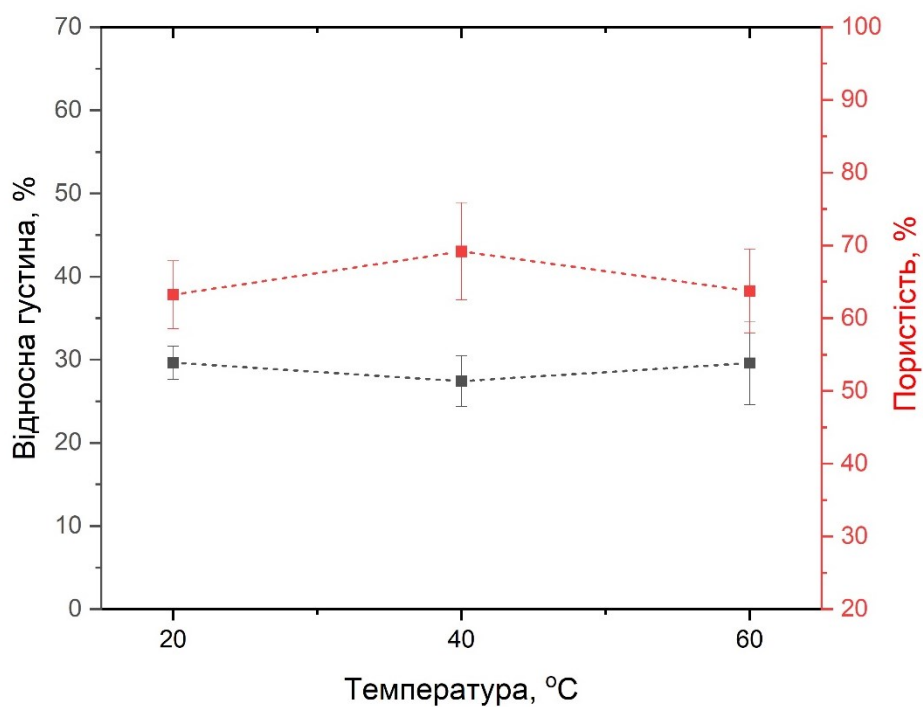


Рисунок 2.3. Відносна густина та пористість зразків КФЦ, що витримували за різної температури.

Пористість розраховується на основі вимірювань істинної густини, а відносна густина – об’ємної густини. Високі показники пористості вказують на наявність великого об’єму внутрішніх пор, які не можуть бути виявлені при дослідженні поверхні. Також низькі показники відносної густини підтверджують наявність нанопористості зразків КФЦ, що є характерною особливістю таких матеріалів.

Дослідження механічних характеристик зразків КФЦ, що витримували за різної температури показали, що вони характеризуються низькою твердістю поверхневого шару (Рис. 2.4.). Так найбільша твердість була виміряна за методом Виккерса для зразка КФЦ, що витримували за 20 °С склала лише 5,69 кгс/мм². Для інших зразків вона виявилася ще нижчою (близько 4 кгс/мм²). Загальна низька твердість передусім пов’язана з низькою густиною зразків і наявністю великої кількості поверхневих дефектів (тріщини та пори). Дещо вища мікротвердість зразку, КФЦ, що витримували за 20 °С, можливо пов’язана з відносним пересиханням поверхневого шару. Про що свідчить наявність макротріщин.

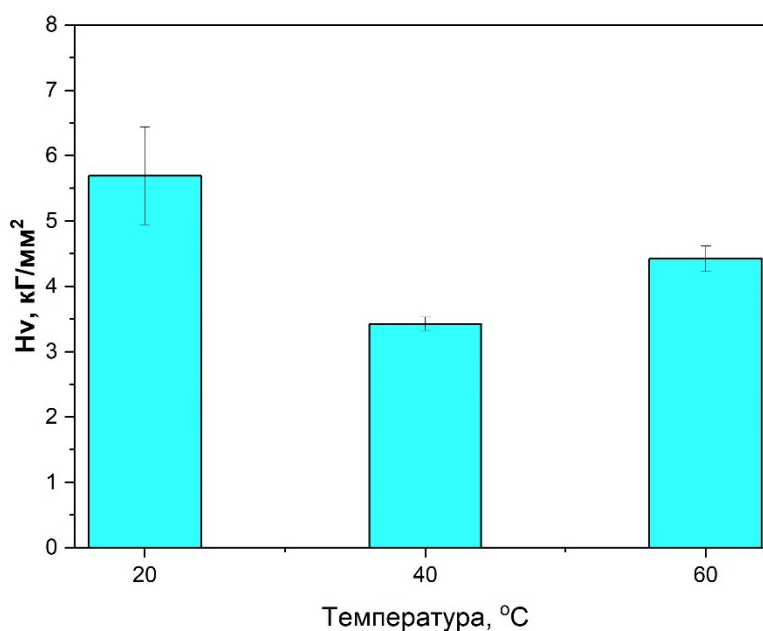


Рисунок 2.4. Мікротвердість зразків КФЦ, що витримували за різної температури.

Вимірювання твердості дюрометром Шора показали значення, що характерні твердим гума́м. Зафіксували збільшення твердості з ростом температури витримки зразків КФЦ. Найбільша твердість склала 97 відн. од. по шкалі Шора А для зразка, що витримували при 60 °С (Рис. 2.5.). Відмінність залежності твердості від мікротвердості можливо пов'язано з більшою площею та глибиною вдавлення індентора дюрометра Шора.

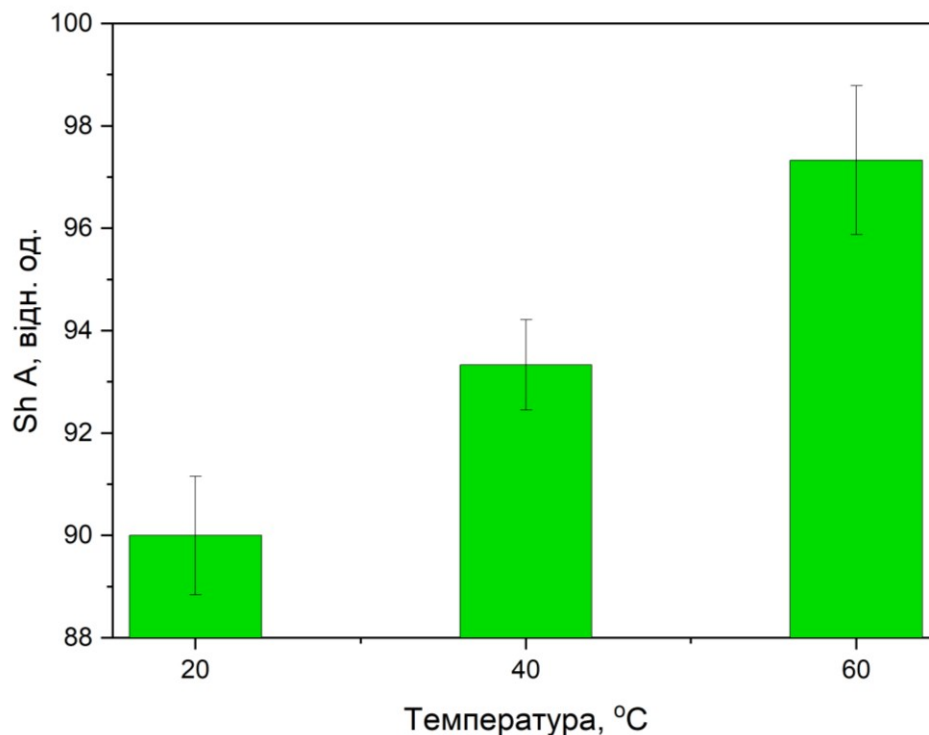


Рисунок 2.5. Твердість зразків КФЦ, що витримували за різної температури.

Також була виміряна компресійна міцність зразків КФЦ, що витримували за різної температури (Рис. 2.6.). На подив вона виявилася навіть дещо вище раніше отриманих величин (чорна пунктирна лінія) [61]. Найбільша величина компресійної міцності була зафіксована для зразка КФЦ, що витримували за 40 °С. Вона склала 10,9 МПа. Високі показники міцності можливо пов'язані з наявністю великої кількості тріщин, що ускладнюють руйнування зразків. Це частково підтверджується фактом спостереження утворення додаткових тріщин на боковій поверхні зразків. При цьому зразок зберігав свою цілісність і витримував подальше збільшення тиску.

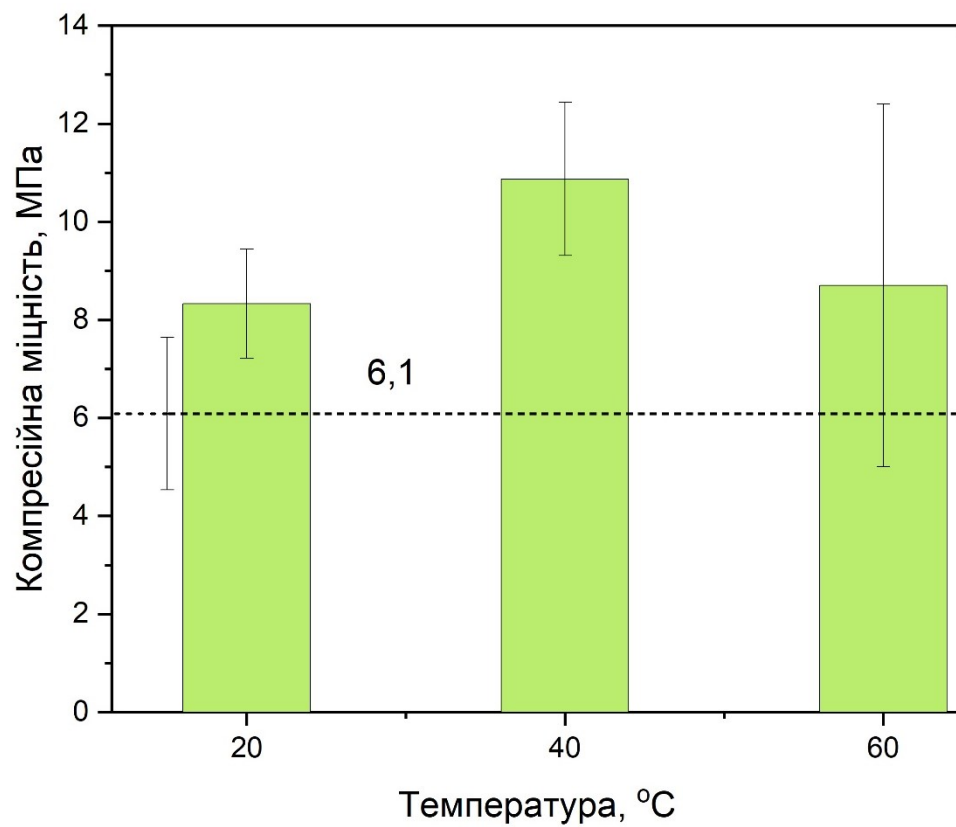


Рисунок 2.6. Компресійна міцність зразків КФЦ, що витримували за різної температури.

ВИСНОВКИ

- 1 Досліджено вплив температури схоплення на властивості апатитових кісткових цементів на основі α' -метастабільного трикальційфосфату.
- 2 Виявили слабку залежність фізичних характеристик кісткових цементів на основі α' -метастабільного трикальційфосфату від температури схоплення.
- 3 Низьку твердість зразків апатитових кісткових цементів, що витримували за різної температури, пов'язали з великою кількістю поверхневих дефектів і високою пористістю зразків.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Bioactive calcium phosphate materials and applications in bone regeneration / J. Jeong et al. Biomaterials Research. 2019. Vol. 23
2. Meeder P. J., Eggers C. 1. The history of autogenous bone grafting. Injury. 1994. Vol. 25. P. SA2–SA4. URL: [https://doi.org/10.1016/0020-1383\(94\)90254-2](https://doi.org/10.1016/0020-1383(94)90254-2).
3. Microporosity enhances bioactivity of synthetic bone graft substitutes / K. A. Hing et al. Journal of Materials Science: Materials in Medicine. 2005. Vol. 16, no. 5. P. 467–475. URL: <https://doi.org/10.1007/s10856-005-6988->
4. Brown WE, Chow LC. A new calcium phosphate setting cement. J Dent Res 1983;62:672-679.
5. LeGeros RZ, Chohayeb A, Shulman A. Apatitic calcium phosphates: possible dental restorative materials. J Dent Res 1982;61:343-347.
6. Bohner M. Reactivity of calcium phosphate cements. Journal of Materials Chemistry. 2007. Vol. 17, no. 38. P. 3980. URL: <https://doi.org/10.1039/b706411j>.
7. New processing approaches in calcium phosphate cements and their applications in regenerative medicine / M. P. Ginebra et al. Acta Biomaterialia. 2010. Vol. 6, no. 8. P. 2863–2873. URL: <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2010.01.036>.
8. Dorozhkin S. V. Calcium orthophosphate cements for biomedical application. Journal of Materials Science. 2008. Vol. 43, no. 9. P. 3028–3057. URL: <https://doi.org/10.1007/s10853-008-2527-z>.
9. Vereecke G., Lemaître J. Calculation of the solubility diagrams in the system $\text{Ca}(\text{OH})_2\text{-H}_3\text{PO}_4\text{-KOH-HNO}_3\text{-CO}_2\text{-H}_2\text{O}$. Journal of Crystal Growth. 1990. Vol. 104, no. 4. P. 820–832. URL: [https://doi.org/10.1016/0022-0248\(90\)90108-w](https://doi.org/10.1016/0022-0248(90)90108-w).
10. C. CHOW L. Next generation calcium phosphate-based biomaterials. Dental Materials Journal. 2009. Vol. 28, no. 1. P. 1–10. URL: <https://doi.org/10.4012/dmj.28.1>.

11. Octacalcium Phosphate / ed. by L. C. Chow, E. D. Eanes. S. Karger AG, 2001.
URL: <https://doi.org/10.1159/isbn.978-3-318-00704-6>.
12. Fernandez E, Gil FJ, Ginebra MP, Driessens F, Planell JA, Best SM. Calcium phosphate bone cements for clinical applications - part i: solution chemistry. J Mater Sci-Mater M 1999;10:169-176.
13. Chen W.-C., Lin J.-H. C., Ju C.-P. Transmission electron microscopic study on setting mechanism of tetracalcium phosphate/dicalcium phosphate anhydrous-based calcium phosphate cement. Journal of Biomedical Materials Research. 2003. Vol. 64A, no. 4. P. 664–671. URL: <https://doi.org/10.1002/jbm.a.10250>.
14. Calcium phosphate cements as drug delivery materials / M.-P. Ginebra et al. Advanced Drug Delivery Reviews. 2012. Vol. 64, no. 12. P. 1090–1110. URL: <https://doi.org/10.1016/j.addr.2012.01.008>.
15. Durucan C., Brown P. W. Kinetic Model for α -Tricalcium Phosphate Hydrolysis. Journal of the American Ceramic Society. 2002. T. 85, № 8. C. 2013–2018. URL: <https://doi.org/10.1111/j.1151-2916.2002.tb00397.x>.
16. Ginebra M. P., Driessens F. C. M., Planell J. A. Effect of the particle size on the micro and nanostructural features of a calcium phosphate cement: a kinetic analysis. Biomaterials. 2004. Vol. 25, no. 17. P. 3453–3462. URL: <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2003.10.049>.
17. Effect of particle size, crystal phase and crystallinity on the reactivity of tricalcium phosphate cements for bone reconstruction / T. J. Brunner et al. Journal of Materials Chemistry. 2007. Vol. 17, no. 38. P. 4072. URL: <https://doi.org/10.1039/b707171j>.
18. Böhner M., Brunner T. J., Stark W. J. Controlling the reactivity of calcium phosphate cements. Journal of Materials Chemistry. 2008. Vol. 18, no. 46. P. 5669. URL: <https://doi.org/10.1039/b811953h>.
19. Amorphous α -Tricalcium Phosphate: Preparation and Aqueous Setting Reaction / U. Gbureck та ін. Journal of the American Ceramic Society. 2004.

- T. 87, № 6. C. 1126–1132. URL: <https://doi.org/10.1111/j.1551-2916.2004.01126.x>.
20. Correlating crystallinity and reactivity in an α -tricalcium phosphate / C. L. Camiré та ін. *Biomaterials*. 2005. Т. 26, № 16. С. 2787–2794. URL: <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2004.08.001>.
21. Comparison of amorphous TCP nanoparticles to micron-sized α -TCP as starting materials for calcium phosphate cements / T. J. Brunner та ін. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*. 2007. Т. 83B, № 2. С. 400–407. URL: <https://doi.org/10.1002/jbm.b.30809>.
22. The effects of temperature on the behaviour of an apatitic calcium phosphate cement / M. P. Ginebra et al. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*. 1995. Vol. 6, no. 12. P. 857–860. URL: <https://doi.org/10.1007/bf00134332>.
23. TenHuisen K. Formation of calcium-deficient hydroxyapatite from α -tricalcium phosphate. *Biomaterials*. 1998. Т. 19, № 23. С. 2209–2217. URL: [https://doi.org/10.1016/s0142-9612\(98\)00131-8](https://doi.org/10.1016/s0142-9612(98)00131-8).
24. Durucan C, Brown PW. α -tricalcium phosphate hydrolysis to hydroxyapatite at and near physiological temperature. *J Mater Sci-Mater M* 2000;11:365-371.
25. Tenhuisen K. S., Brown P. W. The effects of citric and acetic acids on the formation of calcium-deficient hydroxyapatite at 38°C. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*. 1994. Vol. 5, no. 5. P. 291–298. URL: <https://doi.org/10.1007/bf00122399>.
26. TenHuisen K. S., Brown P. W. Hydrolysis of α -tricalcium phosphate in NaF solutions. *Biomaterials*. 1999. Т. 20, № 5. С. 427–434. URL: [https://doi.org/10.1016/s0142-9612\(98\)00186-0](https://doi.org/10.1016/s0142-9612(98)00186-0).
27. Durucan C., Brown P. W. Kinetic Model for α -Tricalcium Phosphate Hydrolysis. *Journal of the American Ceramic Society*. 2002. Т. 85, № 8. С. 2013–2018. URL: <https://doi.org/10.1111/j.1151-2916.2002.tb00397.x>.
28. Kinetic study of the setting reaction of a calcium phosphate bone cement / E. Fernandez et al. *Journal of Biomedical Materials Research*. 1996. Vol. 32, no.

3. P. 367–374. URL: [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-4636\(199611\)32:3%3C367::aid-jbm9%3E3.0.co;2-q](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-4636(199611)32:3%3C367::aid-jbm9%3E3.0.co;2-q).
29. Setting Reaction and Hardening of an Apatitic Calcium Phosphate Cement / M. P. Ginebra et al. *Journal of Dental Research*. 1997. Vol. 76, no. 4. P. 905–912. URL: <https://doi.org/10.1177/00220345970760041201>.
30. Ginebra MP, Fernandez E, Driessens F, Planell JA. Modeling of the hydrolysis of α -tricalcium phosphate. *J Am Ceram Soc* 1999;82:2808-2812.
31. Deb S. Orthopaedic bone cements. Woodhead Publishing Limited, 2008. URL: <https://doi.org/10.1533/9781845695170>
32. FERNÁNDEZ E., GIL F. J., GINEBRA M. P., DRIESSENS F. C. M., PLANELL J. A., BEST S. Calcium Phosphate Bone Cements for Clinical Applications Part II: Precipitate Formation During Setting Reactions. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*. 1999. Vol. 10, No. 3. P. 177–183. URL: <https://doi.org/10.1023/a:1008892706346>.
33. CHOW L. C. Development of Self-Setting Calcium Phosphate Cements. *Journal of the Ceramic Society of Japan*. 1991. Vol. 99, no. 1154. P. 954–964. URL: <https://doi.org/10.2109/jcersj.99.954>.
34. BROWN W. E., CHOW L. C. A new calcium phosphate setting cement. *Journal of Dental Research*. 1983. Vol. 62. P. 672.
35. BROWN W. E., CHOW L. C. Dental restorative cement pastes. US Patent No. 4518430. Filed May 18, 1983; Published May 21, 1985.
36. Brown P. W., Fulmer M. Kinetics of Hydroxyapatite Formation at Low Temperature. *Journal of the American Ceramic Society*. 1991. Vol. 74, no. 5. P. 934–940. URL: <https://doi.org/10.1111/j.1151-2916.1991.tb04324.x>.
37. XIE L., MONROE E. A. Calcium phosphate and hydroxylapatite ceramics. In: YAMAMURO T., HENCH L., WILSON J. (Eds.), *Handbook of Bioactive Ceramics*. Vol. II. Boca Raton, Florida: CRC Press, 1990. P. 29–37.
38. Ginebra M. P., Driessens F. C. M., Planell J. A. Effect of the particle size on the micro and nanostructural features of a calcium phosphate cement: a kinetic analysis. *Biomaterials*. 2004. Vol. 25, no. 17. P. 3453–3462. URL: <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2003.10.049>.

39. ASTM. Standard test method for time of setting of hydraulic-cement paste by gillmore needles. ASTM C266-08 2008.
40. Effective formulations for the preparation of calcium phosphate bone cements / F. C. M. Driessens et al. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*. 1994. Vol. 5, no. 3. P. 164–170. URL: <https://doi.org/10.1007/bf00053338>
41. Osteotransductive bone cements / F. C. M. Driessens et al. *Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers, Part H: Journal of Engineering in Medicine*. 1998. Vol. 212, no. 6. P. 427–435. URL: <https://doi.org/10.1243/0954411981534196>.
42. Ginebra M. M. P. Desarrollo y caracterización de un cemento óseo basado en fosfato tricácico para aplicaciones quirúrgicas : doctoral thesis. 1997. URL: <http://hdl.handle.net/10803/6064>.
43. Structure and Mechanical Properties of Cortical Bone / M. Ontañón et al. *Structural Biological Materials - Design and Structure-Property Relationships*. 2000. P. 33–71. URL: [https://doi.org/10.1016/s1470-1804\(00\)80007-3](https://doi.org/10.1016/s1470-1804(00)80007-3).
44. Burstein A., Reilly D., Martens M. Aging of bone tissue. *The Journal of Bone & Joint Surgery*. 1976. Vol. 58, no. 1. P. 82–86. URL: <https://doi.org/10.2106/00004623-197658010-00015>.
45. Carter D., Hayes W. The compressive behavior of bone as a two-phase porous structure. *The Journal of Bone & Joint Surgery*. 1977. Vol. 59, no. 7. P. 954–962. URL: <https://doi.org/10.2106/00004623-197759070-00021>.
46. Driessens F. C. M., Planell J. A., Boltong M. G., Khairoun I., Ginebra M. P. Osteotransductive bone cements. *Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers, Part H: Journal of Engineering in Medicine*. 1998. Vol. 212, No. 6. P. 427–435. URL: <https://doi.org/10.1243/0954411981533860>
47. Non-decay type fast-setting calcium phosphate cement: composite with sodium alginate / K. Ishikawa et al. *Biomaterials*. 1995. Vol. 16, no. 7. P. 527–532. URL: [https://doi.org/10.1016/0142-9612\(95\)91125-i](https://doi.org/10.1016/0142-9612(95)91125-i).

48. Effect of calcium carbonate on clinical compliance of apatitic calcium phosphate bone cement / I. Khairoun et al. *Journal of Biomedical Materials Research*. 1997. Vol. 38, no. 4. P. 356–360. URL: [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-4636\(199724\)38:4%3C356::aid-jbm8%3E3.0.co;2-n](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-4636(199724)38:4%3C356::aid-jbm8%3E3.0.co;2-n).
49. Addition of cohesion promoters to calcium phosphate cements / I. Khairoun et al. *Biomaterials*. 1999. Vol. 20, no. 4. P. 393–398. URL: [https://doi.org/10.1016/s0142-9612\(98\)00202-6](https://doi.org/10.1016/s0142-9612(98)00202-6).
50. Driessens F. C. M. Chemistry and applied aspects of calcium phosphate bone cements. In: *Concepts and clinical applications of ionic cements*. Meeting of the European Society for Biomaterials, Arcachon, France, 1999.
51. Ashby MF, Jones DRH. *Engineering materials 1: an introduction to properties, applications and design*: Butterworth-Heinemann, 2011.
52. Wagoner Johnson A. J., Herschler B. A. A review of the mechanical behavior of CaP and CaP/polymer composites for applications in bone replacement and repair. *Acta Biomaterialia*. 2011. Vol. 7, no. 1. P. 16–30. URL: <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2010.07.012>.
53. Modelling the mechanical properties of microporous and macroporous biphasic calcium phosphate bioceramics / F. Tancr  t et al. *Journal of the European Ceramic Society*. 2006. Vol. 26, no. 16. P. 3647–3656. URL: <https://doi.org/10.1016/j.jeurceramsoc.2005.12.015>.
54. Influence of microporosity and macroporosity on the mechanical properties of biphasic calcium phosphate bioceramics: Modelling and experiment / F. Pecqueux et al. *Journal of the European Ceramic Society*. 2010. Vol. 30, no. 4. P. 819–829. URL: <https://doi.org/10.1016/j.jeurceramsoc.2009.09.017>.
55. Bioactive glass scaffolds for bone tissue engineering: state of the art and future perspectives / Q. Fu et al. *Materials Science and Engineering: C*. 2011. Vol. 31, no. 7. P. 1245–1256. URL: <https://doi.org/10.1016/j.msec.2011.04.022>.

56. Wagh A. S., Singh J. P., Poeppel R. B. Dependence of ceramic fracture properties on porosity. *Journal of Materials Science*. 1993. Vol. 28, no. 13. P. 3589–3593. URL: <https://doi.org/10.1007/bf01159841>.
57. Role of macropore size in the mechanical properties and in vitro degradation of porous calcium phosphate cements / B. Feng et al. *Materials Letters*. 2010. Vol. 64, no. 18. P. 2028–2031. URL: <https://doi.org/10.1016/j.matlet.2010.06.008>.
58. Liu C. Effects of the granularity of raw materials on the hydration and hardening process of calcium phosphate cement. *Biomaterials*. 2003. Vol. 24, no. 23. P. 4103–4113. URL: [https://doi.org/10.1016/s0142-9612\(03\)00238-2](https://doi.org/10.1016/s0142-9612(03)00238-2).
59. Liu CS, Shen W. Effect of crystal seeding on the hydration of calcium phosphate cement. *J Mater Sci-Mater M* 1997;8:803-807.
60. Yang Q., Troczynski T., Liu D.-M. Influence of apatite seeds on the synthesis of calcium phosphate cement. *Biomaterials*. 2002. Vol. 23, no. 13. P. 2751–2760. URL: [https://doi.org/10.1016/s0142-9612\(02\)00010-8](https://doi.org/10.1016/s0142-9612(02)00010-8).
61. Z Zyman, M Epple, A Goncharenko, O Onyshchenko, D Rokhmistrov, O Prymak and K Loza, Favorable features of a calcium phosphate cement based on a metastable $\bar{\alpha}$ -tricalcium phosphate and reinforced by hydroxyapatite whiskers, *Phys. Scr.* 98 (2023) 125905