


Міністерство освіти і науки України
Національний університет «Києво-Могилянська академія»
Факультет природничих наук
Кафедра хімії

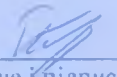
Кваліфікаційна робота
освітній ступінь - бакалавр

на тему: «СИНТЕЗ ТА ЛЮМІНЕСЦЕНТНІ ВЛАСТИВОСТІ
ГІДРОКСИПАТИТУ ДОПОВАНОГО ТЕРБИЄМ»

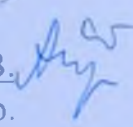
Виконала: студентка 4-го року навчання,
Спеціальності 102-Хімія

 Гранат Марія Володимирівна
Науковий керівник: Побігай Г.А.
к. т. н., доцент

Науковий консультант: Кусяк А.П.
к. х. н., старший науковий співробітник

Рецензент Хозаєв Р.Б. 
(прізвище і підпис)

Кваліфікаційна робота захищена
з оцінкою « 95 балів (відмінно) »

Секретар ЕК: Мурланова Т.В. 
« 11 » серпня 2024 р.

Міністерство освіти і науки України
Національний університет «Києво-Могилянська академія»
Факультет природничих наук
Кафедра хімії

Кваліфікаційна робота

освітній ступінь - бакалавр

на тему: **«СИНТЕЗ ТА ЛЮМІНЕСЦЕНТНІ ВЛАСТИВОСТІ
ГІДРОКСИПАТИТУ ДОПОВАНОГО ТЕРБИЄМ»**

Виконала: студентка 4-го року навчання,
Спеціальності 102-Хімія

Гранат Марія Володимирівна

Науковий керівник: Побігай Г.А.
к. т. н., доцент

Науковий консультант: Кусяк А.П.
к. х. н., старший науковий співробітник

Рецензент _____
(прізвище і підпис)

Кваліфікаційна робота захищена
з оцінкою « _____ »

Секретар ЕК: Мурланова Т.В.
« ____ » _____ 2024 р.

ЗМІСТ

ВСТУП.....	4
РОЗДІЛ 1.....	6
ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД.....	6
1.1 Загальні хімічні характеристики гідроксиапатиту.....	6
1.2 Фізичні характеристики гідроксиапатиту.....	8
1.3 Люмінесцентні властивості рідкоземельних елементів.....	10
1.4 Методи синтезу гідроксиапатиту.....	12
1.5 Гідроксиапатит допований Європієм.....	16
1.6 Гідроксиапатит допований Лантаном.....	19
1.7 Гідроксиапатит легований Тербієм.....	21
РОЗДІЛ 2.....	25
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА.....	25
2.1. Реактиви та матеріали.....	25
2.2. Методики синтезу наночастинок	26
2.2.1. Синтез гідроксиапатиту НА.....	26
2.2.2. Синтез тербій (III) нітрату.....	27
2.2.3. Синтез нанокристалів Tb-НА.....	27
2.2.4. Синтез нанокристалів Tb-НА з використанням цетилтриметиламоній броміду (СТАВ) як розмір-контролеру.....	27
2.2.5. Синтез нанокристалів Tb-НА з використанням поліетиленгліколю (PEG) як розмір-контролеру.....	28
2.3. Методи досліджень.....	28
2.3.1. Методика визначення елементарного аналізу методом атомно-емісійної спектроскопії з індуктивно зв'язаною плазмою.....	28

2.3.2. Методика отримання зображень поверхні трансмісійним електронним мікроскопом.....	29
2.3.3. Методика визначення гідродинамічного розміру та ζ -потенціалу.....	29
2.3.4. Методика отримання інфрачервоних спектрів.....	29
2.3.5. Методика дослідження рентгеніндукованої люмінесценції.....	30
РОЗДІЛ 3.....	31
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ.....	31
3.1. Фізико-хімічні властивості наночастинок	31
3.2. Дослідження морфології наночастинок.....	32
3.3. Дослідження рентгеніндукованої люмінесценції наночастинок.....	35
ВИСНОВКИ.....	37
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ.....	38

ВСТУП

Біоактивні неорганічні матеріали з кожним роком користуються все більшим попитом на їх використання в медичних застосуваннях. Прикладом є гідроксиапатит, на основі якого отримують матеріали, що здатні до біологічного розкладу, а окрім того проявляють біоактивність, біосумісність, остеокондуктивність, нетоксичність [1].

Багато досліджень спрямовані на синтез люмінесцентних біоактивних неорганічних матеріалів. Нанорозміри таких люмінесцентних матеріалів є важливим критерієм при використанні фоточутливих матеріалів для сучасних оптоелектронних та фотонних пристроїв, які використовуються не лише у біомедичних дослідженнях [2].

Однією з ключових характеристик таких матеріалів, окрім їхньої люмінісценції та магніточутливості, яка дозволяє використовувати їх для спостереження за допомогою конфокальних мікроскопів або магнітно-резонансної томографії (МРТ), є низький рівень токсичності [3, 4].

Як носій для доставки ліків та інших терапевтичних засобів перспективним є використання нанорозмірного гідроксиапатиту (НА). Це дозволяє здійснювати більш ефективне та безпечне лікування, через забезпечення передбачуваної терапевтичної відповіді, за допомогою контрольованого вивільнення лікарського препарату [5,6].

На даний момент доповані лантаноїдами наночастинки гідроксиапатиту, розглядаються як нова категорія люмінесцентних оптичних міток, що можуть бути перспективною альтернативою органічним флуорофорам і квантовим точкам. Синтетичний апатит відрізняється від біологічного гідроксиапатиту за своєю стехіометрією, складом, ступенем кристалічності та параметрами кристалічної решітки, термічною стабільністю, біоактивністю та швидкістю резорбції. Ці характеристики обумовлені іонним заміщенням іонів Ca^{2+} , PO_4^{3-} або OH^- [7].

Актуальність. Гідроксиапатит допований лантаноїдами може застосовуватись в біологічних, медичних і хімічних дослідженнях клітин або тканин, як матеріал, що покращуватиме їх зображення завдяки своїм люмінесцентним властивостям. Перевагами у використанні в якості допанта Тербію є його мала токсичність, біосумісність, хімічна стабільність і довготривала стабільна люмінесценція.

Мета роботи: синтезувати наночастинки гідроксиапатиту допованого Тербієм з використанням поверхнево-активних речовин як розмір-контролерів і встановити їх морфологічні та люмінесцентні властивості.

Для досягнення мети було поставлено такі **завдання:**

- провести літературний огляд задля обґрунтування обраної теми досліджень, ознайомитись з методами добування гідроксиапатиту лантаноїдами та синтезу люмінесцентних наночастинок;
- синтезувати золь-гель методом наночастинки гідроксиапатиту допованого Тербієм з використанням поверхнево-активних речовин як розмір-контролерів;
- дослідити фізико-хімічні властивості одержаних наночастинок;
- дослідити морфологію одержаних наночастинок;
- дослідити та підтвердити люмінесцентні властивості наночастинок.

Об'єктом дослідження є синтез наночастинок гідроксиапатиту допованого Тербієм з використанням поверхнево-активних речовин.

Предметом дослідження морфологічні і люмінесцентні властивості синтезованих наночастинок гідроксиапатиту допованого Тербієм.

Методи дослідження: рентгеніндукована люмінесценція (РЛ), трансмісійна електронна мікроскопія (ТЕМ), динамічне розсіювання світла (DLS), інфрачервона спектроскопія (ІЧ), атомно-емісійна спектроскопія з індуктивно-зв'язаною плазмою (ICP-AES).

РОЗДІЛ 1. ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД

1.1 Загальні хімічні характеристики гідроксиапатиту

НА є неорганічною складовою твердих тканин людини, таких, наприклад, як зуби та кістка. Матеріали на його основі використовують як імплантати в організм людини. Природний гідроксиапатит зазвичай отримують з шкаралуп, коралів, риб'ячих кісток, курячих кісток та інших джерел [8].

Біологічний апатит є нестехіометричним фосфатом кальцію, який містить іони, такі як Mg^{2+} , CO_3^{2-} та Na^+ , та значно відрізняється від синтетичного гідроксиапатиту своєю стехіометрією, складом і кристалічністю. Синтетичний НА є стехіометричним матеріалом з відношенням Ca:P, рівним 1,67. Резорбція синтетичного НА повільна через його високу кристалічність, і внаслідок цього він має недостатню здатність швидко інтегрувати в кісткову тканину: стимулювати або підвищувати ріст нової кістки (рис.1.1) [9,10].

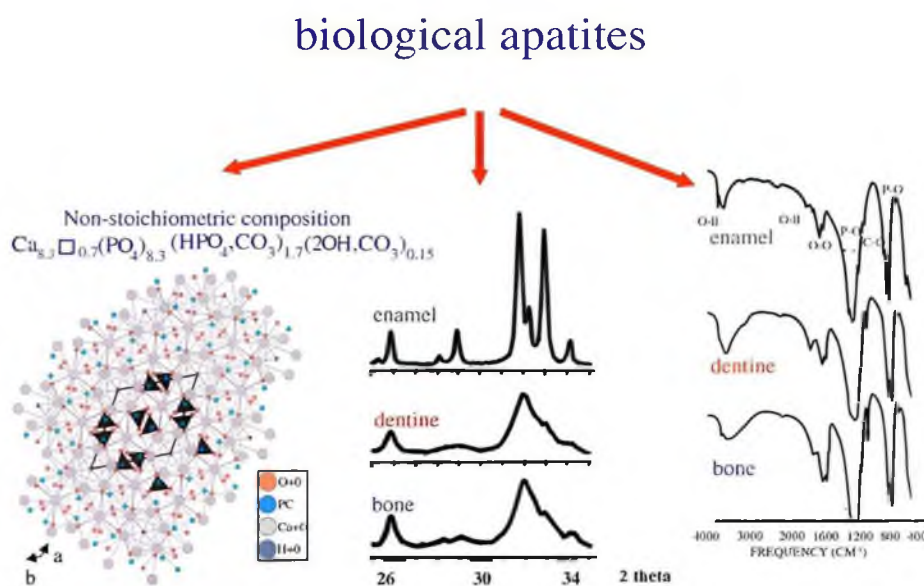


Рис.1.1. Кристалічна структура біологічного апатиту. Порошкові рентгенограми та інфрачервоні спектри емалі, дентину, кістки.

Існує багато хімічних методів для синтезу НА, які відрізняються складністю, енергетичними вимогами, якістю кристалів синтезованого продукту і небезпекою продуктів синтезу. Так, синтезований за допомогою різноманітних хімічних реакцій, реакції у твердому стані та конденсації. Синтез НА за допомогою методу золь-гель включає змішування попередніх кальцій та фосфоровмісних речовин. Відносно золь-гель синтез НА останнім часом здобув значну увагу [11].

На жаль, чистий гідроксиапатит не може проявляти флуоресценцію при видимому збудженні. Крім того, загалом вважається, що іони Ca^{2+} не мають люмінесцентних властивостей. Однак завдяки їх великим біодеградуючим характеристикам, наночастинки гідроксиапатиту є відмінним матеріалом для біологічного фарбування та доставки ліків. Попередні дослідження рекомендують використання наночастинок фосфату кальцію як флуоресцентних зондів після добування рідкоземельними елементами [12]. Також вказується, що гідроксиапатит може проявляти флуоресценцію при видимому світлі, якщо він доповнений флуоресцентними іонами, з яких іони Eu^{3+} та Tb^{3+} є найінтенсивнішими емітерами [13].

Найпоширенішими допоміжними іонами для гідроксиапатиту є іони Європію, Тербію, Лантану та їх комбінації. Обираючи саме ці іони, враховують не лише їхню люмінесцентність, але й те, що їхні іонні радіуси майже збігаються з іонним радіусом Кальцію (Ca^{2+}), що полегшує їх заміну в структурі НА під час синтезу. Метод золь-гелю та його варіації виявились відмінними хімічними способами для синтезу НА і НА-сполук завдяки їхній відносній простоті та універсальності (дозволяючи використовувати різні допоміжні техніки), забезпечуючи великий контроль над домішками та хімічним складом, кристалічністю і морфологічними властивостями. Проте, в залежності від отриманого матеріалу, іони рідкоземельних елементів можуть мати різні ступені окиснення. Наприклад, іони Європію можуть бути як Eu^{3+} , так і Eu^{2+} . Наявність іонів у різних ступенях окиснення може впливати на кристалічність та

фотолюмінесцентну властивість матеріалу через можливу дестабілізацію його кристалічної структури [14].

1.2 Фізичні характеристики гідроксиапатиту

Гідроксиапатит має обмежене використання в сферах, де вимагаються високі механічні властивості, через його низьку міцність. Механічні та фізичні властивості НА залежать від кількох факторів, наприклад, таких як співвідношення Кальцію до Фосфору (Ca:P), мікроструктура, форма та розмір частинок, розчинність, наявність домішок та їх склад, тощо [15,16].

Модуль Юнга, що відображає жорсткість НА, знаходиться в діапазоні від 35×10^3 до 120×10^3 МПа, близько до значень твердих тканин. Межі міцності НА при стискуванні, згинанні та розтягу становлять відповідно від 120×10^3 до 900×10^3 МПа, від 38×10^3 до 250×10^3 МПа і від 38×10^3 до 300×10^3 МПа. Ці значення еквівалентні властивостям твердих тканин. Міцність НА зростає зі збільшенням співвідношення Кальцію до Фосфору, досягаючи піку при співвідношенні 1,67, а потім різко зменшується при співвідношенні, меншому за 1,67 (рис. 1.2) [15,17].

Фізичні властивості гідроксиапатиту суттєво залежать від джерела або методу його отримання чи синтезу. НА, який синтезується в лабораторії, має низьку кристалічність та велику площу поверхні, і може мати значну пористість залежно від використаного методу обробки. Природний НА зазвичай отримують методом термічної обробки кісток за високої температури (зазвичай $800\text{ }^\circ\text{C}$), що призводить до висококристалічного НА. Прожарений НА, отриманий з бичачої кістки, має пористість та структуру пор, які відповідають природній кістці. Найстабільніша сіль кальцію фосфату має мольне співвідношення Ca:P 1,67 і зазвичай вивільняється при або вище рН 10. Однак біологічний та синтетичний апатит відрізняється від ідеального стехіометричного співвідношення через заміщення [18].

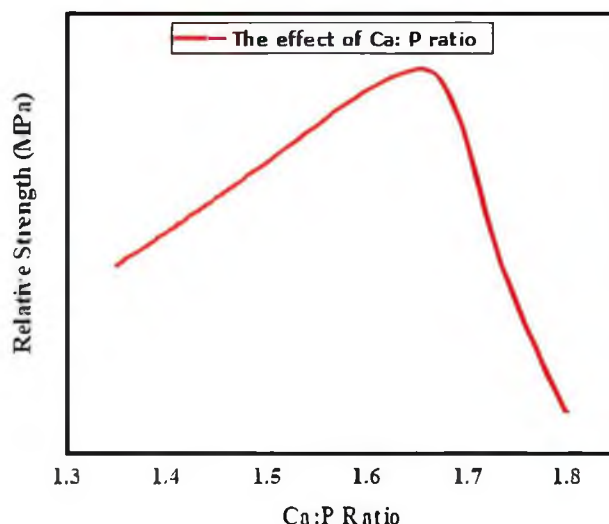


Рисунок 1.2. Вплив молярного співвідношення Ca:P на механічні властивості НАр матеріалів.

Однією з характеристик біокераміки НА є висока діелектрична проникність. Різні фактори, такі як температура, умови експерименту та концентрація домішок, можуть впливати на діелектричну проникність (ϵ_r). На низьких частотах ϵ_r зростає через поляризацію та швидке вирівнювання диполів під впливом зовнішнього електричного поля.

Можливість зміни діелектричних характеристик НА методом впливу на кристалічний склад, форму розташування частинок або розмір молекул вивчається дослідниками. Поляризація та відхилення диполів взаємодіють, коли до НА застосовується зовнішнє електричне поле, що призводить до змін діелектричної проникності та провідності змінного струму в композиції НА [19].

Англійські вчені досліджували використання поляризованих композитів НА- BaTiO_3 , як заміників кісткової тканини. Вони використовували стрічки НА та BaTiO_3 . Додавання BaTiO_3 призводило до збільшення діелектричної проникності та провідності змінного струму матеріалу. Це свідчило про можливість в якості поляризованих заміників кісток [20].

Коли світло проникає через різні середовища, відбуваються зміни в його енергії, що призводять до оптичних явищ, таких як передача, розсіювання та поглиблення світла. У випадку НА, його оптична поведінка визначається довжиною хвилі (λ), показником заломлення (n), значенням ϵ_r та наявністю домішок. Чистий НА має показник заломлення n у діапазоні від 1,640 до 1,650, і ця величина чутлива до поляризації та способу пропускання світла. Оптична активність НА залежить від типу використовуваних домішок [19]. Ще однією важливою характеристикою НА є його діамагнітна поведінка та відсутність неспарених електронів на d-молекулярних орбіталях, якими він володіє [21].

Дослідження магнітних властивостей НА, особливо у взаємодії з іонами Fe^{2+} , Sr, Co, Gd та Fe^{3+} , займає важливе місце в наукових дослідженнях. Вченими проведено значну кількість досліджень, щоб вивчити, як ці легуючі іони впливають на магнітні властивості НА [15, 22].

Для вивчення термічної поведінки апатитів важливо зрозуміти температурні межі аналізу для їх різних типів. В результаті аналізу виявляються зміни у фізико-хімічних властивостях матеріалу. Термічна поведінка НА залежить від характеристик синтезу, таких як структура, хімічний склад, рН розчину, кристалічність, розчинність у воді та інші [15]. Ці властивості впливають на термічні властивості матеріалу, його стійкість та здатність витримувати високі температури без руйнування. Знання цих характеристик дозволяє налаштовувати процеси синтезу для отримання апатитів з певними властивостями, що робить їх ефективними у різних технічних та медичних застосуваннях [23, 24].

1.3. Люмінесцентні властивості рідкоземельних елементів

Фотолюмінесценція є дуже важливим і корисним механізмом для досліджень у галузях тканинної інженерії, хірургії, відновлення тканин та інших. Маркування за допомогою органічних флуоресцентних молекул широко використовується в клінічних випробуваннях протягом багатьох років. Останнім

часом багато неорганічних компонентів, включаючи наночастинки, було запропоновано як потенційні кандидати для цієї ролі. Однак токсичність таких частинок ставить під запитання практичне застосування, склад і нанорозмірний характер. Люмінесцентний матеріал з високою біосумісністю є ідеальним кандидатом для імплантації та клінічного використання. Не лише біокомпатибільність має важливе значення, але й подовжений термін люмінесценції є суттєвою перевагою [1].

Фотоіндуковані явища люмінесценції поділяються на флуоресценцію (час розпаду <10 мс) і фосфоресценцію (час розпаду $>0,1$ с). Згідно їхнього складу, фотолюмінесцентні матеріали можуть бути органічними і неорганічними. Неорганічні матеріали зазвичай мають більший термін служби та кращу стабільність. Загалом для органічних матеріалів, які піддаються метаболізму, ефективний час флуоресценції зазвичай коливається від кількох хвилин до годин, що обмежує їх в діагностичних застосуваннях [1, 25].

Люмінесцентні властивості рідкоземельних елементів широко використовуються, оскільки вони можуть працювати як джерела видимого та ІЧ випромінювання, особливо при доповненні фосфатних сполук, таких як апатит [26]. Термін «рідкоземельні елементи» часто використовується для елементів від Лантану до Лютецію (атомні номери 57–71). Рідкоземельні елементи здобули увагу науковців протягом останнього десятиліття через застосування наприклад, магніти, каталізатори, електроніка, сплави, кераміка тощо. Зараз рідкоземельні елементи мають велике значення для світової економіки. Зокрема, рідкоземельні елементи важливі для нових технологій і досягнень в різних галузях, включаючи енергетику, електроніку та застосування в галузі охорони навколишнього середовища [27].

Люмінесцентні зонди на основі рідкоземельних елементів мають спектральну природу, що робить можливим їх використанням аналогом органічних флуорофорів. Застосування цього класу матеріалів різноманітне, починаючи від внутрішнього виявлення клітинної функції та люмінесцентного

маркування біологічно пов'язаних молекул до розкриття структури та функції білків і ферментів (рис. 1.3). Навіть якщо люмінесцентні властивості водних розчинів елементарних солей рідкоземельних іонів (наприклад, Tb^{3+} , Eu^{3+}) є відносно слабкими через їхній невеликий переріз поглиблення в ультрафіолетовому діапазоні, особливі емісійні характеристики комплексів металевих іонів (Tb^{3+} , Eu^{3+}) застосовуються в біологічних системах [1, 28].

Матеріали на основі рідкоземельних елементів мають цінні переваги порівняно з іншими існуючими фотолюмінесцентними матеріалами завдяки їхній фотостійкості, низькій токсичності, великій термічній та хімічній стабільності, чітким смугам випромінювання та високому квантовому виходу люмінесценції [29].

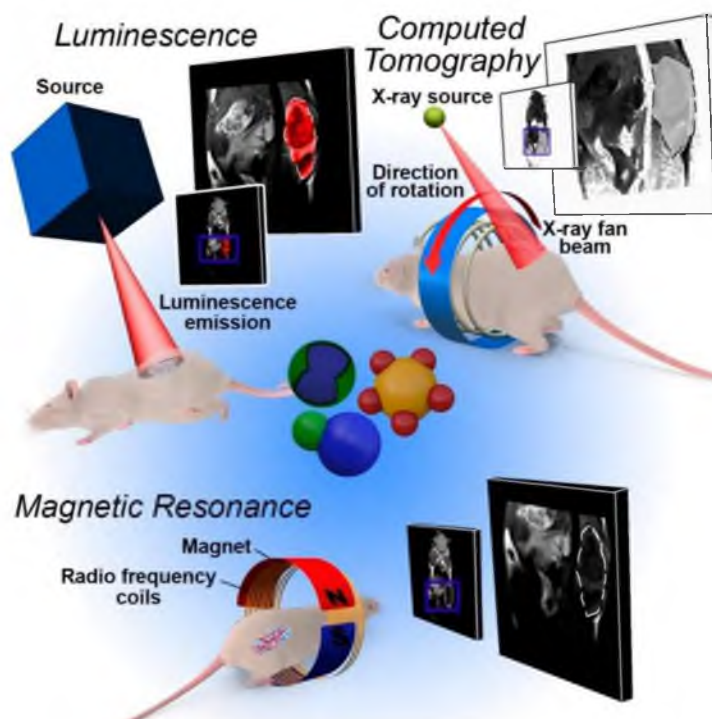
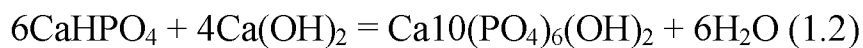


Рис. 1.3. Техніки зображення в діагностиці на основі гетеро структур.

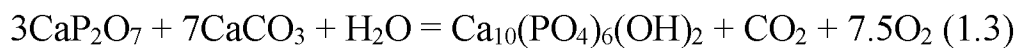
1.4. Методи синтезу гідроксиапатиту

Сухий метод. Розчинник не є необхідним для сухих технік, оскільки він майже не впливає на властивості отриманих порошків, тому ці процедури часто

використовуються для масового виробництва порошків без необхідності контролю параметрів системи [30]. Реакції, що відбуваються в твердому стані між сполуками Ca^{2+} та P^{5+} мають перевагу у виробництві суміші порошків НА. Для отримання чистого порошку гідроксиапатиту можуть використовуватися наступні реакції (рівняння 1.1 та 1.2) [31]:



При 1200 °С для синтезу гідроксиапатиту сухим методом використовуються два основні процеси з використанням водяної пари (рівняння 1.3 та 1.4) [32, 33]:

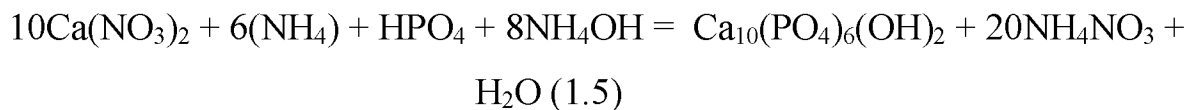


Для підвищення кінетичної ефективності процесу отримання порошку гідроксиапатиту за допомогою сухої техніки використовується механічно-хімічний синтез. У цьому випадку матеріали, що містять іони попередника, піддаються механічному навантаженню, а механічна енергія сприяє структурним змінам і хімічним реакціям. Як видно з вищенаведених рівнянь, можливо отримати заміщені апатити, використовуючи правильне співвідношення вихідних матеріалів у процесі виробництва [15].

Мокрий метод. Мокрі методи – це група методів для виробництва порошків, що включають хімічну реакцію в присутності різного розчинника та температури [34-36].

Хімічне осадження – це метод отримання гідроксиапатиту, який включає використання водних розчинів, де хімічні взаємодії між іонами Ca^{2+} та P^{5+} відбуваються при контрольованому значенні рН та температурі. Найпоширенішою

реакцією є нейтралізація, з водою як кінцевим продуктом [37, 38]. Отриманий гідроксиапатит отримують методом змішування солей нітрату кальцію $(\text{CaNO}_3)_2$ або хлориду кальцію (CaCl_2) з гідрогенфосфатом амонію $((\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4)$ при $\text{pH} > 4,2$, який потім коригується концентрованим амоніаком (NH_4OH) (рівняння 1.5). Температура реакції може варіюватися від кімнатної температури ($25\text{ }^\circ\text{C}$) до наближення точки плавлення води [39-41].



Основні процеси отримання частинок НА хімічним осадженням показані на рисунку 1.4., що включає крапельне додавання одного розчину до іншого зі збереженням мольного співвідношення Ca/P 1,67 за умови неперервного процесу та повільного магнітного перемішування [42].

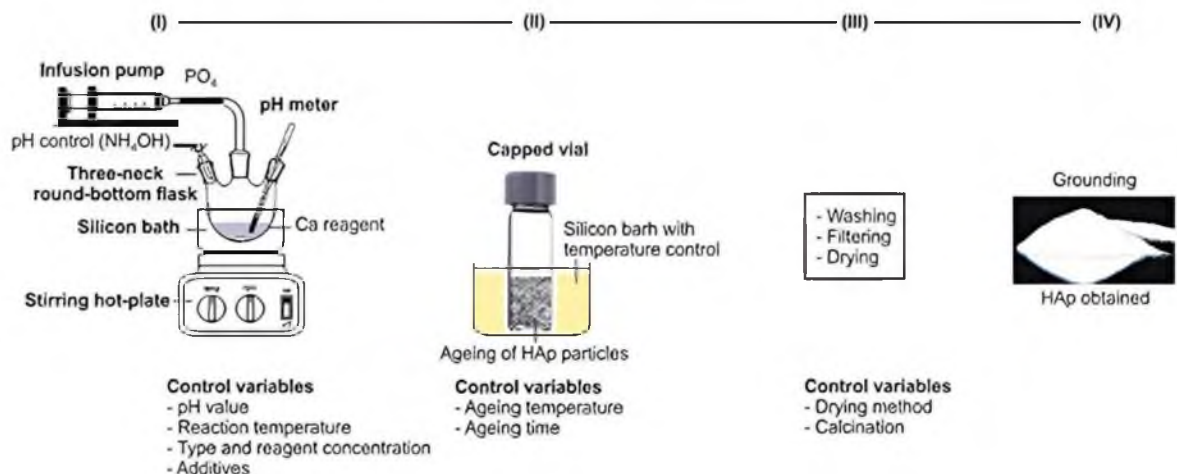


Рис.1.4. Схема хімічного відновлення для синтезу гідроксиапатиту.

Метод золь-гелю. Процес золь-гель включає два механізми: 1) гідроліз у кислому середовищі або основні розчини 2) поліконденсацію гідролізованих продуктів [43]. У більшості випадків $(\text{CaNO}_3)_2$ або CaO реагує в водному чи

органічному розчині з триетилфосфатом ($C_6H_{15}O_4P$) або триетилфосфітом ($C_6H_{19}O_3P$). Наведене нижче рівняння (1.6) є загальною реакцією [44]:



Цей метод має певні переваги перед попередніми, включаючи низькі температури, вищий контроль складу, велику чистоту продуктів реакції і можливість розробки методів для більш широкого спектру застосувань (рис. 1.5) [45].

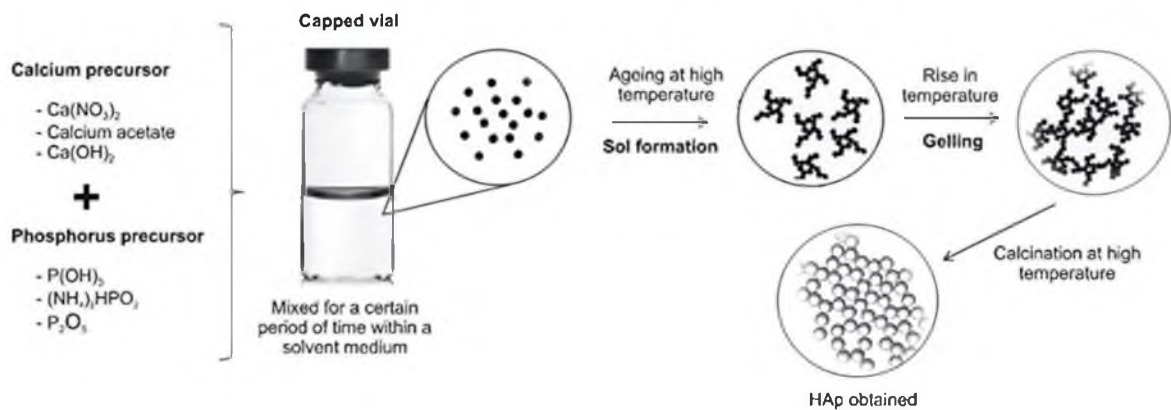
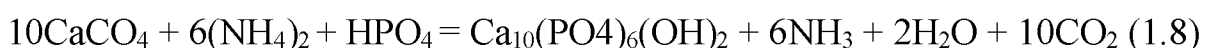
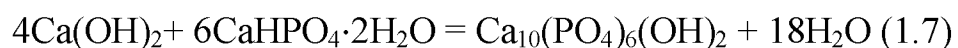


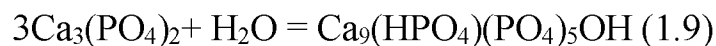
Рис.1.5. Схема методу золь-гелю для виробництва гідроксиапатиту

Гідротермальний метод. Один із загальновизнаних методів отримання гідроксиапатиту при високому тиску та температурі, з використанням органічних модифікаторів для впливу на форму і структуру вироблених кристалів [46, 47]. Формування кристалічного НА можливе гідротермальним методом який є відносно розвинутим [48]. У рівняннях реакцій 1.7 і 1.8 відбувається утворення НА [49]:



Через те, що проміжні компоненти, такі як β -ТСП, $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$, тетракальцій фосфат (ТТСП), $\text{Ca}_4\text{P}_2\text{O}_9$ та $\text{Ca}_4(\text{PO}_4)_2\text{O}$, можуть легко перетворюватися в НА в гідротермальних умовах. Цей метод дозволяє отримати високий ступінь кристалічності, а також співвідношення Са:Р, близьке до стехіометричного значення. Описані процеси в твердому стані також можуть відбуватися в гідротермальних умовах при температурі 275 °С і паровому тиску 12,000 фунтів на квадратний дюйм [15].

Метод гідролізу. Порошки НА можна отримати методом гідролізу фосфатів кальцію. Наприклад, такі як дикальцієвий фосфат дигідрат (ДФДФ), $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$, $(\text{Ca}_8\text{H}_2(\text{PO}_4)_6 \cdot \text{H}_2\text{O})$ та інші, можна гідролізувати для отримання порошку, який має низький вміст Кальцію. Для виробництва зазвичай потрібні низькі температури, менше 100 °С, метод покращує фізичні характеристики фосфатів кальцію завдяки затвердінню та утворює кальцій дефіцитний НА, який розчиняється краще, ніж стехіометричний НА, і, отже, може краще поглиблюватися в кістку (рівняння 1.9) [15]:



Продукт гідролізу є не стехіометричним і утворює голки гідроксиапатиту різних мікронних розмірів. Крім того, традиційний процес гідролізу при низькій температурі може займати від кількох годин до кількох днів для завершення [31].

1.5. Гідроксиапатит допований Європієм

Науковці [50] досліджували механізм люмінесценції наночастинок Eu/Fe:НА, синтезованих методом золь-гелю без додавання будь-яких поверхнево-активних речовин. Концентрації доповнених іонів Eu^{3+} та Fe^{3+} у гідроксиапатиті, виміряних методом ICP-AES (атомна-емісійна спектроскопія з індуктивно

зв'язаною плазмою), були подібні до теоретичних значень (рис.1.6). Синтезовані наночастинки мали люмінесценцію на піках при 536, 590, 615, 650 та 695 нм при збудженні за довжини хвилі 397 нм (рис.1.7). Наночастинки Eu/Fe:HA мали однофазну структуру у нанометровому діапазоні з розмірами приблизно 100 нм і форму стрижнів. Наночастинки були гексагональними однофазними кристалами без наявності другої фази, і вони належать до карбонатного біорозкладного гідроксиапатиту типу В.

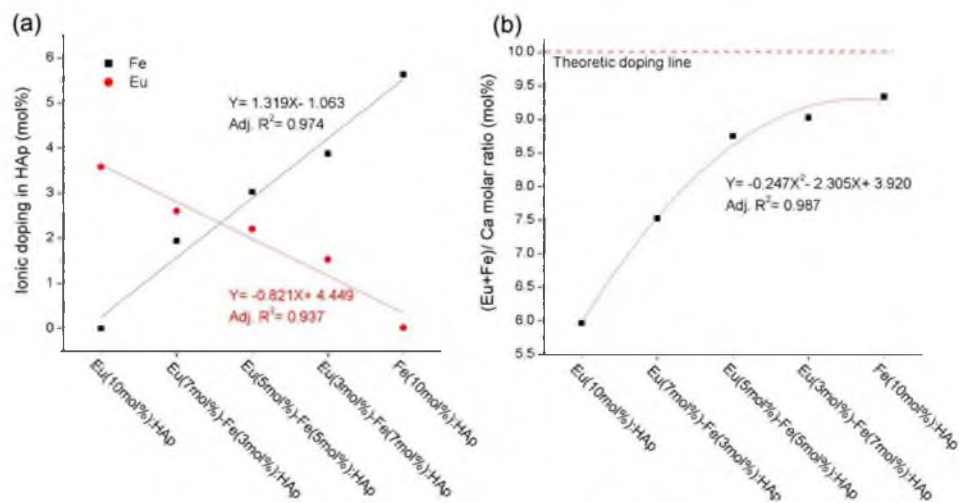


Рис.1.6. Результати ICP-AES: (a) кількість доповнення Eu^{3+} та Fe^{3+} ; (b) мольне співвідношення $(\text{Eu}+\text{Fe})/\text{Ca}$ у гідроксиапатиті з різними концентраціями допантів.

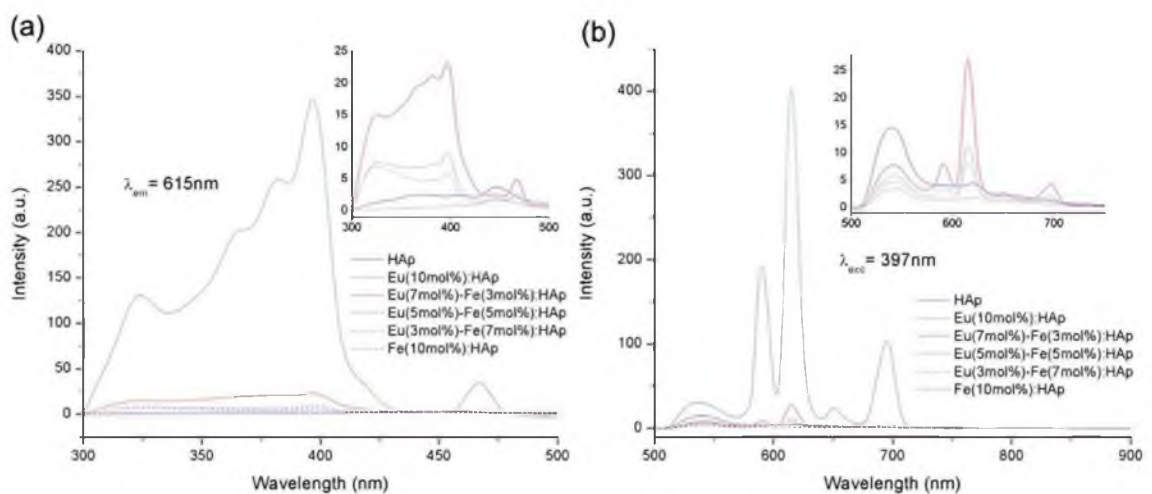


Рис.1.7. Спектри поглинання фотолюмінесценції (PL) та (b) спектри емісії

PL

Авторами було отримано [51] наночастинки НА доповненого Європієм, з використанням водного розчину зі стехіометричною кількістю одноосновного фосфату натрію з поєднанням іншого водного розчину з нітратом кальцію, нітрату Європію (III), пентагідрату та поліакрилової кислоти. Отримані зразки мали люмінесцентні властивості (червоне випромінювання), невелику токсичність (згубний вплив на клітини практично відсутній).

Проводились дослідження люмінесцентного, біоактивного та мезопористого Eu-НА, синтезованого за допомогою простого одно етапного методу, за допомогою катіоноактивної поверхнево-активної речовини як шаблону. Отримані результати мали типову гексагональну структуру, з формою стрижнів та розмірами частинок в діаметрі від 20 до 40 нм і в довжину від 100 до 200 нм [52].

Науковцями було представлено метод фарбування клітин печінки людини з використанням наночастинок Eu-НА як флуоресцентного зонду, отриманих методом вилуговування. Після внутрішньоклітинної асиміляції, інтенсивне зелене та червоне світіння були видимі при опроміненні синім та зеленим світлом відповідно. Наночастинки Eu-НА мали стабільну люмінесценцію та збуджувались довжиною хвилі у видимій області [53].

Також пропонувався синтез наночастинок гідроксиапатиту, доповнених Eu^{3+} та Tb^{3+} методом мікроемульсії зі СТАВ (бромід цетилтриметиламонію)/вода/n-октан/n-бутанол під гідротермальною обробкою [54]. Отримані зразки Eu-НА та Tb:НА показали типові піки випромінювання Eu^{3+} та Tb^{3+} . Інтенсивність люмінесценції цих зразків збільшувалися з температурою сольвотермічної обробки через підвищену кристалічність. Інтенсивність випромінювання люмінесценції Eu^{3+} та Tb^{3+} збільшувалися зі зростанням їхньої концентрації, а потім зменшувалися з подальшим її зростанням, що є наслідком ефекту концентраційного гасіння. Такий ефект також може бути спричинений самопоглинанням [54].

Дослідження авторів [55], повідомляло про неорганічний біопроб, синтезований за низької температури (37 °C). Біопроб складався з мінеральних наночастинок трикальцій фосфату, доповнених Європієм. Розмір, структура та склад підготовленого матеріалу були подібні до мінеральних тканин. Червона люмінесценція отриманого біопроба була стійкою, що означає її придатність для тривалих досліджень живих клітин. З цією метою, клітини епітелію людини підшлункової залози культивували в присутності цих частинок, і їхню внутрішню асиміляцію виявили за допомогою трансмісійного електронного мікроскопу і електронної дифракції.

Згідно з представленими дослідженнями, Eu^{3+} використовують як іон-допант через легкість, з якою він вбудовується в кристалічну ґратку НА завдяки своєму подібному іонному радіусу. Крім того, Eu^{3+} виявляє відмінні оптичні властивості та випромінення в видимій області, переважно з червоним випроміненням з високим стоксів зсувом [56].

1.6. Гідроксиапатит допований Лантаном

Дослідники [57] отримали методом осадження гідроксиапатит з водного розчину Лантану La^{3+} (0–0,75 %) і карбонату (0–6,1 %) з співвідношенням Ca/P (1.54–1.63) та контрольованим рН на рівні 7. Методом ІЧ-спектроскопії встановили, що карбонат в зразках є карбонатом В-типу. Некарбонатні зв'язки під час нагрівання до 800°C частково перейшли до $\beta\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$. Допування Лантаном не вплинуло на решітку гексагональної структури гідроксиапатиту.

Вченими [58] розроблялись біокерамічні композити, які можливо обробляти з отриманням бажаної форми та розмірів для необхідного матеріалу для імплантів. Композити отримувались методами пресуванням і спіканням при температурі 1200°C хімічно підготовлених гідроксиапатиту та фосфату лантану. Фазовим аналізом встановлено відсутність реакцій між реагентами і підтверджено композитний характер матеріалу. Було досягнуто оброблюваності матеріалу за

допомогою твердосплавних свердел, що підтверджувалось дослідженнями механічних властивостей, біосумісності, щільності композитів. Композити з великою кількістю фосфату лантану мали кращу оброблюваність порівняно з тими, у яких вміст фосфату лантану був нижчим, а також сила та момент сили, необхідний для цього, були набагато вищими. Життєздатність клітин також не змінилась в результаті збільшення вмісту фосфату лантану.

La^{3+} сприяє проліферації остеобластів (рисунок 1.8.). Інкубація остеобластів з La^{3+} показала, що всі перевірені концентрації значно збільшували кількість клітин після 2 діб [59].

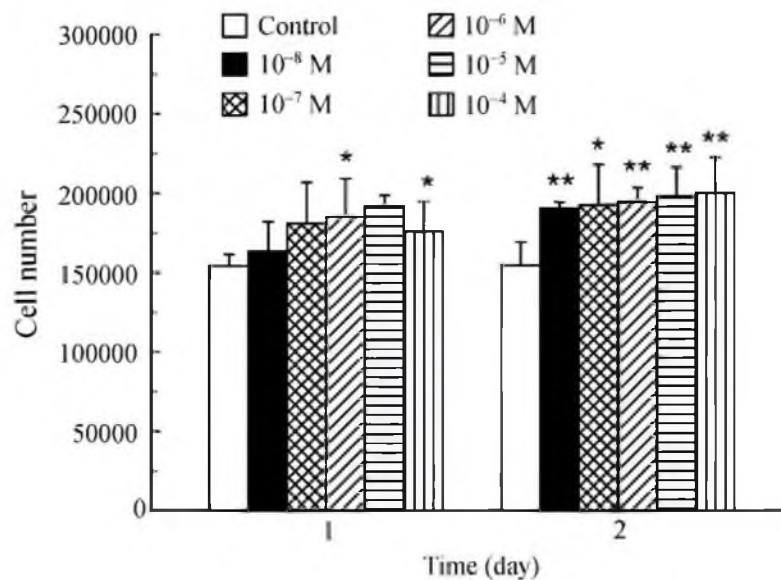


Рис. 1.8. Вплив La^{3+} на проліферацію остеобластів

Автори [60] синтезували наночастинки La-НА у вигляді стрижнів методом модифікованого золь-гелю при температурі $100\text{ }^{\circ}\text{C}$, з співвідношенням $(\text{La} + \text{Ca})/\text{P}$ 1,67. Зі збільшенням концентрації La спостерігалось збільшення кристалічності та розміру кристалітів. Отримані частинки були внутрішньоклітинно асимільовані клітинами людської ембріональної нирки та аденокарциноми людини та проявляли люмінесценцію під барвниками, такими як тетраметилродамін (TRITC) та флюоресцеїн (FITC), з використанням флуоресцентного мікроскопу.

Життєздатність клітин та їх внутрішньоклітинна асиміляція зменшувалась при збільшенні кількості La.

Наностинки гідроксиапатиту доповненого Лантаном, були отримані науковцями [61] методом золь-гелю з кальцій нітратом та діамоній гідрогенфосфатом. При збільшенні кількості Лантану призводило до зростання кристалічності та розмірів кристалітів. Тести з використанням фосфатно-буферного розчину (PBS) показали зменшення розчинення зразків внаслідок підвищення концентрації допанту. В дослідженні звільнення препаратів за допомогою УФ-спектрофотометра при 230 нм, встановлено, що зразок НА та амоксициліну у співвідношенні 2:1, мав бактерицидний ефект щодо грам-позитивних та грам-негативних бактерій. Отримані зразки мали бактерицидний ефект [61].

1.7. Гідроксиапатит допований Тербієм

Тербій, рідкоземельний метал з складними оптичними, магнітними та електронними властивостями. Його застосовують у багатьох галузях: полімерів, біохімічних сенсорів, сонячні батареї, скляній промисловості та інформаційних технологіях. Через широке застосування, він присутній у навколишньому середовищі, організмах та харчових ланцюгах. Важливо контролювати рівень впливу Tb³⁺ на навколишнє середовище та людський організм через його потенційну токсичність [1].

Іони Тербію використовують для картографування місць зв'язування металів на цінних біологічних макромолекулах через хімічні характеристики, подібних до іонів Кальцію (Ca²⁺). Найчастіше комплекси Тербію застосовують у клінічній хімії завдяки люмінесцентним властивостям. Також, їх використовують у молекулярній біології, через внутрішньомолекулярний переніс енергії через триплетний стан ліганду на рівень випромінювання іона Tb [2].

Китайськими дослідниками у травні 2008 року було розроблено неорганічний біологічний зонд методом синтезу люмінесцентного наногідроксиапатиту з заміною поверхневих іонів Ca^{2+} на певну кількість іонів Tb^{3+} [13]. Наночастинки отримували при кімнатній температурі з атомним співвідношенням $\text{Tb}:(\text{Ca}+\text{Tb})$ 2:100. Незважаючи на невелику кількість допованих іонів Тербію на поверхні, було значно підвищено люмінесценцію, з збереженням основних фізико-хімічних та біологічних властивостей НА. З використанням видимого світла (488 нм) отримано зелене випромінення наночастинок. Люмінесцентні наночастинки Tb-НА легко інтегрувались в живі клітини. Навіть при помірній кількості Tb^{3+} у матеріалі, він є майже нетоксичним, оскільки його смертельна доза за оральним введенням становить 50 г, що перевищує 5 г/кг нітрату тербію у щурів. Tb-НА досліджували в середині стовбурових клітин головного мозку кролика (MSCs) під люмінесцентним мікроскопом. Також, дослідження проводили з клітинами MC3T3-E1, з різною концентрацією допованих Тербієм наночастинок гідроксиапатиту (25, 50 і 100 мкг/мл). Було встановлено, що Tb-НА не впливав на природну морфологію клітин з люмінесценцією в внутрішньоклітинній цитоплазмі.

Паралельно в Чангчунському інституті прикладної хімії вчені розробили простий процес сольвотермічного синтезу люмінесцентних наночастинок гідроксиапатиту, з додаванням Eu^{3+} та Tb^{3+} , без подальшого процесу кальцинації. Отримані наночастинки мали однорідну структуру у вигляді стрижнів нанометрового розміру та низьким розподілом. Інтенсивність фотолюмінесценції зразку зростала зі збільшенням температури сольвотермічного процесу, зумовленої підвищеною кристалічністю. Зразки Tb:НА показали характерні лінії випромінювання Tb^{3+} , а криві розпаду відповідали подвійній експоненційній функції. Наночастинки можуть застосовуватися як носії для вивільнення та доставки лікарських засобів [54].

У 2010 році було опубліковано дослідження [62], в якому люмінесцентні наночастинки допованого Тербієм гідроксиапатиту отримали сольвотермічним

методом. В основі синтезу використовувалися кальцієвий нітрид, оксид тербію та діаммонієвий гідрофосфат. Отримані наночастинки допованого Тербієм гідроксиапатиту мали однорідний розподіл з двома різними морфологіями (у вигляді стрижнів і кульоподібні) та люмінесцентними властивостями.

У 2011 році китайськими вченими було синтезовано Tb-НА гідротермальним методом з використанням полі (діалілдіметиламонію) хлориду у якості шаблону. Іони Tb^{3+} займали місця Ca^{2+} в кристалі гідроксиапатиту. Зі збільшенням концентрації Tb^{3+} інтенсивність люмінесценції Tb-НА досягає максимуму при вмісті 4 моль %, а далі зменшується при подальшому збільшенні допованих іонів через концентраційне гашення. Отримані зразки мали високу чистоту та кристалічність [63].

Дослідниками були отримані наночастинки різного складу за різною тривалістю синтезу та різними співвідношеннями Ca^{2+}/Tb^{3+} методом біоінспірованої кристалізації, що полягає в термічному декомплексуванні розчинів Ca^{2+}/Tb^{3+} /цитрату/фосфату/карбонату. Відносна інтенсивність люмінесценції в твердому стані не залежала від вмісту Ca^{2+} , цитрату або часу дозрівання. У водних суспензіях ні рН, ні йонна сила, ні температура не впливали на властивості люмінесценції. Всі наночастинки проявляли високу цитосумісність на двох лініях клітин людської карциноми, і їх життєздатність корелювала позитивно відповідно кількості домішки Ca^{2+} [64].

У 2016 році було отримано люмінесцентні нанокристали Tb-НА за допомогою методу хімічного осадження з кальцинацією при різних температурах. Зображення TEM показало, що форма нанокристалів змінювалася від голочок до коротких стрижнів і сфероподібних частинок при збільшенні температури кальцинації, зі зменшенням розмірів частинок, при цьому ступінь кристалічності збільшився. Типові піки випромінення для іонів Tb^{3+} , спостерігалися в люмінесцентних спектрах зразків 6 моль % Tb-НА під збудженням при 378 нм. Інтенсивність люмінесценції Tb-НА, спочатку зростала, а потім зменшувалася при 700 °С, тоді як час життя люмінесценції спочатку збільшувався, а потім

зменшувався після 600 °С. Співвідношення інтенсивності між 545 нм та 490 нм, що відповідає електрично-дипольному та магнітно-дипольному переходам (IR: IO), спочатку збільшувалося, а потім зменшувалося, що показує місця заміщення іонів Ca^{2+} на місце іонів Tb^{3+} [65].

Науковцями [66] було створено люмінесцентні зонди одноступеневим гідротермальним методом допування гідроксиапатиту Тербієм. Кольорове налаштування успішно досягалось шляхом додавання цитрату натрію Cit^{3-} . У результаті, люмінесценція nHAp виникала у вуглецевих краплях, у кристалах nHAp, де відбувалось часткове перенесення енергії від вуглецевих крапель (CDs) до Tb^{3+} . При дослідженні біосумісності, шляхом культивування з клітинами гліоми C6 в середині протягом 3 днів, 800 ppm, показало, що Cit/Tb-nHAp не є цитотоксичним для клітин гліоми C6. З'єднані з трансферином зонди Cit/Tb-nHAp успішно проникли в клітини гліоми C6, індукуючи флуоресцентне маркування клітин [66].

РОЗДІЛ 2.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

2.1. Реактиви та матеріали

Кальцій нітрат тетрагідрат ($\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$) – білі кубічні кристали, молекулярна маса 236 г/моль, густина 1,896 г/см³, розчинність у воді 129 г/ 100 мл при 20 °С. Виробник Клебріг.

Діамоній гідрогенфосфат ($(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$) – кристали білого або сіро-жовтого кольору, молекулярна маса 132 г/моль, густина 1,619 г/см³, легко розчинний у воді. Виробник Клебріг.

Тербію оксид (Tb_4O_7) – у вигляді порошку коричневого кольору, молярна маса 747,7 г/моль, густина 7,3 г/см³. У воді нерозчинний, розчинний у кислоті. Виробництво фірми FITECH.

Концентрована нітратна кислота (HNO_3 (конц.)) – речовина бурого кольору з концентрацією 56%, молекулярна маса 63 г/моль, густина 1,51 г/см³, добре розчинна у воді. Виробник Дніпрохім.

Гідроксид амонію (NH_4OH) – прозора речовина з концентрацією 25%, молекулярна маса 35 г/моль, густина 880 кг/м³, добре розчинний у воді, існує тільки в межах розчину. Виробник Клебріг.

Цетилтриметиламоній бромід (СТАВ) – білий кристалічний порошок, катіона поверхнево-активна речовина, молекулярна маса 364,45 г/моль, добре розчинний у воді (рис.2.1). Виробник Alfa.

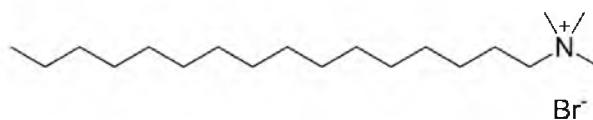


Рис.2.1. Структура СТАВ.

Поліетиленгліколь (PEG-2000) – порошок білого кольору, неіоногенна поверхнево-активна речовина, молекулярна маса від 1800 до 2000 г/моль, густина 1,1-1,2 г/см³, розчинність у воді 50 мг/мл. Виробник ТОВ «АТК-Україна» (рис. 2.2).

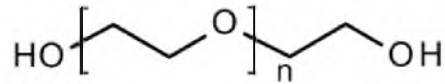


Рис.2.2. Структура PEG.

Деіонізована вода (H₂O) – вода з відсутніми іонними домішками. Питома електропровідність 0,06 мкСім·см⁻¹ Виробник RAVENOL Destilliertes Wasser entionisiert.

2.2. Методики синтезу наночастинок

2.2.1. Синтез гідроксиапатиту НА

Готували розчини Ca(NO₃)₂·4H₂O і (NH₄)₂HPO₄ відповідно до молярного співвідношення Ca/P = 1,67. До розчину діамоній гідрогенфосфату, при постійному перемішуванні, по краплях додавали суміш кальцій нітрат тетрагідрату. рН суміші підтримували на рівні 12 додаванням 25% розчину NH₄OH (рис. 2.3). Суміш перемішували при температурі 80°C протягом 1 год.



Рис. 2.3. Схема синтезу гідроксиапатиту

2.2.2. Синтез тербій (III) нітрату

Надлишок HNO_3 був доданий до певної кількості Tb_4O_7 до повного розчинення, а потім при нагріві, з періодичним додаванням певної кількості деіонізованої води. В результаті упарювання утворились кристали $\text{Tb}(\text{NO}_3)_3$. Після розчинення отримано певну мольну частку розчину $\text{Tb}(\text{NO}_3)_3$.

2.2.3. Синтез нанокристалів Tb-НА

При допуванні розрахункова молярна частка Tb^{3+} становила 5 моль %. Готували розчини $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ і $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ відповідно до молярного співвідношення $(\text{Ca} + \text{Tb})/\text{P} = 1,67$. До розчину $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$, при постійному перемішуванні, по краплях додавали суміш $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ і $\text{Tb}(\text{NO}_3)_3$. рН суміші підтримували на рівні 12 додаванням 25% розчину гідроксиду амонію. Суміш перемішували при температурі 80°C протягом 1 год

2.2.4. Синтез нанокристалів Tb-НА з використанням цетилтриметиламоній бромід (СТАВ) як розмір-контролеру

Зразок синтезувався аналогічно попередньому Tb-НА. При допуванні розрахункова молярна частка Tb^{3+} становила 5 моль %. Використовували цетилтриметиламоній бромід (СТАВ) 0,05М в якості розмір-контролеру. Готували розчини $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ і $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ відповідно до молярного співвідношення $(\text{Ca} + \text{Tb})/\text{P} = 1,67$. До розчину $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$, при постійному перемішуванні, по краплях додавали суміш $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ і $\text{Tb}(\text{NO}_3)_3$. Протягом реакції рН розчину підтримували на рівні 12 за допомогою 25 % розчину гідроксиду амонію. Суміш перемішували при температурі 80°C протягом 1 год. НА нанокристаліти осаджувалися в змішаному розчині.

2.2.5. Синтез нанокристалів Tb-НА з використанням поліетиленгліколю (PEG) як розмір-контролеру

Зразок синтезувався аналогічно попередньому Tb-НА. При допуванні розрахункова молярна частка Tb³⁺ становила 5 моль %. Використовували поліетиленгліколь (PEG-2000) (5 мас %) в якості розмір-контролеру. Розчини кальцій нітрат тетрагідрату і діамоній гідрогенфосфату підготовлені відповідно до молярного співвідношення (Ca + Tb)/P = 1,67, додаванням до розчину (NH₄)₂HPO₄, при постійному перемішуванні, по краплях суміш Ca(NO₃)₂·4H₂O і Tb(NO₃)₃. Протягом реакції рН розчину підтримували на рівні 12 за допомогою 25 % розчину гідроксиду амонію. Суміш перемішували при температурі 80°C протягом 1 год. Нанокристали осаджувалися в змішаному розчині.

2.3. Методи досліджень

2.3.1. Методика визначення елементарного аналізу методом атомно-емісійної спектроскопії з індуктивно зв'язаною плазмою

Визначення елементного аналізу проводили методом атомно-емісійної спектроскопії з індуктивно зв'язаною плазмою (ICP-AES). Прилад Shimadzu ICPE-9000, режим детектування Axial.

Для приготування калібрувальних розчинів використовували ICP multi-element standard solution IV (Merck, 1.11355). Готували калібрувальні розчини порівняння з концентраціями кожного з елементів 0,01; 0,1; 0,5 та 2 мг/л.

Для проведення елементного аналізу готували усі відібрані зразки таким чином: у мірну колбу місткістю 20 мл поміщали 10,0 мг зразка, додавали 0,25 мл азотної кислоти, перемішували та витримували на ультразвуковій бані протягом 30 хв, доводили об'єм водою до мітки та перемішували. 150 мкл відфільтрованого

отриманого розчину переносили у мірну колбу об'ємом 10 мл, доводили до мітки водою та перемішували.

2.3.2. Методика отримання зображень поверхні трансмісійним електронним мікроскопом

Зображення поверхні зразків отримували за допомогою трансмісійних електронних мікроскопів (TEM) Transmission Electron Microscope JEM-2100F, JEOL 1200 EX (Японія). Зразки розбавляли в деіонізаторній воді, опускали їх на мідну сітку з вуглецевим покриттям EM Resolutions Ltd і сушили при кімнатній температурі протягом 12 годин.

2.3.3. Методика визначення гідродинамічного розміру та ζ -потенціалу

Гідродинамічний розмір наночастинок досліджено методом динамічного розсіювання світла (DLS), за допомогою аналізатору розмірів і дзета-потенціалу наночастинок Malvern Zetasizer Nano ZSP. Попередньо оброблені ультразвуком (2 рази по 10 хвилин) зразки ($C = 0,5$ мг/мл, середовище $0,15$ М NaCl, $T = 298$ К) переносили в кварцеву кювету з довжиною оптичного шляху 10 мм. Прилад DLS використовує лазер з довжиною хвилі $632,8$ nm при куті розсіювання 173° . Показник заломлення $1,332$ та в'язкість $0,908$ (mPa s) були використані для розрахунків розміру.

2.3.4. Методика отримання інфрачервоних спектрів

Для запису інфрачервоних спектрів використовували FTIR-спектрометр Tensor 27 (Bruker Optik GmbH, Німеччина) в діапазоні $4000 - 400$ cm^{-1} з використанням таблеток KBr з роздільною здатністю 2 cm^{-1} .

2.3.5. Методика дослідження рентгеніндукованої люмінесценції

Вимірювання спектрів рентгенолюмінесценції отриманих зразків проводилось за допомогою спектрометра Ocean Optics USB2000 та програмного забезпечення OmniDriverCSharpDemo з наступними параметрами: час інтегрування 10 с, усереднення 30 раз. Спектри вимірювались за допомогою заведеного в дифрактометр оптичного волокна FC-UV-400-2 з коліматорною насадкою. Відстань від частинок до коліматора складала близько 30 мм. Аналіз спектрів люмінесценції проводився методом фітування певних областей спектрів у відповідності до виміряних піків гаусовою кривою.

Для збудження частинок використали рентгенівське джерело типу $\text{CuK}\alpha$ ($\lambda = 1.54056\text{\AA}$) порошкового дифрактометра ARXD фірми Proto. Опромінення усіх досліджених частинок відбувалось за таких параметрів роботи рентгенівського джерела: $U = 30$ кВ; $I = 20$ мА. Пучок рентгенівських променів падав на тримач з досліджуваними частинками під кутом 40° протягом усього часу вимірювання спектрів (~ 300 с).

РОЗДІЛ 3.

АНАЛІЗ ТА ОБРОБКА РЕЗУЛЬТАТІВ

3.1. Фізико-хімічні властивості синтезованих наночастинок

Методом атомно-емісійної спектрометрії з індуктивно зв'язаною плазмою (ICP-AES) було виміряно вміст Tb³⁺ і мольне співвідношення (Ca+Tb)/P в синтезованих зразках.

Так як синтетичний гідроксиапатит може відрізнитись за своєю стехіометрією, в зразку синтезованого чистого НА мольне співвідношення (Ca+Tb)/P приблизно 2,01. Встановлено, що в зразку Tb-НА вміст Тербію близько 6,35 моль % з відношенням (Ca+Tb)/P) 2,04, що говорить про часткове заміщення іонами Тербію іонів Кальцію в апатиті. Також, дані результати говорять про біосумісність отриманого зразку.

Ті самі висновки можна зробити стосовно зразків Tb-НА СТАВ (7,31 моль %) та Tb-НА PEG (4,81 моль %) з відношенням (Ca+Tb)/P 2,06 і 2,04 відповідно (таблиця 3.1). Схожі результати з заміщенням іонів Кальція на іони Тербію, мольного співвідношення (Ca+Tb)/P, біосумісності були отримані попередниками [64].

Таблиця 3.1. Мольне співвідношення (Ca+Tb)/P в отриманих зразках

зразок	g, mg	Ca			P			Tb			(Ca+Tb)/P
		C(ICP)	C	w, %	C(ICP)	C	w, %	C(ICP)	C	w, %	
НА	10,1	1,24	1,319	43,52	0,535	0,507	16,74	0	0	0	2,01
5 w, % Tb-НА	9,7	1,22	2,297	44,59	0,536	0,508	17,47	0,185	0,185	6,35	2,04
5 w, % Tb-НА СТАВ	9,8	1,13	1,202	40,88	0,496	0,470	16,0	0,215	0,215	7,31	2,06
5 w, % Tb-НА PEG	11	0,905	0,962	29,17	0,4	0,379	11,49	0,159	0,159	4,81	2,04

На рисунку 3.1 представлено ІЧ спектр наночастинок, з характерними смугами поглинання для гідроксиapatиту. Зафіксовані смуги поглинання з хвильовими числами 3320 cm^{-1} і 1640 cm^{-1} можна віднести до валентних коливань адсорбованої води і функціональних груп ОН⁻.

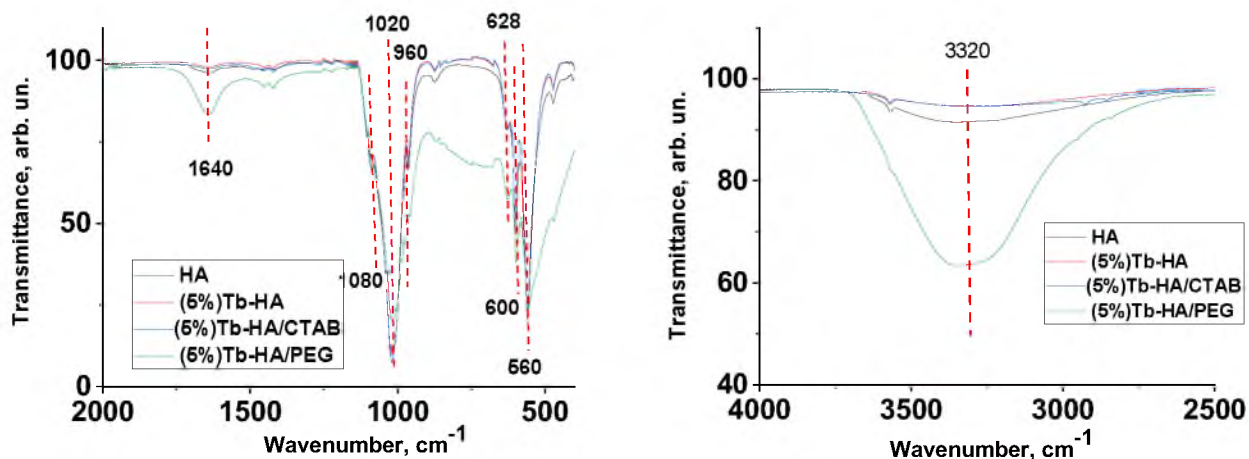


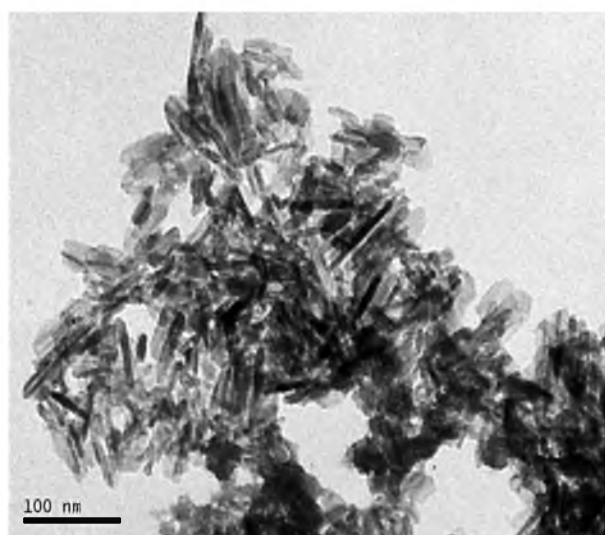
Рис.3.1. Інфрачервоні спектри досліджуваних зразків НА, Тб-НА, Тб-НА/СТАВ, Тб-НА/РЕГ.

Смуги при 1080 , 1020 , 606 , 561 cm^{-1} є деформаційними коливаннями (ν_3 і ν_4) PO_4^{3-} груп. Смуги при 960 і 473 cm^{-1} є валентними коливаннями фосфатних груп (ν_1 і ν_2).

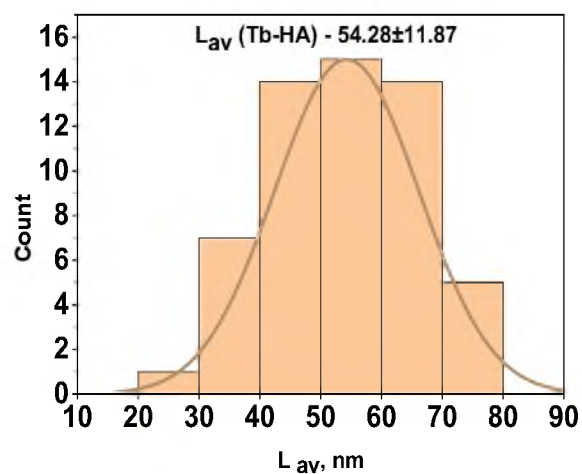
Не було виявлено смуг поглинання валентних коливань С–Н, що свідчить про повне видалення молекул СТАВ і РЕГ з поверхні зразків, що попередньо було підтверджено в літературі [63, 66].

3.2. Дослідження морфології наночастинок

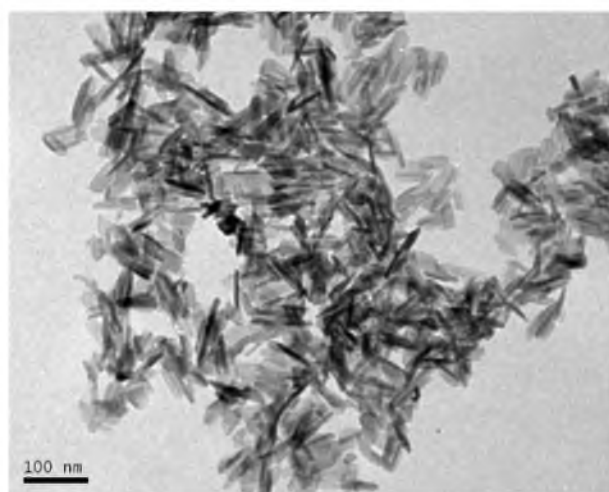
Методом трансмісійної електронної мікроскопії досліджено поверхню зразків, встановлено розподіл наночастинок за розміром (рис. 3.2): (a-b) Тб-НА, (c-d) Тб-НА/СТАВ, (e-f) Тб-НА/РЕГ.



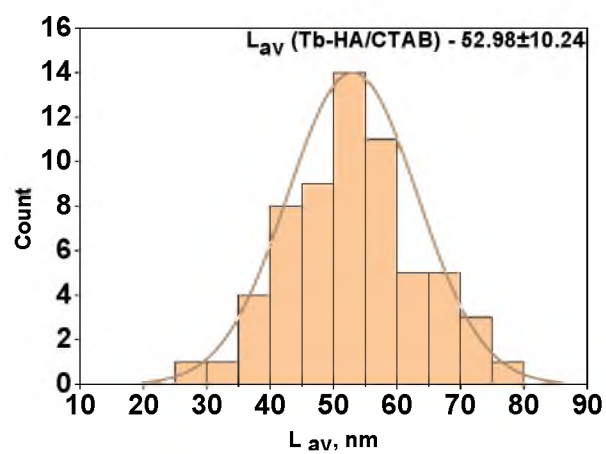
a



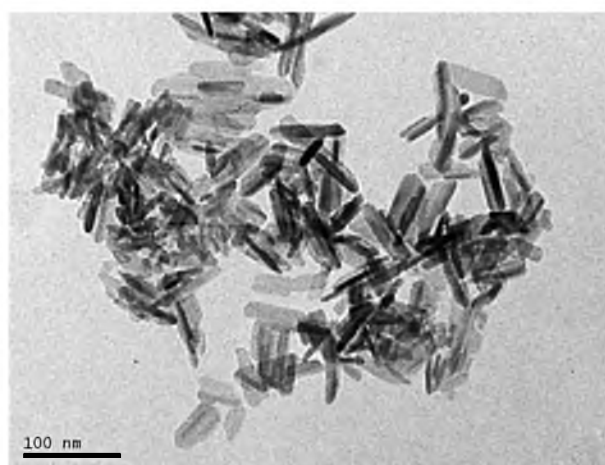
b



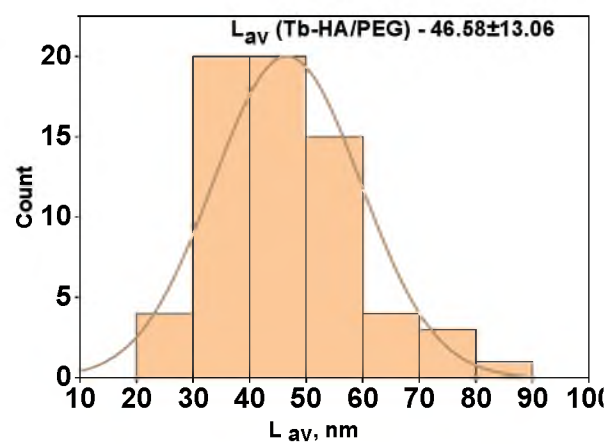
c



d



e



f

Рис.3.2. ТЕМ-зображення синтезованих нанокристалів та їх розподіл за розмірами: Tb-HA (рис. a-b), Tb-HA/CTAB (рис. c-d), Tb-HA/PEG (рис. e-f).

Характерно, що розподіл наночастинок був відносно однорідним. Зразки проявляють морфологію стрижнеподібної форми, що говорить про те, що компоненти допування майже не вплинули на поверхневу морфологію. Крім того, отримані зображення підтверджують високу кристалічність отриманих зразків [54, 66].

Розподіл за розмірами нанокристалів за даними TEM в зразку Tb-НА говорить про наявність частинок розмірами від 30 до 80 нм з середнім значенням розміру близьким до 54,28 нм. Зразок Tb-НА/СТАВ містить в собі частинки розміром від 40 до 75 нм, і середній розмір наночастинок близький до попереднього зразку – приблизно 52,98 нм. В зразку Tb-НА/PEG отримані частинки як найбільше уникнули агрегації, з розподілом часточок від 20 до 70 нм, з найменшим середнім значенням розміру 46,58 нм.

Видно, що синтезовані нанокристали Tb-НА схильні до агрегації. В зразках Tb-НА/СТАВ і Tb-НА/PEG, використані ПАР опосередковують частинки Tb-НА, тим самим допомагають уникнути злипання та дають змогу розвиватись самостійно, що підтверджують дані DLS (таблиця 3.2), де відповідно даним TEM, спостерігається зменшення гідродинамічного розміру наночастинок допованого гідроксиапатиту в зразках з використаними в якості розмір-контролерів ПАР.

Таблиця 3.2. Гідродинамічний розмір синтезованих наночастинок та ζ -потенціал

NPs	Гідродинамічний розмір nm	ζ -потенціал meV
НА	110	-3.42
(5%)Tb-НА	226	-2.15
(5%)Tb-НА/СТАВ	192	5.06
(5%)Tb-НА/PEG	141	-7

Отримані результати дзета-потенціалу синтезованих наночастинок означають, що системи не є колоїдно-стабільними. Найближче значення (-7 meV) до стабільної системи має зразок Tb-НА/PEG.

3.3. Дослідження рентгеніндукованої люмінесценції наночастинок

Механізм люмінесценції полягає в тому, що непарні електрони поглинають енергію в основному стані для переходу в збуджений стан (5D_4) Tb^{3+} , де вони є настільки нестабільними, що виникає люмінесценція. Її ефективність залежить від ефективності поглинання Tb^{3+} при 378 нм, а також від того, щоб Tb^{3+} у збудженому стані здійснював не здійснював нерадіативний перехід [67].

В структурі гідроксиапатиту присутні два різно заряджених катіони: Ca (I) і Ca (II). Катіон Ca (I) має C_3 симетрію і розташований на тернарних вісях. Він тісно зв'язаний з дев'ятьма атомами кисню, а відстань між Ca(I) та киснем (Ca(I)–O) складає 0,255 нм. Катіон Ca (II) має симетрію C_s і оточений шістьма іонами кисню та одним іоном OH^- . Відстань між Ca(II) та киснем (Ca(II)–O) становить 0,245 нм. Атоми в позиції Ca(I) мають міцні взаємозв'язки, і навіть невеликі зміни в взаємодіях між ними можуть впливати на всю структуру ґратки [63].

Якщо іони Tb^{3+} займають позицію Ca(I), це спричиняє зміну всієї ґратки з обмеженням простору, оскільки радіус Tb^{3+} (0,092 нм) менший, ніж у Ca^{2+} (0,099 нм). Місце Ca(II) має більш широкий простір і менше спотворень ґратки. Заміщення частини Ca^{2+} іонами Tb^{3+} у матриці апатиту створює розбаланс зарядів, що впливає на люмінесцентні властивості матеріалу. Іон Tb^{3+} більш електронегативний за кисневі ліганди, а відстань Ca(II)–O коротша, ніж Ca(I)–O. Іонні заміщення в Ca(II)–O легше передавати енергію за допомогою іонів O^{2-} . Тербій (Tb^{3+}) займає валентні катіонні місця, і іон OH^- може бути заміщений киснем для нейтралізації надлишкового позитивного заряду. Під час заміщення $\text{OH}^- + \text{Ca}^{2+} \rightarrow \text{Tb}^{3+} + \text{O}^{2-}$, можна припустити, що з метою забезпечення нейтральності заряду, іони Tb^{3+} залишатимуться поруч із заміщеним іоном кисню.

Механізм компенсації заряду майже неможливий в Ca(I) через велику відстань. Це показує, що більшість іонів Tb³⁺ займають позицію Ca(II) поруч із іонами OH⁻ [63].

З отриманих зразків наночастинок рентгенолюмінесцентні спектри показали, що частинки мають значне випромінювання при 545 нм (рис. 3.3). Інтенсивність люмінесценції залежить від кількості опромінених частинок, які доповнюються ефективною концентрацією іонів Тербію. Спектр випромінювання при збудженні показав чотири піки при довжинах хвиль 490, 545, 585 і 630 нм, які можуть бути приписані переходам ⁵D₄-⁷F₆, ⁵D₄-⁷F₅, ⁵D₄-⁷F₄ і ⁵D₄-⁷F₃ Tb відповідно. Головний пік знаходиться при 545 нм, що відповідає переходу ⁵D₄-⁷F₅ Tb.

Як бачимо, зразок Tb-НА має найменшу інтенсивність випромінювання. Це може бути пов'язано з процесом концентраційного гасіння та схильністю до агрегації, коли зразки Tb-НА/СТАВ і Tb-НА/PEG демонструють більш інтенсивні піки випромінювання, завдяки впливу ПАР під час розвитку наночастинок. Таким чином, під ультрафіолетовим ламповим опроміненням спостерігається зелене світло, що збігається з результатами попередників [64].

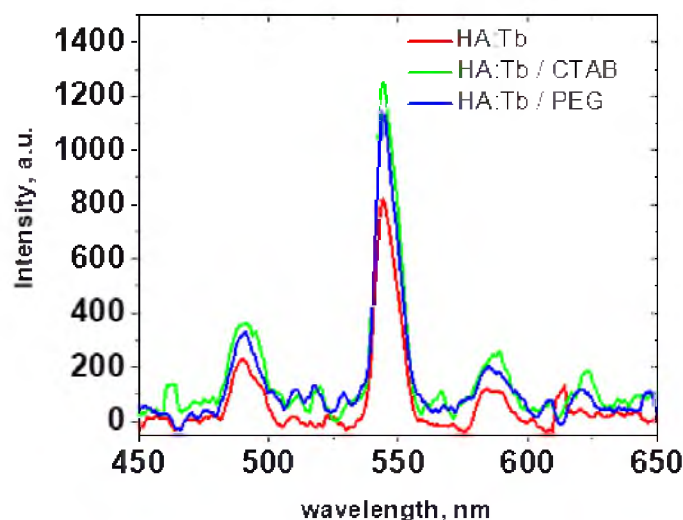


Рис. 3.3. Спектри рентгеніндукованої люмінесценції зразків Tb-НА: 1 – Tb-НА, 2 – Tb-НА/СТАВ; 3 – Tb-НА/PEG

ВИСНОВКИ

1. Золь-гель методом синтезовано серію зразків наночастинок гідроксиапатиту та гідроксиапатиту допованого Тербієм з використанням таких поверхнево-активних речовин як цетилтриметиламоній бромід (СТАВ) і поліетиленгліколь (PEG). Встановлено молярне співвідношення $(Ca+Tb)/P$ в зразках НА, Ть-НА, Ть-НА/СТАВ, Ть-НА/PEG методом атомно-емісійної спектроскопії з індуктивно зв'язаною плазмою: 2,01, 2,04, 2,06, 2,04 відповідно.
2. ІЧ-спектри синтезованих зразків містять лише характерні смуги поглинання гідроксиапатиту (1080, 1020, 606, 561 cm^{-1} деформаційні, а 960, 473 cm^{-1} валентні коливання фосфатних груп) що говорить про відсутність впливу ПАР на поверхню наночастинок.
3. За даними ζ -потенціалу найстабільнішою колоїдною системою є зразок Ть-НА/PEG (-7 mV).
4. Методом трансмісійної електронної спектроскопії встановлено морфологію наночастинок стрижнеподібної форми та їх схильність до агрегації. Середній розподілу частинок зразків Ть-НА, Ть-НА/СТАВ, Ть-НА/PEG за даними TEM становить 54,28, 52,98, 46,58 нм відповідно, їх гідродинамічний розмір (226, 192, 141 нм), вказує на зменшення розмірів нанокристалів при використанні ПАР та їх опосередкований розвиток. Зразок Ть-НА/PEG мав найменші розміри.
5. Підтверджено люмінесценцію синтезованих зразків. Під ультрафіолетовим ламповим опроміненням спостерігається зелене світло. Спектр випромінювання при збудженні показав чотири піки при довжинах хвиль 490, 545, 585 і 630 нм. Головний пік знаходиться при 545 нм. Зразок Ть-НА/СТАВ має найінтенсивніше випромінювання.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

- 1) Neacsu, I. A., Stoica, A. E., Vasile, B. S., & Andronescu, E. (2019). Luminescent Hydroxyapatite Doped with Rare Earth Elements for Biomedical Applications. *Nanomaterials*, 9(2), 239. URL: <https://doi.org/10.3390/nano9020239>
- 2) Zhang, C., Li, C., Huang, S., Hou, Z., Cheng, Z., Yang, P., Peng, C., & Lin, J. (2010). Self-activated luminescent and mesoporous strontium hydroxyapatite nanorods for drug delivery. *Biomaterials*, 31(12), 3374–3383. URL: <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2010.01.044>
- 3) Liu, H., Chen, F., Xi, P., Chen, B., Huang, L., Cheng, J., Shao, C., Wang, J., Bai, D., & Zeng, Z. (2011). Biocompatible Fluorescent Hydroxyapatite: Synthesis and Live Cell Imaging Applications. *The Journal of Physical Chemistry C*, 115(38), 18538–18544. URL: <https://doi.org/10.1021/jp206843w>
- 4) Krishnapriya, T. K., Deepti, A., Chakrapani, P. S. B., Asha, A. S., & Jayaraj, M. K. (2023). Biocompatible, Europium-Doped Fluorapatite Nanoparticles as a Wide-Range pH Sensor. *Journal of Fluorescence*. URL: <https://doi.org/10.1007/s10895-023-03461-3>
- 5) Lara-Ochoa, S., Ortega-Lara, W., & Guerrero-Beltrán, C. E. (2021). Hydroxyapatite Nanoparticles in Drug Delivery: Physicochemistry and Applications. *Pharmaceutics*, 13(10), 1642. URL: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13101642>
- 6) Venkatasubbu, G. D., Ramasamy, S., Avadhani, G. S., Ramakrishnan, V., & Kumar, J. (2013). Surface modification and paclitaxel drug delivery of folic acid modified polyethylene glycol functionalized hydroxyapatite nanoparticles. *Powder Technology*, 235, 437–442. URL: <https://doi.org/10.1016/j.powtec.2012.11.003>

- 7) Landi, E., Sprio, S., Sandri, M., Celotti, G., & Tampieri, A. (2008). Development of Sr and CO₃ co-substituted hydroxyapatites for biomedical applications. *Acta Biomaterialia*, 4(3), 656–663. URL: <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2007.10.010>
- 8) Pokhrel, S. (2018). Hydroxyapatite: Preparation, Properties and Its Biomedical Applications. *Advances in Chemical Engineering and Science*, 08(04), 225–240. URL: <https://doi.org/10.4236/aces.2018.84016>
- 9) Alshemary, A. Z., Akram, M., Goh, Y.-F., Abdul Kadir, M. R., Abdolahi, A., & Hussain, R. (2015). Structural characterization, optical properties and in vitro bioactivity of mesoporous erbium-doped hydroxyapatite. *Journal of Alloys and Compounds*, 645, 478–486. URL: <https://doi.org/10.1016/j.jallcom.2015.05.064>
- 10) Liu, C., Ji, X., & Cheng, G. (2007). Template synthesis and characterization of highly ordered lamellar hydroxyapatite. *Applied Surface Science*, 253(16), 6840–6843. URL: <https://doi.org/10.1016/j.apsusc.2007.01.119>
- 11) Tsai, S.-W., Huang, S.-S., Yu, W.-X., Hsu, Y.-W., & Hsu, F.-Y. (2018). Fabrication and Characteristics of Porous Hydroxyapatite-CaO Composite Nanofibers for Biomedical Applications. *Nanomaterials*, 8(8), 570. URL: <https://doi.org/10.3390/nano8080570>
- 12) Liu, H., Chen, F., Xi, P., Chen, B., Huang, L., Cheng, J., Shao, C., Wang, J., Bai, D., & Zeng, Z. (2011b). Biocompatible Fluorescent Hydroxyapatite: Synthesis and Live Cell Imaging Applications. *The Journal of Physical Chemistry C*, 115(38), 18538–18544. URL: <https://doi.org/10.1021/jp206843w>
- 13) Li, L., Liu, Y., Tao, J., Zhang, M., Pan, H., Xu, X., & Tang, R. (2008). Surface Modification of Hydroxyapatite Nanocrystallite by a Small Amount of Terbium Provides a Biocompatible Fluorescent Probe. *The Journal of Physical Chemistry C*, 112(32), 12219–12224. URL: <https://doi.org/10.1021/jp8026463>
- 14) Jiménez-Flores, Y., Suárez-Quezada, M., Rojas-Trigos, J. B., Lartundo-Rojas, L., Suárez, V., & Mantilla, A. (2017). Characterization of Tb-doped hydroxyapatite for biomedical applications: optical properties and energy band gap

- determination. *Journal of Materials Science*, 52(17), 9990–10000. URL: <https://doi.org/10.1007/s10853-017-1201-8>
- 15) Rebaz O. Kareem, Niyazi B., Omer K. (2024). Hydroxyapatite Biomaterials: A Comprehensive Review of their Properties, Structures, Medical Applications, and Fabrication Methods. *Journal of Chemical Reviews*. 1(6), 1–26. URL: <https://doi.org/10.48309/jcr.2024.415051.1253>
- 16) L. L. Hench, J. Wilson. (1993). *An Introduction to Bioceramics*. Advanced Series in Ceramics. 1, 396. URL: <https://doi.org/10.1142/2028>
- 17) M. Kom, O. Erkmn, E. Polat, Ö. Kaygili, Y. Eroksuz. (2021). Determination of in vitro and in vivo biocompatibility of hydroxyapatite based bioceramic materials. *Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Veteriner Dergisi*. 35, 1-6. URL: http://veteriner.fusabil.org/pdf/pdf_FUSABIL_1488.pdf
- 18) Khalid, H., & Chaudhry, A. A. (2020). Basics of hydroxyapatite—structure, synthesis, properties, and clinical applications. *Handbook of Ionic Substituted Hydroxyapatites*, 85–115. URL: <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-102834-6.00004-5>
- 19) K.T. Arul, J.R. Ramya, S.N. Kalkura. (2020). Impact of dopants on the electrical and optical properties of hydroxyapatite. *Biomaterials*. 1, 162. URL: <https://www.intechopen.com/chapters/73279>
- 20) Bowen, C. R., Gittings, J., Turner, I. G., Baxter, F., & Chaudhuri, J. B. (2006). Dielectric and piezoelectric properties of hydroxyapatite-BaTiO₃ composites. *Applied Physics Letters*, 89(13), 132906. URL: <https://doi.org/10.1063/1.2355458>
- 21) Singh, B., Tandon, A., Pandey, A. K., & Singh, P. (2018). Enhanced dielectric constant and structural transformation in Fe-doped hydroxyapatite synthesized by wet chemical method. *Journal of Materials Science*, 53(12), 8807–8816. URL: <https://doi.org/10.1007/s10853-018-2225-4>
- 22) Laranjeira, M. S., Moço, A., Ferreira, J., Coimbra, S., Costa, E., Santos-Silva, A., Ferreira, P. J., & Monteiro, F. J. (2016). Different hydroxyapatite magnetic nanoparticles for medical imaging: Its effects on hemostatic, hemolytic activity

- and cellular cytotoxicity. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 146, 363–374. URL: <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2016.06.042>
- 23) Tõnsuaadu, K., Gross, K. A., Plūduma, L., & Veiderma, M. (2011). A review on the thermal stability of calcium apatites. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, 110(2), 647–659. URL: <https://doi.org/10.1007/s10973-011-1877-y>
- 24) Wilson, R. M., Elliott, J. C., Dowker, S. E. P., & Rodriguez-Lorenzo, L. M. (2005). Rietveld refinements and spectroscopic studies of the structure of Ca-deficient apatite. *Biomaterials*, 26(11), 1317–1327. URL: <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2004.04.038>
- 25) Chung, R.-J. (2011). STUDY OF HYDROXYAPATITE NANO COMPOSITES WITH PHOTOLUMINESCENCE PROPERTIES. *Biomedical Engineering: Applications, Basis and Communications*, 23(02), 107–112. URL: <https://doi.org/10.4015/s1016237211002451>
- 26) Silva, C. C., Filho, F. P., Sombra, A. S. B., Rosa, I. L. V., Leite, E. R., Longo, E., & Varela, J. A. (2007). Study of Structural and Photoluminescent Properties of $\text{Ca}_8\text{Eu}_2(\text{PO}_4)_6\text{O}_2$. *Journal of Fluorescence*, 18(2), 253–259. URL: <https://doi.org/10.1007/s10895-007-0242-9>
- 27) Consani, S., Balić-Žunić, T., Cardinale, A., Sgroi, W., Giuli, G., & Carbone, C. (2018). A Novel Synthesis Routine for Woodwardite and Its Affinity towards Light (La, Ce, Nd) and Heavy (Gd and Y) Rare Earth Elements. *Materials*, 11(1), 130. URL: <https://doi.org/10.3390/ma11010130>
- 28) Rodriguez-Ubis, J.C.; Brunet, E.; Juanes, O. (2013). Lanthanide Ions as Luminescent Probes. In *Encyclopedia of Metalloproteins*. Springer: Cham, Switzerland, 1, 1077–1087.
- 29) Hein, J., Koschinsky, A., Mikesell, M., Mizell, K., Glenn, C., & Wood, R. (2016). Marine Phosphorites as Potential Resources for Heavy Rare Earth Elements and Yttrium. *Minerals*, 6(3), 88. URL: <https://doi.org/10.3390/min6030088>
- 30) Gomes, D. S., Santos, A. M. C., Neves, G. A., & Menezes, R. R. (2019). A brief review on hydroxyapatite production and use in biomedicine. *Cerâmica*, 65(374), 282–302. URL: <https://doi.org/10.1590/0366-69132019653742706>

- 31) D. Shi. (2005). Introduction to biomaterials. World Scientific.
- 32) Korkmaz, A. A., Ahmed, L. O., Kareem, R. O., Kebiroglu, H., Ates, T., Bulut, N., Kaygili, O., & Ates, B. (2022). Theoretical and experimental characterization of Sn-based hydroxyapatites doped with Bi. Journal of the Australian Ceramic Society. URL: <https://doi.org/10.1007/s41779-022-00730-5>
- 33) M. Khalil, S. Noor, Z. Ahmad, F. Ahmad. (2023). Fate of Pakistani exported mango due to its toxicity (Heavy metals, pesticides, and other toxic organic components). Journal of Applied Organometallic Chemistry, 3, 86-107.
- 34) Zhan, J., Tseng, Y. H., Chan, J. C. C., & Mou, C. Y. (2005). Biomimetic Formation of Hydroxyapatite Nanorods by a Single-Crystal-to-Single-Crystal Transformation. Advanced Functional Materials, 15(12), 2005–2010. URL: <https://doi.org/10.1002/adfm.200500274>
- 35) Eiden-Abmann, S., Viertelhaus, M., Heiß, A., Hoetzer, K. A., & Felsche, J. (2002). The influence of amino acids on the biomineralization of hydroxyapatite in gelatin. Journal of Inorganic Biochemistry, 91(3), 481–486. URL: [https://doi.org/10.1016/s0162-0134\(02\)00481-6](https://doi.org/10.1016/s0162-0134(02)00481-6)
- 36) Kaygili, O., Vural, G., Keser, S., Yahia, I. S., Bulut, N., Ates, T., Koytepe, S., Temuz, M. M., Ercan, F., & İnce, T. (2020). Ce/Sm co-doped hydroxyapatites: synthesis, characterization, and band structure calculation. Journal of the Australian Ceramic Society. URL: <https://doi.org/10.1007/s41779-020-00533-6>
- 37) Kebiroglu, M. H., Orek, C., Bulut, N., Kaygili, O., Keser, S., & Ates, T. (2017). Temperature dependent structural and vibrational properties of hydroxyapatite: A theoretical and experimental study. Ceramics International, 43(17), 15899–15904. URL: <https://doi.org/10.1016/j.ceramint.2017.08.164>
- 38) 27. The structure of apatite $(\text{CaF})\text{Ca}_4(\text{PO}_4)_3$. (1930). Zeitschrift für Kristallographie - Crystalline Materials, 75(1). URL: <https://doi.org/10.1515/zkri-1930-0129>
- 39) Catros, S., Guillemot, F., Lebraud, E., Chanseau, C., Perez, S., Bareille, R., Amédée, J., & Fricain, J. C. (2010). Physico-chemical and biological properties of

- a nano-hydroxyapatite powder synthesized at room temperature. *IRBM*, 31(4), 226–233. URL: <https://doi.org/10.1016/j.irbm.2010.04.002>
- 40) Huang, Y.-T., Imura, M., Nemoto, Y., Cheng, C.-H., & Yamauchi, Y. (2011). Block-copolymer-assisted synthesis of hydroxyapatite nanoparticles with high surface area and uniform size. *Science and Technology of Advanced Materials*, 12(4), 045005. URL: <https://doi.org/10.1088/1468-6996/12/4/045005>
- 41) M. El-Kholy, A. Khalil, A.M. Hashem. (1998). Thermochemistry of bovine teeth and synthesis of hydroxyapatite, *Interceram*. 47, 29-32.
- 42) Sadat-Shojai, M., Khorasani, M.-T., Jamshidi, A., & Irani, S. (2013). Nano-hydroxyapatite reinforced polyhydroxybutyrate composites: A comprehensive study on the structural and in vitro biological properties. *Materials Science and Engineering: C*, 33(5), 2776–2787. URL: <https://doi.org/10.1016/j.msec.2013.02.041>
- 43) Pena-Pereira, F., Duarte, R. M. B. O., & Duarte, A. C. (2012). Immobilization strategies and analytical applications for metallic and metal-oxide nanomaterials on surfaces. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 40, 90–105. URL: <https://doi.org/10.1016/j.trac.2012.07.015>
- 44) Sadat-Shojai, M., Khorasani, M.-T., Dinpanah-Khoshdargi, E., & Jamshidi, A. (2013). Synthesis methods for nanosized hydroxyapatite with diverse structures. *Acta Biomaterialia*, 9(8), 7591–7621. URL: <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2013.04.012>
- 45) M. D'Arienzo, R. Scotti, B. Di Credico, M. Redaelli. (2017). Synthesis and characterization of morphology-controlled TiO₂ nanocrystals: opportunities and challenges for their application in photocatalytic materials, *Studies in Surface Science and Catalysis*. 177, 477-540. URL: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-805090-3.00013-9>
- 46) Qi, Y., Shen, J., Jiang, Q., Jin, B., Chen, J., & Zhang, X. (2015). The morphology control of hydroxyapatite microsphere at high pH values by hydrothermal method. *Advanced Powder Technology*, 26(4), 1041–1046. URL: <https://doi.org/10.1016/j.appt.2015.04.008>

- 47) Wang, Y., Ren, X., Ma, X., Su, W., Zhang, Y., Sun, X., & Li, X. (2015). Alginate-Intervened Hydrothermal Synthesis of Hydroxyapatite Nanocrystals with Nanopores. *Crystal Growth & Design*, 15(4), 1949–1956. URL: <https://doi.org/10.1021/acs.cgd.5b00113>
- 48) Fihri, A., Len, C., Varma, R. S., & Solhy, A. (2017). Hydroxyapatite: A review of syntheses, structure and applications in heterogeneous catalysis. *Coordination Chemistry Reviews*, 347, 48–76. URL: <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2017.06.009>
- 49) Liu, J., Ye, X., Wang, H., Zhu, M., Wang, B., & Yan, H. (2003). The influence of pH and temperature on the morphology of hydroxyapatite synthesized by hydrothermal method. *Ceramics International*, 29(6), 629–633. URL: [https://doi.org/10.1016/s0272-8842\(02\)00210-9](https://doi.org/10.1016/s0272-8842(02)00210-9)
- 50) Chen, M.-H., Yoshioka, T., Ikoma, T., Hanagata, N., Lin, F.-H., & Tanaka, J. (2014). Photoluminescence and doping mechanism of theranostic Eu³⁺/Fe³⁺-dual-doped hydroxyapatite nanoparticles. *Science and Technology of Advanced Materials*, 15(5), 055005. URL: <https://doi.org/10.1088/1468-6996/15/5/055005>
- 51) Escudero, A., Calvo, M. E., Rivera-Fernández, S., de la Fuente, J. M., & Ocaña, M. (2013). Microwave-Assisted Synthesis of Biocompatible Europium-Doped Calcium Hydroxyapatite and Fluoroapatite Luminescent Nanospindles Functionalized with Poly (acrylic acid). *Langmuir*, 29(6), 1985–1994. URL: <https://doi.org/10.1021/la304534f>
- 52) Yang, P., Quan, Z., Li, C., Kang, X., Lian, H., & Lin, J. (2008). Bioactive, luminescent and mesoporous europium-doped hydroxyapatite as a drug carrier. *Biomaterials*, 29(32), 4341–4347. URL: <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2008.07.042>
- 53) Han, Y., Wang, X., & Li, S. (2010). Biocompatible Europium Doped Hydroxyapatite Nanoparticles as a Biological Fluorescent Probe. *Current Nanoscience*, 6(2), 178–183. URL: <https://doi.org/10.2174/157341310790945632>
- 54) Yang, C., Yang, P., Wang, W., Wang, J., Zhang, M., & Lin, J. (2008). Solvothermal synthesis and characterization of Ln (Eu³⁺, Tb³⁺) doped

- hydroxyapatite. *Journal of Colloid and Interface Science*, 328(1), 203–210. URL: <https://doi.org/10.1016/j.jcis.2008.09.010>
- 55) Doat, A., Fanjul, M., Pellé, F., Hollande, E., & Lebugle, A. (2003). Europium-doped bioapatite: a new photostable biological probe, internalizable by human cells. *Biomaterials*, 24(19), 3365–3371. URL: [https://doi.org/10.1016/s0142-9612\(03\)00169-8](https://doi.org/10.1016/s0142-9612(03)00169-8)
- 56) Tesch, A., Wenisch, C., Herrmann, K.-H., Reichenbach, J. R., Warncke, P., Fischer, D., & Müller, F. A. (2017). Luminomagnetic Eu³⁺- and Dy³⁺-doped hydroxyapatite for multimodal imaging. *Materials Science and Engineering: C*, 81, 422–431. URL: <https://doi.org/10.1016/j.msec.2017.08.032>
- 57) Mayer, I., Layani, J. D., Givan, A., Gaft, M., & Blanc, P. (1999). La ions in precipitated hydroxyapatites. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 73(4), 221–226. URL: [https://doi.org/10.1016/s0162-0134\(99\)00019-7](https://doi.org/10.1016/s0162-0134(99)00019-7)
- 58) Ghosh, R., Sarkar, R., & Paul, S. (2016). Development of machinable hydroxyapatite-lanthanum phosphate composite for biomedical applications. *Materials & Design*, 106, 161–169. URL: <https://doi.org/10.1016/j.matdes.2016.05.104>
- 59) Wang, X., Huang, J., Zhang, T., & Wang, K. (2009). Cytoskeleton reorganization and FAK phosphorylation are involved in lanthanum (III)-promoted proliferation and differentiation in rat osteoblasts. *Progress in Natural Science*, 19(3), 331–335. URL: <https://doi.org/10.1016/j.pnsc.2008.04.018>
- 60) Jadalannagari, S., Deshmukh, K., Verma, A. K., Kowshik, R. V., & Meenal Ramanan, S. R. (2014). Lanthanum-Doped Hydroxyapatite Nanoparticles as Biocompatible Fluorescent Probes for Cellular Internalization and Biolabeling. *Science of Advanced Materials*, 6(2), 312–319. URL: <https://doi.org/10.1166/sam.2014.1717>
- 61) Ahymah Joshy, M. I., Elayaraja, K., Suganthi, R. V., Chandra Veerla, S., & Kalkura, S. N. (2011). In vitro sustained release of amoxicillin from lanthanum hydroxyapatite nano rods. *Current Applied Physics*, 11(4), 1100–1106. URL: <https://doi.org/10.1016/j.cap.2011.02.003>

- 62) Wei, Y., He, Y., Li, X., Chen, H., & Deng, X. (2017). Cellular Uptake and Delivery-Dependent Effects of Tb³⁺-Doped Hydroxyapatite Nanorods. *Molecules*, 22(7), 1043. URL: <https://doi.org/10.3390/molecules22071043>
- 63) Lu, Y. H., Xiao, X. F., Zheng, X., Wu, S. S., & Liu, R. F. (2011). Hydrothermal Synthesis and Characterization of Tb³⁺ Doped Hydroxyapatite. *Advanced Materials Research*, 391-392, 709–713. URL: <https://doi.org/10.4028/www.scientific.net/amr.391-392.709>
- 64) Gómez-Morales, J., Fernández-Penas, R., Romero-Castillo, I., Verdugo-Escamilla, C., Choquesillo-Lazarte, D., D'Urso, A., Prat, M., & Fernández-Sánchez, J. F. (2021). Crystallization, Luminescence and Cytocompatibility of Hexagonal Calcium Doped Terbium Phosphate Hydrate Nanoparticles. *Nanomaterials*, 11(2), 322. URL: <https://doi.org/10.3390/nano11020322>
- 65) Yin, H., Li, Y., Bai, J., Ma, M., & Liu, J. (2017). Effect of calcinations temperature on the luminescence intensity and fluorescent lifetime of Tb³⁺ -doped hydroxyapatite (Tb-HA) nanocrystallines. *Journal of Materiomics*, 3(2), 144–149. URL: <https://doi.org/10.1016/j.jimat.2016.11.004>
- 66) Wang, C., Jeong, K.-J., Kim, J., Kang, S. W., Kang, J., Han, I. H., Lee, I.-W., Oh, S.-J., & Lee, J. (2021). Emission-tunable probes using terbium(III)-doped self-activated luminescent hydroxyapatite for in vitro bioimaging. *Journal of Colloid and Interface Science*, 581, 21–30. URL: <https://doi.org/10.1016/j.jcis.2020.07.083>
- 67) D.W. Jiang, B. Song, X. Yang. (2009). Luminescent property of Tb³⁺ doped silicate scintillating glass. *Chin J Lumin*, 30, 363-367.