

Research Paper

" Synthesis of calcium phosphate particles via the solution combustion method and investigation of the effects of initial pH and heat treatment temperature on the physical and biological properties of the produced powder"

Neda Sami*, Sahar Mollazadeh Beidokhti², Jalil Vahdati Khaki³

1. M.Sc. Material and Metallurgical Engineering Student, Department of Materials Engineering, Faculty of Engineering, Ferdowsi University of Mashhad (FUM), Azadi Sq, Mashhad, Iran

2. Assistant Professor, Department of Materials Engineering, Faculty of Engineering, Ferdowsi University of Mashhad (FUM), Azadi Sq, Mashhad, Iran

3. Professor, Department of Materials Engineering, Faculty of Engineering, Ferdowsi University of Mashhad (FUM), Azadi Sq, Mashhad, Iran

Received: 2024/11/30

Revised: 2025/01/18

Accepted: 2024/05/04

Use your device to scan and read the article online



DOI:

[10.71905/jnm.1403.1192050](https://doi.org/10.71905/jnm.1403.1192050)

Keywords:

Calcium phosphate, Fluorapatite, Hydroxyapatite, Solution pH, Heat treatment temperature

Abstract

Introduction: Hydroxyapatite is a natural mineral found in bone components. Fluoride ions can replace its hydroxyl group to form a wide range of apatites. Fluoroapatite is one of the materials that can release F-ions at a controlled rate. Fluoride ion replacement improves cell proliferation and activation of osteogenic cells to the implant surface.

Methods: In this study, calcium phosphate particles were synthesized by combustion synthesis in solutions with different amounts of alkaline agent and at ambient temperature. The synthesized particles were dried to varying pHs after washing and centrifugation in a vacuum environment and at 90°C. After preparing powders, all samples were heat treated at a temperature range of 850 to 1100°C. The physical and biological properties of the samples prepared at different pHs and temperatures were investigated.

Findings: The results showed that increasing the solution's pH and heat treat temperature increased the release of fluoride ions. It was also found that increasing the pH in the initial synthesis solution decreased the particle size from about 500 nm at pH=8 to 100 nm at pH=10. This is due to the improvement in the uniformity of the initial synthesis solution. The result of this research can be a substitute for damaged bone tissue. Because it simultaneously contains two phases of hydroxyapatite and fluorapatite, which will lead to the control of the release and absorption of mineral ions.

Conclusion: In conclusion, hydroxyfluoroapatite particles produced through combustion synthesis in solution exhibit promising characteristics for bone tissue repair. The synthesized samples retain their fluoroapatite phase after contact with simulated body fluid for three weeks, demonstrating chemical stability. Furthermore, the presence of hydroxyapatite enhances the release of fluorine ions, indicating potential suitability for bioremediation. Therefore, the combination of hydroxyapatite and fluoroapatite phases offers a viable option for effective bone tissue regeneration.

Citation: Neda Sami, Sahar Mollazadeh Beidokhti, Jalil Vahdati Khaki, Synthesis of calcium phosphate particles via the solution combustion method and investigation of the effects of initial pH and heat treatment temperature on the physical and biological properties of the produced powder, Quarterly Journal of New Materials. 2024; 15 (55): 88-101.

Corresponding author: Sahar Mollazadeh Beidokhti

Address: Department of Materials Engineering, Faculty of Engineering, Ferdowsi University of Mashhad (FUM), Azadi Sq, Mashhad, Iran

Tell: +985138805167

Email: mollazadeh.b@um.ac.ir

Extended Abstract

Introduction

Scientists are exploring biomaterials and nanotechnology to repair environmental damage to the human body, mainly through bio implantable materials. Bioceramics, especially calcium phosphates like hydroxyapatite, are crucial for bone repair due to their chemical stability and biocompatibility. Hydroxyapatite closely resembles natural bone and can incorporate various cations and anions. Notably, fluorine (F^-) significantly enhances hydroxyapatite's properties, leading to fluorohydroxyapatite (FHAP). FHAP exhibits better chemical stability and reduces dental caries, improving cell proliferation. Fluorapatite, less soluble, offers advantages in restorative materials by resisting acidic environments and promoting chemical bonding with glass-ionomer cement. Various synthesis methods, including solution combustion, have been researched for hydroxyfluoroapatite nanoparticles. This study focuses on the impact of chemical solution pH and sintering temperature on the properties of fluorapatite nanoparticles.

Findings and Discussion

This study synthesized ceramic particles using the combustion method in solution. Three solutions were prepared: solution (1) with 0.5 M calcium nitrate, solution (2) with 0.3 M diammonium hydrogen phosphate, and solution (3) with 0.1 M ammonium fluoride. Initially, solution (1) was mixed magnetically at 700 rpm, and then the solution (2) was added dropwise. After thorough mixing, solution (3) was introduced, and the pH was adjusted to 8, 9, and 10. The mixed solutions were allowed to age for 24 hours, washed, and dried at 90°C for another 24 hours. The resulting powders were then heat-treated at 850, 970, and 1100°C for one hour. Also, investigations were conducted, including X-Ray diffraction analysis (XRD), Scanning electron microscopy (SEM), ion release and Particle Size Analysis (PSA). This novel approach holds the potential for

significant advancements in tissue repair and bioengineering.

Temperature above 970 °C caused thermal decomposition of synthesized apatite particles. Hydroxyapatite nucleates and grows more efficiently in basic environments, resulting in finer and more uniform particles. Increasing pH enhances nucleation and uniformity, as confirmed by SEM results. Increasing the pH of the initial synthesis solution resulted in a reduction of particle size, decreasing from approximately 500 nm at pH 8 to 100 nm at pH 10. This change is attributed to an enhancement in the uniformity of the initial synthesis solution. The presence of hydroxyapatite in alkaline solutions increased fluorine ion release, making these materials viable for repairing damaged bone tissue.

Conclusion

In conclusion, hydroxyfluoroapatite particles produced through combustion synthesis in solution exhibit promising characteristics for bone tissue repair. The synthesized samples retain their fluoroapatite phase after contact with simulated body fluid for three weeks, demonstrating chemical stability. Furthermore, the presence of hydroxyapatite enhances the release of fluorine ions, indicating potential suitability for bioremediation. Therefore, the combination of hydroxyapatite and fluoroapatite phases offers a viable option for effective bone tissue regeneration.

Ethical Considerations compliance with ethical guidelines

The cooperation of the participants in the present study was voluntary and accompanied by their consent.

Funding

No funding.

Authors' contributions

Conducting experiments/ Data analysis and results & Final writing: Neda Sami;
Guidance and definition of the subject: Sahar Molazade Bidakhti- Jalil Vahdati Khaki.

Conflicts of interest

The authors declared no conflict of interest.

مقاله پژوهشی

سنتز ذرات کلسیم فسفاتی به روش احتراق در محلول و بررسی تغییر pH اولیه و دمای عملیات حرارتی بر خواص فیزیکی و زیستی پودر حاصل

ندا سامی^۱، سحر ملازاده بیدختی^{۲*}، جلیل وحدتی خاکی^۳

۱. دانشجوی کارشناسی ارشد رشته مهندسی مواد، گروه مهندسی مواد، دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد، ایران

۲. استادیار، گروه مهندسی مواد، گروه مهندسی مواد، دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد، ایران

۳. استاد، گروه مهندسی مواد، دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد، ایران

چکیده

مقدمه: هیدروکسی آپاتیت یک ماده معدنی طبیعی است که در اجزای استخوان یافت می‌شود. گروه هیدروکسیل آن می‌تواند با یون‌های فلوراید جایگزین شده و طیف وسیعی از آپاتیت‌ها را ایجاد نماید. فلئور آپاتیت یکی از موادی است که می‌تواند یون F^- را با نرخ کنترل شده آزاد نماید. جایگزینی یون فلوراید موجب بهبود تکثیر سلولی و فعال‌سازی سلول‌های استخوان‌ساز به سطح ایمپلنت می‌شود.

روش: در این پژوهش ذرات کلسیم فسفات به روش سنتز احتراقی در محلول‌هایی با مقادیر متفاوت عامل قلیایی و در دمای محیط سنتز شدند. ذرات سنتز شده در pHهای متفاوت پس از شستشو و سانتریفیوژ، در محیط خلأ با دمای $90^\circ C$ خشک شدند. پس از تهیه پودرها، در محدوده دمایی $850^\circ C$ تا $1100^\circ C$ عملیات حرارتی انجام گرفت. خواص فیزیکی و زیستی نمونه‌های تهیه شده در pH و دماهای متفاوت مورد بررسی قرار گرفت.

یافته‌ها: نتایج به‌دست‌آمده نشان داد که افزایش pH محلول و دمای عملیات حرارتی، منجر به افزایش رهایش یون فلئور می‌گردد. همچنین مشخص شد که افزایش pH در محلول اولیه سنتز، باعث کاهش اندازه ذرات از حدود 500 nm در $pH=8$ به مقادیر 100 nm در $pH=10$ شد. این موضوع ناشی از بهبود یکنواختی در محلول اولیه سنتز است.

نتیجه‌گیری: می‌توان این‌گونه برداشت کرد که محصول این پژوهش می‌تواند جایگزینی برای بافت آسیب‌دیده استخوان باشد. زیرا که هم‌زمان دوفاز هیدروکسی آپاتیت و فلئور آپاتیت را در خود دارد که منجر به کنترل رهایش و جذب یون‌های معدنی خواهد شد.

تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۰۹/۱۰

تاریخ داوری: ۱۴۰۳/۱۰/۲۹

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۰۲/۱۵

از دستگاه خود برای اسکن و خواندن مقاله به‌صورت آنلاین استفاده کنید



DOI: [10.71905/jnm.1403.1192050](https://doi.org/10.71905/jnm.1403.1192050)

واژه‌های کلیدی:

کلسیم فسفات، فلور آپاتیت، هیدروکسی آپاتیت، pH محلول، دمای عملیات حرارتی

* نویسنده مسئول: سحر ملازاده بیدختی

نشانی: گروه مهندسی مواد، دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد، ایران.

تلفن: ۰۵۱۳۸۸۰۵۱۶۷

پست الکترونیکی: mollazadeh.b@um.ac.ir

مقدمه

دانشمندان با اتکا به دانش بایومواد و نانو فناوری تلاش می کنند تا آسیب های وارد از محیط به بدن انسان را جبران کنند. از متداول ترین راه های ارائه شده جهت رفع نقص استخوانی استفاده از مواد زیست کاشتنی است. سرامیک های زیستی از لحاظ شیمیایی از پایداری مناسبی برخوردار هستند. از مهم ترین آنها کلسیم فسفات ها هستند که از دو عنصر اصلی کلسیم و فسفر تشکیل شده اند و در محیط فیزیولوژیک بدن نیز یافت می شوند. هیدروکسی آپاتیت^۱ از مهم ترین بایوسرامیک ها است. به علت ترکیب شیمیایی مشابه با فاز معدنی استخوان و زیست سازگاری بسیار بالا، هیدروکسی آپاتیت سنتزی کاربردها و زمینه های تحقیقات بسیار وسیعی را به عنوان یک ماده کاشتنی و یا پرکننده دندان به خود اختصاص داده است [۱]. جزء معدنی استخوان طبیعی از نانو ذرات هیدروکسی آپاتیت با فرمول $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ تشکیل شده است که این فرمول می تواند با مقادیر متفاوتی از کاتیون های Na^+ ، K^+ ، Mg^{2+} که مکان های Ca^{2+} را در سلول واحد هیدروکسی آپاتیت اشغال می کنند، جایگزین شوند و خواص متنوعی را به ماده حاصل دهند [۲]. در پژوهشی توسط تارانوم و همکاران در سال ۲۰۲۴، داپ کردن هیدروکسی آپاتیت با سدیم (Na) باعث افزایش فعالیت فتوکاتالیتی برای تجزیه آنتی بیوتیک ها شدند [۳]. همچنین بالاس و همکاران در سال ۲۰۲۴ نشان دادند که داپ کردن هیدروکسی آپاتیت با یون روی می تواند زیست سازگاری سلول های لته را بهبود بخشد [۴]. بعلاوه رادولسکو و همکاران در سال ۲۰۲۳ بررسی کردند که داپ شدن هیدروکسی آپاتیت با عناصر مختلف باعث بهبود فعالیت زیستی و مهندسی بافت استخوان می شود [۵]. علاوه بر این آنیون های CO_3^{2-} ، SO_4^{2-} ، F^- نیز می توانند در ساختار کریستال هیدروکسی آپاتیت جایگزین مکان های OH^- شوند [۲، ۶]. بر اساس مطالعاتی که پیش از این انجام شده است، در میان آنیون های متفاوت نامبرده شده، F^- نقش بسیار تأثیرگذاری بر خواص فیزیکی و زیستی هیدروکسی آپاتیت دارد. فلورین^۲ منجر به کاهش اندازه کریستال ها و افزایش پایداری ساختار هیدروکسی آپاتیت می گردد [۷-۹]، فلورو هیدروکسی آپاتیت^۳ [FHAP] پایداری شیمیایی و حرارتی بیشتری در مقایسه با هیدروکسی آپاتیت دارد [۱۰-۱۲]. بررسی های مختلف نشان داده است که مقادیر جزئی فلور نقش بسیار مؤثری در کاهش پوسیدگی های دندان دارد که باعث بهبود تکثیر سلولی و فعال سازی سلول های استخوان ساز و افزایش پایداری شیمیایی می شود. این ماده همچنین تأثیر مثبتی در کمیت و کیفیت ایمپلنت و یا ترمیم به کار گرفته شده در تحقیقات متفاوت داشته است [۱۳]. همچنین، راتناپکه و همکاران در سال ۲۰۲۴ هیدروکسی آپاتیت حاصل از استخوان گاو را با فلورین جایگزین کردند و ساختار متخلخل مناسبی برای بازسازی بافت استخوان تولید کردند که زیست سازگاری بالایی دارد [۱۴]. استفاده از

ترکیبات فلورین در ترمیم های دندان کاهش پوسیدگی های ثانویه را به همراه خواهد داشت. سختی مشابه با دندان و زیست سازگاری از جمله مزیت های استفاده از فاز فلور آپاتیت^۴ در شیشه سرامیک ها می باشد. استفاده از ذرات سرامیکی هیدروکسی آپاتیت پیش از این به عنوان تقویت کننده در تهیه ترمیم های استخوانی مورد بررسی قرار گرفته است. در این راستا، سیلویرا و همکاران در سال ۲۰۲۴ نشان دادند که داپ کردن هیدروکسی آپاتیت با یون فلورین باعث کاهش تخلخل و افزایش سختی و زیست سازگاری آن می شود، که می تواند عملکرد ایمپلنت ها و مواد ارتوپدی را بهبود دهد [۱۵]. فلور آپاتیت یکی از فازهای کلسیم فسفاتی می باشد که حلالیت اندکی دارد. لذا، در پژوهش راتناپکه، مشخص شد که فلور آپاتیت نسبت به هیدروکسی آپاتیت، حلالیت بسیار کمتری دارد و در برابر پوسیدگی و فرسایش مقاوم تر است. این خاصیت موجب می شود که دندان ها و استخوان ها در طول زمان کمتر تحلیل روند [۱۴]. ابعاد کوچک تر سلول واحد در فلور آپاتیت در مقایسه با سایر فازهای آپاتیت منجر به نیروهای پیوستگی بیشتر در این ماده و در نتیجه حلالیت کمتر آن می شود. حضور یون فلورین علاوه بر ایجاد حلالیت کم منجر به پایداری در برابر محیط های اسیدی نیز می شود. فریزولی و همکاران در سال ۲۰۲۳ نشان دادند که فلورین آپاتیت (Fluorapatite) که حاصل جایگزینی یون فلورین به جای هیدروکسیل است، پایداری بیشتری در محیط های اسیدی دارد و کمتر در معرض حل شدن قرار می گیرد. این ویژگی باعث محافظت بهتر از مینای دندان و کاهش پوسیدگی می شود [۱۶]. در نتیجه حضور این یون در مواد ترمیمی نقش مهمی در حفاظت خواهد داشت. قرار گرفتن فلور آپاتیت در محیط های زیستی منجر به تعویض یون F^- با یون OH^- موجود در محیط می گردد. البته قسمت بیشتر یون هیدروکسید جذب شده در سطح ذرات قرار می گیرد. در فاز فلور آپاتیت که حاوی مقادیر اندکی یون هیدروکسیل است، یون های هیدروکسیل در همسایگی یون های فلورین قرار گرفته و با آن ها پیوند هیدروژنی برقرار می نمایند. در سال های اخیر، تحقیقات بسیار متنوعی در مورد روش های مختلف سنتز نانو ذرات هیدروکسی فلور آپاتیت و یا فلور آپاتیت انجام شده است [۱۰-۱۷، ۱۸]. رسوب شیمیایی، سل-ژل^۵، آلیاز سازی مکانیکی و روش های سولوترمال^۶ و هیدروترمال^۷ از جمله روش های به کار گرفته شده برای سنتز این ذرات می باشد [۱۰-۱۳، ۱۷، ۱۸]. در این راستا، هان و همکاران در سال ۲۰۲۳ با استفاده از حل شدن مواد در اسید نیتریک و تبلور مجدد، فلور آپاتیت را به کمک NaOH اصلاح کردند و موفق به تولید فلورو هیدروکسی آپاتیت با کریستال های بزرگ تر و محتوای بالاتر یون های هیدروکسیل شدند [۱۹]. همچنین، چارلنا و همکاران در سال ۲۰۲۳ از روش سل-ژل برای سنتز فلور آپاتیت از پوسته حلزون استفاده کردند و نشان دادند که دمای 90°C بیشترین کریستالینیتی را با اندازه ذرات نیم میکرومتر دارد [۲۰]. روش سنتز احتراقی در محلول نیز، از جمله روش های ساده

^۵- Sol-gel

^۶- Solothermal

^۷- Hydrothermal

1- Hydroxyapatite

2- Fluorine

3- Fluorhydroxyapatite

4- Fluorapatite

فسفر، به مجموعه قبلی افزوده گردید. در این مرحله، pH محلول نهایی بعنوان متغیر در نظر گرفته شد. در این راستا، pH در سه مقدار متفاوت ۸ و ۹ و ۱۰ (pH > ۷) تنظیم گردید. سپس هر سه محلول، تحت عملیات احتراق قرار گرفتند. پودر حاصل پس از ۲۴ ساعت پیرسازی در دمای محیط، به صورت کامل با دو تکرار تقطیر، تحت شستشو قرار گرفت. پس از آن نیز، ذرات حاصل به مدت ۲۴ ساعت در دمای ۹۰°C داخل آون خشک شدند.

۳- در نهایت، پودرهای نهایی حاصل از محلول‌های اولیه با pH های متفاوت بدست آمدند. سپس این سه دسته در ۳ دمای متفاوت ۸۵۰°C، ۹۷۰°C و ۱۱۰۰°C تحت عملیات حرارتی به مدت یک ساعت قرار گرفتند. جدول (۱) سیستم نامگذاری کلیه نمونه‌ها را نشان می‌دهد.

جدول ۱- نامگذاری نمونه‌های حاصل در مقادیر متفاوت pH و دمای عملیات حرارتی

نمونه عملیات حرارتی نشده	T=850°C	T=970°C	T=1100°C	
8-raw	8-850	8-970	8-1100	pH=8
9-raw	9-850	9-970	9-1100	pH=9
10-raw	10-850	10-970	10-1100	pH=10

نمونه‌ها برای بررسی وجود فازهای کریستالی با استفاده از دستگاه پراش اشعه ایکس-EXPLORER G.N.R. S.r.l (GNR) X-ray diffractometer, Novara, Italy تابش Cu-2θ (λ = 1/540598 Å) در ۴۰ کیلوولت استفاده شد. محدوده ۱۵ تا ۸۰ درجه در دمای اتاق با گام اسکن 0.05 درجه انتخاب شد. برای آنالیز طیف‌های ناشی از XRD2 از نرم‌افزار X'pert HighScore استفاده می‌شود. میکرو ساختار نمونه‌ها با استفاده از میکروسکوپ الکترونی روبشی (SEM3) مدل SEM, Philips XL-30 با ولتاژ شتاب‌دهنده ۱۵ کیلوولت، همراه با طیف‌سنجی پراکندگی انرژی اشعه ایکس (EDX۴)، به دقت مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. در این راستا، نمونه‌ها تحت پوشش دهی پلاسمایی طلا به مدت ۱۵ دقیقه قرار گرفتند تا دقیق‌ترین نتایج حاصل شود. آنالیز اندازه ذرات (PSA5) با استفاده از دستگاه Vasco3 CORDOUAN برای مشخص‌سازی ابعاد ذرات انجام شد. در ارزیابی اندازه ذرات، ۰/۰۱ گرم از پودرها در اتانول پراکنده شدند و به مدت ۳۰ دقیقه درون دستگاه اولتراسونیک قرار گرفتند تا دقیق‌ترین اندازه‌گیری برای ذرات انجام شود. برای بررسی نمونه‌ها از نظر پاسخ زیستی، ابتدا محلول شبیه‌ساز بدن (SBF6) بر طبق فرمول معرفی شده توسط کوکوبو [24] تهیه

و پربازده و اقتصادی در تهیه نانو ذرات می‌باشد [۱۷]. گیولاساریان و همکاران در سال ۲۰۲۳ با استفاده از سنتز احتراقی نانو ذرات مغناطیسی، موادی با پایداری و عملکرد بهبود یافته برای کاربردهای زیستی مانند تصویربرداری مغناطیسی و دارورسانی تولید کردند [۲۱]. این روش دارای متغیرهای فراوانی است که هر کدام از آن‌ها به تنهایی و یا در کنار سایر متغیرها می‌توانند تأثیرات به سزایی بر محصول نهایی و کیفیت و کمیت آن داشته باشد [۱]. دما، سرعت هم زدن، غلظت مواد اولیه و pH محلول برخی از متغیرهای فرایند سنتز به روش سنتز احتراقی در محلول می‌باشند که تأثیرات آن‌ها بر بعضی از خواص فیزیکی و یا بیولوژیکی نانو ذرات آپاتیت مورد بررسی قرار گرفته است. بر این اساس تحقیق حاضر به بررسی تأثیر pH محلول شیمیایی با توجه به تأثیر آن بر حلالیت فاز نهایی تشکیل شده و سپس دمای عملیات حرارتی بر خواص شیمیایی و خواص ریزساختاری نانو ذرات فلوئور آپاتیت در محیط زیستی پرداخته است. در این پژوهش تلاش شده است تا با تغییر قدرت یون هیدروژن در محلول اولیه سنتز احتراقی، خواص نهایی پودر حاصل مورد بررسی قرار گیرد و تأثیر H⁺ یا OH⁻ بر مورفولوژی ماده حاصل مشخص گردد. در راستای انتخاب دمای مناسب عملیات حرارتی نیز مطالعات متفاوتی صورت گرفت. گلوبچیکوف و همکاران در سال ۲۰۲۳، عملیات حرارتی پودرهای کلسیم-فسفات-سیلیکات را در دمای ۱۰۰۰°C بررسی کردند و نشان دادند که این دما منجر به تشکیل فازهای زیست‌سازگار مانند β-NaCaPO₄ می‌شود [۲۲]. همچنین، غامری و همکاران در سال ۲۰۲۳ گزارش کردند که فسفات تری کلسیم (TCP) پس از کلسیناسیون در دمای ۹۰۰°C تا ۱۱۵۰°C فاز پایدار تشکیل می‌دهد و همچنین خواص زیستی آن بهبود می‌یابد [۲۳]. لذا سه دمای عملیات حرارتی در همین بازه ها انتخاب گردید.

مواد و روش‌ها

۱- در پژوهش حاضر جهت تهیه ذرات سرامیکی از روش سنتز احتراقی در محلول استفاده شده است. به منظور سنتز ذرات پودری فلوئور آپاتیت، ۳ محلول از مواد اولیه تهیه شد. محلول (۱) با غلظت ۰/۵ مولار حاوی یون‌های کلسیم (نیتрат کلسیم تترا هیدرات، با خلوص ۹۹/۹۹٪ به فرمول شیمیایی Ca(NO₃)₂·4H₂O، مرک ۱.02121.1000)، محلول (۲) با غلظت ۰/۳ مولار حاوی یون‌های فسفر (دی آمونیوم هیدروژن فسفات، با خلوص ۹۹/۰۰٪ به فرمول شیمیایی NH₄H₂PO₄، مرک 1.01126.0500) و محلول (۳) با غلظت ۰/۱ شامل یون‌های فلوئور (آمونیم فلوراید، با خلوص ۹۹/۹۹٪ به فرمول شیمیایی NH₄F، مرک 1.01164.1000) تهیه شد.

۲- در ابتدا، اجزای محلول (۱) به کمک استیرر مغناطیسی با دور ۷۰۰ rpm اختلاط شدند. سپس محلول (۲) که حاوی فلوئور می‌باشد، بصورت قطره قطره به محلول (۱) حاوی کلسیم، افزوده شد. پس از میزان مناسبی از اختلاط دو محلول پیشین، محلول (۳) حاوی یون‌های

1- Merck

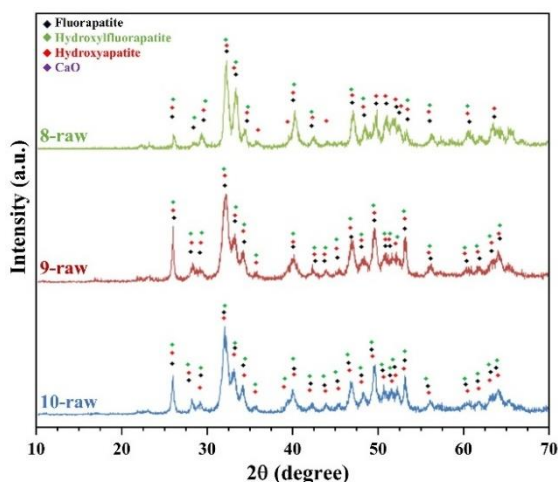
2- X-Ray Diffraction

3- Scanning Electron Microscope

4- Energy Dispersive X-ray Analysis

5- Particle Size Analysis

6- Simulated Body Fluid



شکل ۱- نتایج XRD پودرها قبل از عملیات حرارتی

بر اساس طیف‌های موجود، فازهای هیدروکسی آپاتیت با شماره کارت 00-034-0010، فاز فلوئور آپاتیت با شماره کارت 00-015-0876 و فاز مخلوط $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3(\text{OH} \cdot 0.2 \cdot \text{F} \cdot 0.8)$ با شماره کارت 96-153-3065 قابل شناسایی اند. همانطور که مشاهده می‌شود، اصلی‌ترین فاز تشکیل شده در این منحنی‌ها فاز فلوئور آپاتیت می‌باشد. مشاهده دو فاز دیگر ناشی از حضور OH^- در محلول اولیه است. مطابق با روش سنتز یاد شده، انتظار می‌رود که با افزایش pH در محلول و در نتیجه افزایش میزان یون‌های OH^- ، سیستم بیشتر تمایل به تشکیل هیدروکسی آپاتیت داشته باشد. عبارتی در کنار تشکیل فاز فلوئور آپاتیت، فاز هیدروکسی آپاتیت نیز ایجاد می‌گردد. مطابق نتایج، هر سه فاز مذکور در نمونه‌ها متبلور شده است. عبارتی علاوه بر دو فاز فلوئور آپاتیت و هیدروکسی آپاتیت، فاز مخلوط آن دو نیز تشکیل شده است. بر اساس طیف‌های موجود، اختلاف چندانی میان قله‌های اصلی این سه فاز وجود ندارد؛ زیرا ظرفیت یکسان یون‌های OH^- و F^- باعث می‌شود تا جایگزینی آنها با یکدیگر، تأثیر بسزایی بر منحنی‌های XRD آنها و اعوجاج شبکه نداشته باشد. در این راستا، در مطالعه‌ای توسط کاستالدی و همکاران در سال ۲۰۰۸ [۲۵] مشخص شد که تبادل یون های Cd^{2+} ، Pd^{2+} و Zn^{2+} در چهارچوب زئولیت، تغییر اندکی در پارامتر های شبکه ایجاد می نماید و ساختار اصلی کلینوپتیلولیت حفظ خواهد شد. این تغییرات ناشی از جانشینی ایزومورفیک (همشکلی) یون ها با اندازه و بار مشابه است که منجر به بازآرایی موضعی ساختار، بدون تخریب الگوی کلی XRD شده است.

شکل (۲) نتایج XRD حاصل از ذرات سنتز شده پس از عملیات حرارتی در دماهای متفاوت را نشان می‌دهد. همانطور که از هر سه منحنی نمایان است، به مرور با افزایش دمای عملیات حرارتی، از شدت بالای طیف‌ها در زوایای کم کاسته شده و به یکنواختی و و شدت بالاتر قله‌ها افزوده شده است. از این شکل، اینگونه برداشت می‌شود که فازهای هیدروکسی فلوئور آپاتیت و هیدروکسی آپاتیت فازهای متبلور شده در نمونه‌های عملیات حرارتی شده به مدت ۱ ساعت در دمای

شد. در جدول (۲) ترکیبات موجود در این محلول در مقایسه با پلاسمای خون آورده شده است.

جدول ۲- غلظت یون‌ها در SBF در مقایسه با پلاسمای خون انسان [24]

یون	غلظت یونی	
	پلاسمای خون	SBF
Na^+	142.0	142.0
K^+	5.0	5.0
Mg^{2+}	1.5	1.5
Ca^{2+}	2.5	2.5
Cl^-	103.0	147.8
HCO_3^-	27.0	4.2
HPO_4^{2-}	1.0	1.0
SO_4^{2-}	0.5	0.5
pH	7.2-7.4	7.40

برای آنالیز زیستی، اندازه یکسانی از هر نمونه، در محلول SBF قرار گرفت. این نمونه‌ها در مدت‌زمان‌های ۱ هفته و ۳ هفته درون محلول و در محفظه انکوباتور شیکردار (متناسب با بدن در دمای 37°C) نگهداری شدند. بعد از اتمام دوره‌های زمانی مدنظر، نمونه‌ها از محلول خارج شدند و به وسیله اتانول شستشو داده شده تا از انجام هرگونه واکنشی زیستی بعد از خروج از محلول SBF ممانعت شود. سپس نیز تبدلات یونی در نمونه‌ها، از آنالیز طیف سنجی انتشار نوری پلاسمای جفت القایی (ICP-OES1) به کمک دستگاه ICP-OES, Shimadzu, Japon استفاده شد. از این آنالیز جهت اندازه‌گیری همزمان غلظت عناصر با دقت بالا (ppb تا ppm) استفاده می‌شود و از پلاسما با دمای بالا (تا $10,000\text{K}$) برای تحلیل نمونه‌های مایع بهره می‌برد.

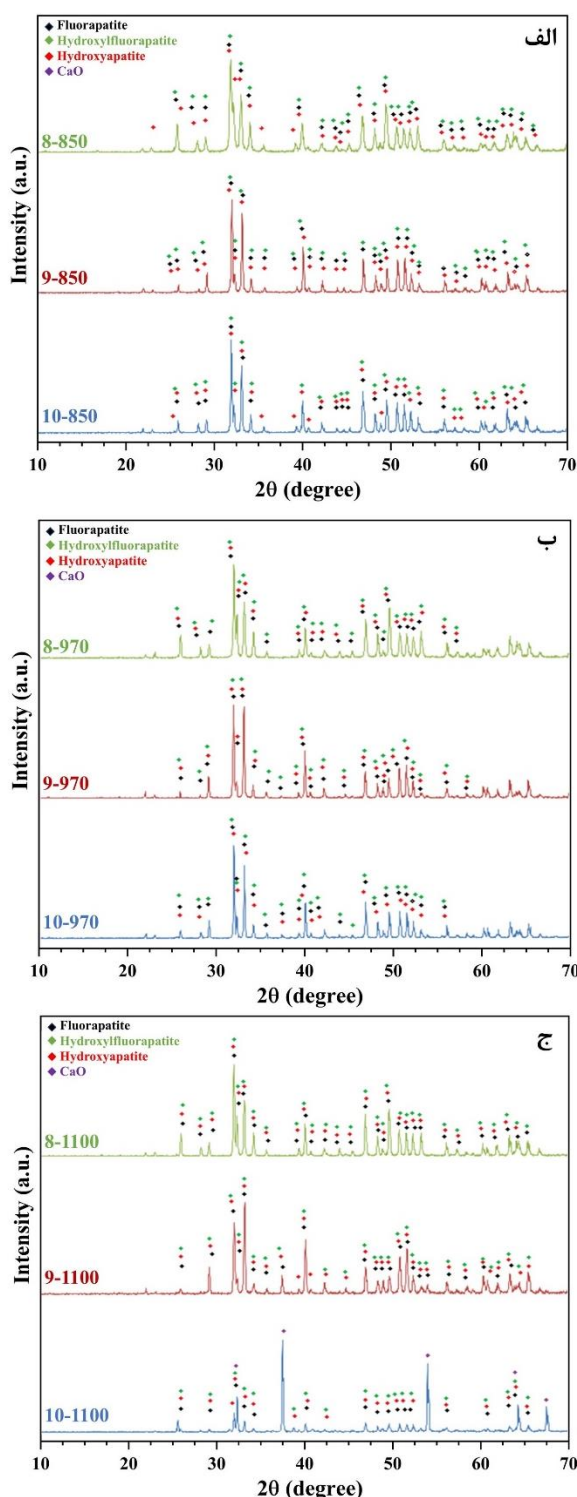
نتایج

۱- نتایج XRD پودرها قبل از عملیات حرارتی

نتایج XRD نمونه‌های سنتز شده در pHهای متفاوت قبل از عملیات حرارتی در شکل (۱) نمایش داده شده است.

1- Inductively Coupled Plasma Optical Emission Spectroscopy

قابل توجه می باشد. عبارتی یکنواختی و همگن تر شدن محلول می تواند به افزایش هسته های اولیه و در نتیجه کاهش اندازه ذرات نهایی کمک کند.

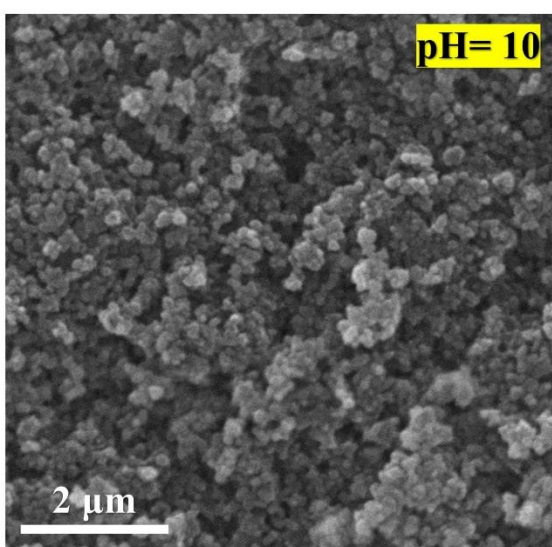
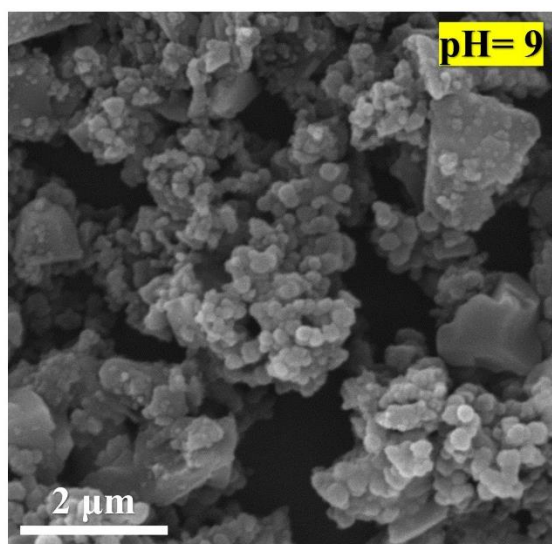
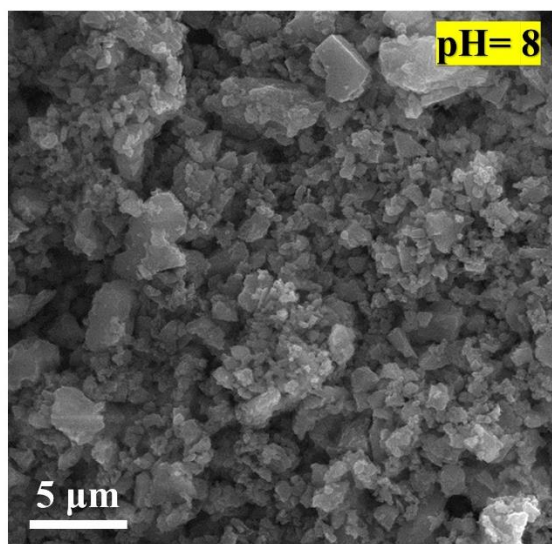


شکل ۲- نتایج XRD پودرهای عملیات حرارتی شده در دمای الف) ۸۵۰°C، ب) ۹۷۰°C و ج) ۱۱۰۰°C

۸۵۰°C و ۹۷۰°C هستند. بر طبق این طیف‌ها، با افزایش pH در هر سه دما، شدت قله‌های موجود در زوایای ۳۲.۹° و ۴۹.۷° افزایش یافته است. این قله‌ها مربوط به صفحات (۳۰۰) و (۲۱۳) در ساختار هیدروکسی آپاتیت هستند که شدت آنها ۵۰٪ اصلی‌ترین قله در این فاز است. نکته حائز اهمیت این است که شدت قله‌های مذکور در ساختار فلوئور آپاتیت مطابق شکل (۱) کمتر می‌باشد. پس می‌توان اینگونه بیان داشت که با افزایش pH، تمایل سیستم به تبلور فازهای کلسیم فسفاتی بر پایه یون هیدروکسیل است که علت آن ورود مقادیر بالاتری از OH- در محلول است. بعلاوه با افزایش دمای عملیات حرارتی، شدت این قله‌ها افزایش می‌یابد. زیرا زمان کافی جهت رشد جوانه‌ها وجود دارد. همچنین در نمونه ۱۰-۱۱۰۰ مشاهده می‌شود که فاز اکسید کلسیم جایگزین فازهای کلسیم فسفاتی، متبلور شده است. این تبلور می‌تواند ناشی از حضور همزمان محیط قلیایی و دمای بالا باشد که باعث اکسید شدن محفظه سنتز شده و لذا یون کلسیم تمایل به پایداری بوسیله اکسیژن را دارد. همچنین از آنجایی که دمای تجزیه هیدروکسی آپاتیت در حدود ۱۳۶۰°C تخمین زده شده است [۲۶]، این احتمال وجود دارد که افزایش دمای عملیات حرارتی به ۱۱۰۰°C منجر به کاهش شدت قله‌های مربوط به فازهای آپاتیت اولیه در اثر تجزیه و سپس تشکیل فازهای اکسید کلسیم و فسفات کلسیم فلوراید شده است.

۲- نتایج PSA پودرها قبل از عملیات حرارتی

مطابق با جدول (۳)، نتایج بررسی میانگین اندازه ذرات مشخص شده است. بر طبق مطالعات پیشین، افزایش pH محلول اولیه در سنتز احتراقی در محلول تاثیر بسزایی بر متوسط اندازه ذرات خواهد گذاشت. بر طبق مطالعه ای توسط لی و همکاران در سال ۲۰۰۵ [۲۷]، مشخص شد که افزایش pH در سنتز نانوذرات پلاتین روی نانولوله‌های کربنی باعث کاهش اندازه ذرات از ۵.۸ نانومتر در pH=3.6 به ۲.۷ نانومتر در pH=9.2 شد. براین اساس محیط قلیایی باعث کنترل بیشتر فرآیند رشد ذرات شده زیرا که واکنش‌های کاهش (reduction) و تجمع (aggregation) ذرات بهینه می‌گردند. همچنین در مطالعه ای توسط کیم و همکاران در سال ۲۰۱۰ [۲۸] تاثیر pH اولیه در سنتز نانوکاتالیزورهای Pt-Ru مورد بررسی قرار گرفت. سپس مشخص شد که افزایش pH باعث کاهش اندازه ذرات و پراکندگی یکنواخت‌تر آنها می‌گردد. محیط قلیایی با تولید یون‌های هیدروکسید (OH-) تجمع ذرات را کاهش داده و واکنش‌های شیمیایی را کنترل می‌کند. این امر باعث بهبود خواص کاتالیستی، از جمله افزایش سطح فعال ذرات، می‌شود. نتایج همچنین نشان‌دهنده اهمیت تنظیم pH در بهینه‌سازی اندازه نانوذرات است. علاوه بر این در مطالعه ای توسط محبی و همکاران در سال ۲۰۰۸ [۲۹]، تاثیر pH اولیه بر سنتز نانوذرات Ni/NiO-YSZ با استفاده از روش احتراق مایکروویوی بررسی شد. نتایج نشان داد که در pHهای اسیدی، اندازه ذرات بزرگ‌تر (حدود ۳۲ نانومتر) و در pHهای بالاتر، ذرات کوچک‌تر و یکنواخت‌تر تشکیل می‌شوند. افزایش pH باعث کاهش سرعت واکنش احتراق و کنترل بهتر فرآیند رشد ذرات می‌شود. این موضوع به تشکیل ساختارهای نانوکریستالی یکنواخت کمک خواهد کرد. بر این اساس، کاهش اندازه ذرات از ۵۰۰ nm به ۱۰۰ nm در اثر افزایش pH محلول اولیه احتراق



جدول ۳- اندازه متوسط ذرات بر اساس نتایج آنالیز

PSA	
متوسط اندازه ذرات (nm)	
pH=8	500 ± 120
pH=9	200 ± 90
pH=10	100 ± 20

۳- نتایج SEM ذرات عملیات حرارتی شده در دمای 970°C

باتوجه به میزان بلورینگی فازها و عدم حضور فاز نامطلوبی همانند CaO بررسی‌های SEM فقط در مورد نمونه‌های عملیات حرارتی شده در دمای 970°C انجام شد. نتایج بررسی‌های SEM ذرات سنتز شده در pH های متفاوت پس از عملیات حرارتی در دمای 970°C در شکل ۳ نشان داده شده است. در pH=10، ذرات از مورفولوژی کروی و بافت یکنواختی برخوردار هستند. به مرور با افزایش pH در یک دمای عملیات حرارتی مشخص (T=970°C) ساختار منظم‌تر و یکنواختی بیشتری خواهد داشت. در مطالعه‌ای توسط ونگ و همکاران در سال ۲۰۱۲ [۳۰] بر روی نانوذرات La-Mg با روش سل-ژل، pH بالا منجر به تشکیل ذرات ریزتر و ساختارهای لایه‌ای با اندازه حدود ۳۰ نانومتر شد. محیط قلیایی باعث احتراق شدیدتر و زمان احتراق کوتاه‌تر شد که به تولید ذرات همگن‌تر کمک کرد. عبارتی در شرایط قلیایی، واکنش‌ها کنترل شده هستند، زیرا تولید یون‌های OH- به جلوگیری از تجمع سریع ذرات و پراکندگی یکنواخت‌تر کمک می‌کند. این امر باعث کاهش تغییرات موضعی در اندازه ذرات و ایجاد ساختار یکنواخت می‌شود. همچنین می‌توان اینگونه برداشت کرد که در سنتز احتراقی با pH قلیایی، انرژی آزاد شده از احتراق به کاهش عیوب ساختاری و توزیع یکنواخت ذرات کمک می‌کند. در نتیجه، مخلوط‌های چندفازی نیز همگن‌تر می‌شوند [۳۱].

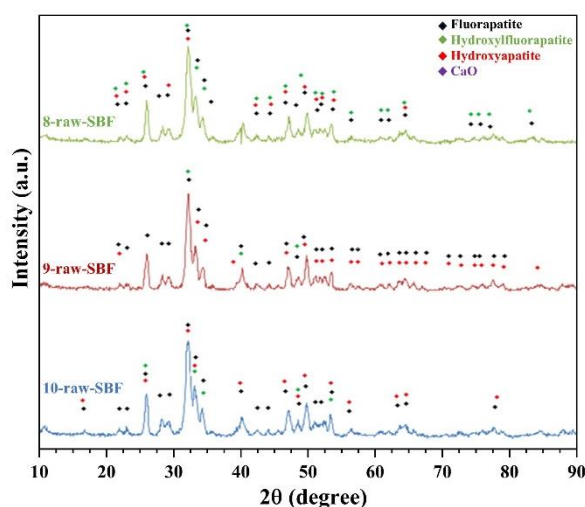
شکل ۳- تصاویر SEM ذرات در pH های متفاوت در محلول اولیه سنتز پس از عملیات حرارتی در T= 970°C

است. در مطالعه ای توسط کانتا و همکاران در سال ۲۰۱۹ [۳۴] افزایش دمای عملیات حرارتی در سیستم‌های سرامیکی $\text{SiO}_2\text{-Na}_2\text{O}$ - $\text{CaO-P}_2\text{O}_5$ باعث تشکیل فازهای کریستالی پایدارتر و بهبود فعالیت زیستی شد. مواد عملیات حرارتی شده در دمای 1050°C بهترین رفتار زیستی را در مایع شبیه‌سازی بدن (SBF) نشان دادند، زیرا فاز $\text{Na}_2\text{Ca}_2\text{Si}_3\text{O}_9$ ایجاد شده باعث تقویت واکنش‌های بیولوژیکی می‌شود. بعلاوه پژوهشی دیگر توسط دنری و همکاران در سال ۲۰۱۲ [۳۵] انجام شد. این پژوهش نشان داد که اعمال حرارت در دماهای 700°C - 1100°C بر روی سرامیک‌های فلورآپاتیت نیوبیم‌دار، منجر به تشکیل کریستال‌های سوزنی‌شکل در دماهای بالا خواهد شد. کاهش دما و استفاده از نرخ‌های گرمادهی آهسته به حفظ ساختارهای دوگانه با کریستال‌های پراکنده کمک کرد و بهینه‌ترین رفتار زیستی را ارائه داد. همچنین در مطالعه ای توسط شامسودین و همکاران در سال ۲۰۱۱ [۳۶]، افزایش دما تا 1140°C در سرامیک‌های $\text{MgO-Al}_2\text{O}_3\text{-SiO}_2$ باعث رشد کریستال‌های سوزنی‌شکل و بهبود سختی مواد شد. این تغییرات با افزایش دما به ایجاد فازهای جدید و افزایش چسبندگی سطح کمک کرد، که تأثیر مثبتی بر تعامل با سلول‌های زیستی داشت. این موضوعات نشان می‌دهد که افزایش دمای عملیات حرارتی دلیلی مناسب بر بهبود رفتار زیستی در نمونه‌های حاصل از این پژوهش است.

۴- نتایج XRD ذرات پس از قرارگیری در محیط SBF

شکل (۴) طیف‌های XRD مرتبط با پودرها قبل از عملیات حرارتی را پس از ۳ هفته قرارگیری در محیط SBF نشان می‌دهد. در مقایسه با نمونه‌های عملیات حرارتی شده در شکل (۱)، زمینه طیف‌ها نوسانات بیشتری را دارا می‌باشند. این موضوع ناشی از انحلال بخشی از فاز اولیه نمونه در اثر تماس با محلول SBF است. همچنین رسوب معدنی تشکیل شده بر روی سطح نمونه، در اوایل غوطه‌وری در محلول، بصورت لایه‌ای ژل مانند است. این لایه با گذشت زمان، رشد و تبلور یافته و بصورت کریستالی و منظم در می‌آید [۳۲].

بر طبق نتایج PSA و SEM افزایش pH اولیه محلول، منجر به ریزش ابعاد ذرات و یکنواختی محصولات سنتزی می‌شود. از طرفی همان‌طور که در شکل مشاهده می‌شود، با افزایش pH بر شدت قله‌های مرتبط با فازهای استخوانی افزوده شده است. این بدین معناست که افزایش این متغیر باعث بهبود رفتار زیستی خواهد شد. در مطالعه‌ای توسط ویتون و همکاران در سال ۲۰۱۳ [۳۳]، نانوکامپوزیت‌های CuO-ZnO به کمک پلیمر گیاهی به نام کایتوسان ۱ و روش احتراق در محلول تولید شدند. بر طبق این مطالعه، افزایش pH اولیه محلول تأثیر بسزایی بر رفتار زیستی نمونه‌ها دارد. عبارتی در اثر افزایش این پارامتر، سطح ویژه محصولات بیشتر شده و در نتیجه عملکرد زیستی نمونه‌ها بهبود می‌یابد.



شکل ۴- طیف XRD پودرها قبل از عملیات حرارتی با حضور در محلول SBF به مدت ۳ هفته

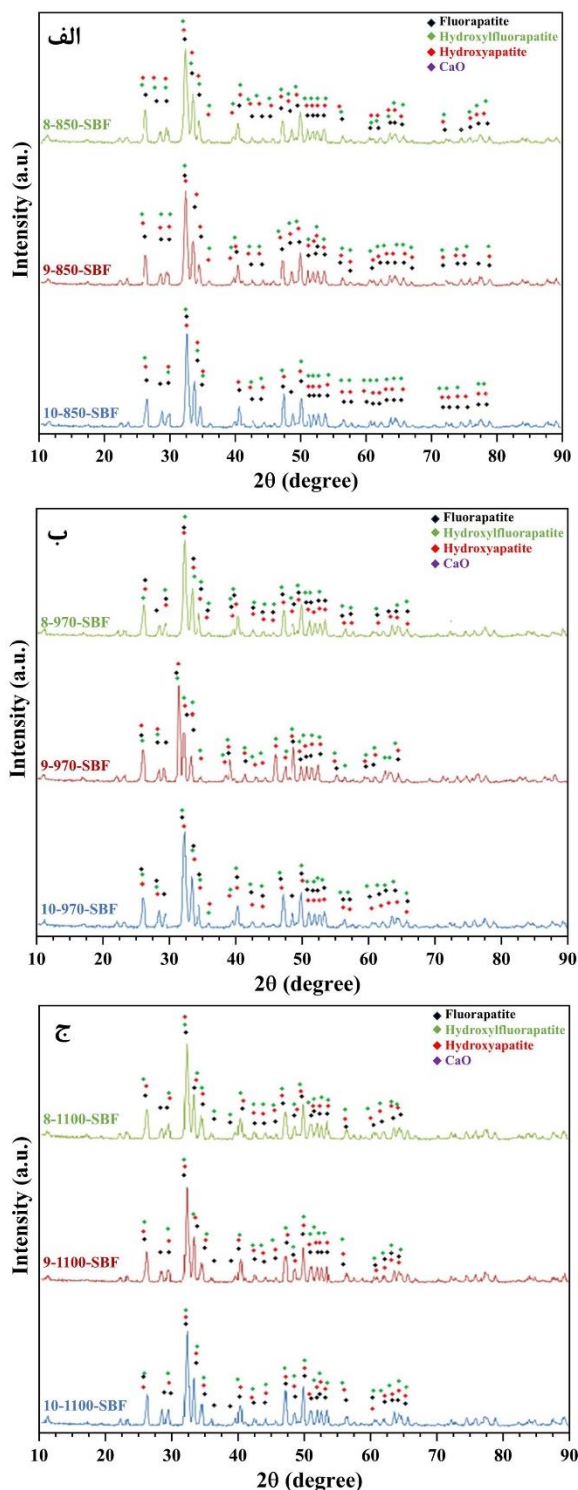
رفتار زیستی پودرها قبل از عملیات حرارتی و پس از ۳ هفته قرارگیری در محلول SBF در شکل (۵) نمایش داده شده است. بر طبق این تصاویر، افزایش دمای عملیات از شکل الف تا ج، به مرور از زمینه ناهمگن طیف‌ها و پهنای قله‌ها کاسته و بر شدت قله‌های اصلی افزوده

¹- Chitosan

۵- نتایج تغییرات غلظت یونی محلول SBF پس از قرارگیری نمونه‌ها به مدت ۱ و ۳ هفته

شکل (۶) نتایج حاصل از آنالیز ICP-OES را برای نمونه‌های قبل از عملیات حرارتی نشان می‌دهد. این مقادیر از محاسبه اختلاف رهایش در حالت محلول SBF و مقدار نهایی پس از خروج نمونه‌ها از محلول بدست آمده است. عبارتی این مقادیر نشان از میزان رهایش نمونه‌ها در محیط زیستی در مدت زمان‌های ۱ هفته و ۳ هفته دارد. بر طبق این نتایج مشاهده می‌شود که تغییرات مورد بررسی برای هر سه یون (F^- ، Ca^{2+} و PO_4^{3-}) در نمونه‌ها با Ph برابر با ۸ و ۱۰ روندی یکسان و در نمونه با pH=9 متفاوت از بقیه است. این موضوع می‌تواند به امکان اندک کنترل فرآیند سنتز احتراقی مرتبط باشد. زیرا که این سنتز بسیار سریع اتفاقی افتاده و همچنین تامین کامل شرایط و اتمسفر این سنتز با امکانات موجود، کاری نشدنی است.

مطابق نتایج حاصل از XRD، می‌توان این گونه برداشت که به‌طور کلی افزایش pH باعث افزایش رهایش کلسیم و جذب فسفات شده است که مناسب برای تبلور فاز معدنی است. اما این رهایش در مورد یون فلوئور بیشتر شده است. در مطالعه‌ای توسط وی و همکاران در سال ۲۰۱۳ [۳۷] انحلال هیدروکسی آپاتیت و فلوئور آپاتیت در دمای $25^{\circ}C$ در pH های مختلف مورد بررسی قرار گرفت. نتایج نشان داد که غلظت کلسیم و فسفات در طول انحلال فلوئور آپاتیت به طور قابل توجهی کمتر از غلظت های در طول انحلال هیدروکسی آپاتیت بود. این موضوع ناشی از پایداری بیشتر ساختار فلوئور آپاتیت در مقایسه با فاز هیدروکسی آپاتیت است. اما طبق نتایج و به کمک تغییر پارامترهای لازم، امکان افزایش رهایش در فاز فلوئور آپاتیت امکان پذیر است.



شکل ۵- نتایج XRD از پودرهای عملیات حرارتی شده در دمای الف) $850^{\circ}C$ ، ب) $970^{\circ}C$ و ج) $1100^{\circ}C$ پس از محیط SBF به مدت ۳ هفته

ذرات در دمای 850°C ، 970°C و 1100°C به مدت یک ساعت تحت عملیات حرارتی قرار گرفتند. نتایج نشان داد که دمای بالای 970°C منجر به تجزیه حرارتی ذرات آپاتیت شد. هسته‌زایی و رشد هیدروکسی آپاتیت در محیط‌های قلیایی‌تر مؤثرتر بود، جایی که افزایش pH منجر به اندازه و مورفولوژی ذرات ریزتر و یکنواخت‌تر شد. تحلیل تصاویر میکروسکوپ الکترونی روبشی (SEM) نشان داد که pH بالاتر به یکنواختی بیشتر کمک می‌کند. نتایج پراش اشعه ایکس (XRD) حضور فاز فلور آپاتیت را حتی پس از سه هفته در محیط شبیه‌سازی شده بدن (SBF) تأیید کرد که نشان‌دهنده پایداری شیمیایی آن است. نتایج طیف‌سنجی انتشار نوری پلاسمای جفت القایی (ICP-OES) نشان‌دهنده انتشار قابل توجه یون فلئوئور است که مناسب بودن این مواد جهت ترمیم بافت را نشان می‌دهد. علاوه بر این، هیدروکسی آپاتیت آزادسازی بیشتری از فلور آپاتیت در محلول‌های قلیایی نشان داد که این ماده را به دلیل حضور دوگانه هیدروکسی آپاتیت و فلور آپاتیت که به تشکیل فاز معدنی کنترل شده کمک می‌کند، به گزینه‌ای مناسب برای ترمیم بافت استخوانی تبدیل کرد.

ملاحظات اخلاقی پیروی از اصول اخلاق پژوهش

همکاری مشارکت‌کنندگان در تحقیق حاضر به صورت داوطلبانه و با رضایت آنان بوده است.

حامی مالی

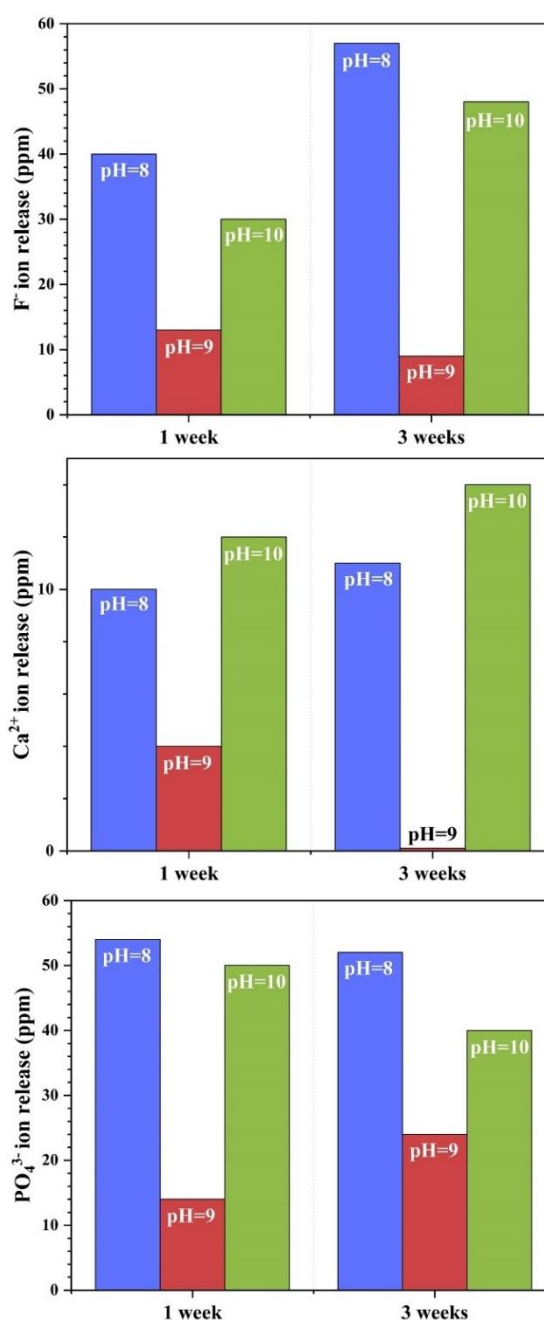
هزینه تحقیق حاضر توسط نویسندگان مقاله تأمین شده است.

مشارکت نویسندگان

انجام آزمایش‌ها: ندا سامی؛
تحلیل داده‌ها و نتایج: ندا سامی،
نگارش نهایی: ندا سامی؛ راهنمایی و تعریف موضوع: سحر ملازاده
بیدختی - جلیل وحدتی خاکی.

تعارض منافع

بنا بر اظهار نویسندگان، مقاله حاضر فاقد هرگونه تعارض منافع بوده است.



شکل ۶- نتایج ICP-OES محلول SBF پس از قرارگیری نمونه‌ها به مدت ۱ و ۳ هفته

نتیجه‌گیری

این مطالعه بر تولید ذرات هیدروکسی فلئوئور آپاتیت از طریق سنتز احتراق در محلول، با pH به عنوان یک متغیر متمرکز بود. پس از سنتز،

References

1. Zhao, J., et al., Solution combustion method for synthesis of nanostructured hydroxyapatite, fluorapatite and chlorapatite. *Applied Surface Science*, 2014. 314: p. 1026-1033.
2. Song, W.H., H.S. Ryu, and S.H. Hong, Antibacterial properties of Ag (or Pt)-containing calcium phosphate coatings formed by micro-arc oxidation. *Journal of Biomedical Materials Research Part A: An Official Journal of The Society for Biomaterials, The Japanese Society for Biomaterials, and The Australian Society for Biomaterials and the Korean Society for Biomaterials*, 2009. 88(1): p. 246-254.
3. Tarannum, S., et al., Amplification of photocatalytic degradation of antibiotics (amoxicillin, ciprofloxacin) by sodium doping in nano-crystallite hydroxyapatite. *RSC advances*, 2024. 14(18): p. 12386-12396.
4. Balas, M., et al., Biocompatibility and Osteogenic Activity of Samarium-Doped Hydroxyapatite—Biomimetic Nanoceramics for Bone Regeneration Applications. *Biomimetics*, 2024. 9(6): p. 309.
5. Radulescu, D.-E., et al., Latest research of doped hydroxyapatite for bone tissue engineering. *International Journal of Molecular Sciences*, 2023. 24(17): p. 13157.
6. Liu, X., et al., Investigation of Different Apatites-Supported Co₃O₄ as Catalysts for N₂O Decomposition. *Catalysis Surveys from Asia*, 2021. 25: p. 168-179.
7. Kazuz, A., et al., α -Tricalcium phosphate/fluorapatite based composite cements: Synthesis, mechanical properties, and biocompatibility. *Ceramics International*, 2020. 46(16): p. 25149-25154.
8. Bose, S., et al., Thermal oxide layer enhances crystallinity and mechanical properties for plasma-sprayed hydroxyapatite biomedical coatings. *ACS applied materials & interfaces*, 2020. 12(30): p. 33465-33472.
9. Bhadang, K., et al., Biological responses of human osteoblasts and osteoclasts to flame-sprayed coatings of hydroxyapatite and fluorapatite blends. *Acta biomaterialia*, 2010. 6(4): p. 1575-1583.
10. Khvostov, M.V., et al., The influence of zinc and silicate ions on biological properties of hydroxyapatite synthesized by a mechanochemical method. *Ceramics International*, 2021. 47(7): p. 9495-9503.
11. Basar, B., et al., Improvements in microstructural, mechanical, and biocompatibility properties of nano-sized hydroxyapatites doped with yttrium and fluoride. *Ceramics International*, 2010. 36(5): p. 1633-1643.
12. Aina, V., et al., Sr-containing hydroxyapatite: morphologies of HA crystals and bioactivity on osteoblast cells. *Materials Science and Engineering: C*, 2013. 33(3): p. 1132-1142.
13. Pajchel, L. and L. Borkowski, Solid-State NMR and Raman Spectroscopic Investigation of Fluoride-Substituted Apatites Obtained in Various Thermal Conditions. *Materials*, 2021. 14(22): p. 6936.
14. Ratnayake, J., et al., A Porous Fluoride-Substituted Bovine-Derived Hydroxyapatite Scaffold Constructed for Applications in Bone Tissue Regeneration. *Materials*, 2024. 17(5): p. 1107.
15. Silveira, P.H.P.M.d., et al., Synthesis and characterization of lithium fluoride-doped hydroxyapatite by aqueous precipitation. *CONTRIBUCIONES A LAS CIENCIAS SOCIALES*, 2024.
16. Ferizoli, B., et al., Effects of fluoride on in vitro hydroxyapatite demineralisation analysed

- by 19F MAS-NMR. *Frontiers in Dental Medicine*, 2023. 4: p. 1171827.
- 17.Yin, X., et al., Solubility, mechanical and biological properties of fluoridated hydroxyapatite/calcium silicate gradient coatings for orthopedic and dental applications. *Journal of Thermal Spray Technology*, 2020. 29: p. 471-488.
- 18.Miyazaki, T. and S. Muroyama, Factors governing the fluorination of hydroxyapatite by an ionic liquid. *Ceramics International*, 2021. 47(11): p. 16225-16231.
- 19.Han, H., et al. Study on the effect and mechanism of NaOH on the modification of fluorapatite: A new method of preparing fluor-hydroxyapatite. in *Journal of Physics: Conference Series*. 2023. IOP Publishing.
- 20.Charlena, C., Y.W. Sari, and W. Islamia, VARIATION OF SINTERING TEMPERATURE IN THE SYNTHESIS OF FLUORAPATITE FROM SNAIL SHELLS (*Achatina fulica*) USING THE SOL-GEL METHOD. *Indonesian Journal of Pure and Applied Chemistry*, 2023. 6(3): p. 151-162.
- 21.Gyulasaryan, H., et al., Combustion synthesis of magnetic nanomaterials for biomedical applications. *Nanomaterials*, 2023. 13(13): p. 1902.
- 22.Golubchikov, D., et al., Powder synthesized from aqueous solution of calcium nitrate and mixed-anionic solution of orthophosphate and silicate anions for bioceramics production. *Coatings*, 2023. 13(2): p. 374.
- 23.Ghamri, N., et al., Effect of thermal treatment on the structural, morphological, and chemical properties of apatite bioceramicsmaterials. *Digest Journal of Nanomaterials & Biostructures (DJNB)*, 2023. 18(2).
- 24.Kokubo, T. and H. Takadama, How useful is SBF in predicting in vivo bone bioactivity? *Biomaterials*, 2006. 27(15): p. 2907-2915.
- 25.Castaldi, P., et al., Sorption processes and XRD analysis of a natural zeolite exchanged with Pb²⁺, Cd²⁺ and Zn²⁺ cations. *Journal of Hazardous Materials*, 2008. 156(1-3): p. 428-434.
- 26.Liao, C.-J., et al., Thermal decomposition and reconstitution of hydroxyapatite in air atmosphere. *Biomaterials*, 1999. 20(19): p. 1807-1813.
- 27.Li, X., et al., Microwave polyol synthesis of Pt/CNTs catalysts: effects of pH on particle size and electrocatalytic activity for methanol electrooxidization. *Carbon*, 2005. 43(10): p. 2168-2174.
- 28.Kim, M.-S., et al., Effect of pH on electrocatalytic property of supported PtRu catalysts in proton exchange membrane fuel cell. *Catalysis Today*, 2010. 158(3-4): p. 354-360.
- 29.Mohebbi, H., T. Ebadzadeh, and F. Hesari, Synthesis of nano-crystalline (Ni/NiO)-YSZ by microwave-assisted combustion synthesis method: the influence of pH of precursor solution. *Journal of Power Sources*, 2008. 178(1): p. 64-68.
- 30.Wang, D., J. Xia, and S. Zhang, Microstructure of nano precursors of La-Mg hydrogen storage alloy synthesized by sol-gel technology at different pH values. *Rare Metals*, 2012. 31: p. 466-469.
- 31.Ye, S., et al., pH value manipulated phase transition, microstructure evolution and tunable upconversion luminescence in Yb³⁺-Er³⁺

codoped LiYF₄/YF₃ nanoparticles. Dalton Transactions, 2015. 44(35): p. 15583-15590.

32.Yu, L.-G., et al., Effect of spark plasma sintering on the microstructure and in vitro behavior of plasma sprayed HA coatings. Biomaterials, 2003. 24(16): p. 2695-2705.

33.Witton, T., T. Permsirivanich, and M. Chareonpanich, Chitosan-assisted combustion synthesis of CuO–ZnO nanocomposites: effect of pH and chitosan concentration. Ceramics International, 2013. 39(3): p. 3371-3375.

34.Kantha, P., et al., Influence of thermal treatment temperature on phase formation and bioactivity of glass-ceramics based on the SiO₂-Na₂O-CaO-P₂O₅ system. Key Engineering Materials, 2019. 798: p. 229-234.

35.Denry, I., J. Holloway, and P. Gupta, Effect of crystallization heat treatment on the microstructure of niobium-doped fluorapatite glass-ceramics. Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials, 2012. 100(5): p. 1198-1205.

36.Shamsudin, Z., et al., Characterisation of thermo-mechanical properties of MgO–Al₂O₃–SiO₂ glass ceramic with different heat treatment temperatures. Journal of materials science, 2011. 46: p. 5822-5829.

37.Wei, C., et al., Dissolution and solubility of hydroxylapatite and fluorapatite at 25°C at different pH. Research Journal of Chemistry and Environment, 2013. 17: p. 11.