

AGNIESZKA SOBCZAK-KUPIEC, ZBIGNIEW WZOREK, BERNADETTA
JODAŃSKA, DAGMARA MALINA*

MAGNEZ JAKO MODYFIKATOR WŁAŚCIWOŚCI FIZYKOCHEMICZNYCH HYDROKSYAPATYTU

MAGNESIUM AS A MODIFYING AGENT OF PHYSICOCHEMICAL PROPERTIES OF HYDROXYAPATITE

Streszczenie

W pracy przedstawiono krótką charakterystykę hydroksyapatytu. Omówione zostały właściwości fizykochemiczne magnezu oraz jego rola w organizmie człowieka. Omówione zostało zagadnienie dotyczące wpływu podstawień magnezowych w podsieci kationowej hydroksyapatytu na jego strukturę krystalograficzną i zachowanie w podwyższonej temperaturze.

Słowa kluczowe: magnez, hydroksyapatyt, biomateriały

Abstract

In this paper short characteristic of hydroxyapatite is presented. It has been discussed physicochemical properties magnesium and its role in human organism. The problem concerning the influence of magnesium substitution in cation sublattice of hydroxyapatite on the crystal structure and its behavior at high temperature was also described.

Keywords: magnesium, hydroxyapatite, biomaterials

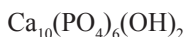
* Dr inż. Agnieszka Sobczak-Kupiec, dr hab. inż. Zbigniew Wzorek, prof. PK, mgr inż. Bernadetta Jodańska, mgr inż. Dagmara Malina, Instytut Chemii i Technologii Nieorganicznej, Wydział Inżynierii i Technologii Chemicznej, Politechnika Krakowska.

1. Wstęp

Na przełomie ostatnich lat dokonywał się ciągły rozwój materiałów implantacyjnych, z których szczególnie znaczenia nabrały tworzywa oparte o fosforany wapnia, a zwłaszcza bioceramika hydroksyapatytowa i witlokitowa. Zastosowanie bioceramiki hydroksyapatytowej jako głównego składnika implantu, pozwoliło na uniknięcie komplikacji związanych z jego wszczepieniem. Przyczyną doskonałego przysposobienia się hydroksyapatytu w ciele człowieka jest jego podobieństwo chemiczne i mineralogiczne do substancji nieorganicznej kości i zębów. Tworzywa hydroksyapatytowe charakteryzują się dużą biogodnością zarówno w stosunku do tkanek miękkich jak i twardych, a także tym, że są stabilne biologicznie przez długi okres czasu. Implanty po umieszczeniu w żywym organizmie łączą się bezpośrednio z kością, nie wywołując przy tym żadnych efektów cytotoksycznych ani rakotwórczych. Bioceramika hydroksyapatytowa wywiera korzystny wpływ na procesy gojenia i odbudowy kości. Ponadto odznacza się wysoką czystością chemiczną i niezmiennością w czasie sterylizacji. Jedynymi wadami ograniczającymi jej zastosowanie w implantologii są niezadowalające parametry wytrzymałościowe. W celu ulepszenia tych właściwości podejmuje się próby modyfikacji struktury hydroksyapatytu przez wprowadzenie do niej obcych jonów, które odgrywają ważną rolę w procesach biologicznych organizmu.

2. Charakterystyka Hydroksyapatytu

Hydroksyapatyt jest to sześćoortofosforan (V) wapnia o stosunku molowym Ca/P równym 1,67. Jego wzór chemiczny przedstawia się następująco [1]:



Hydroksyapatyt określaný jest skrótowo symbolami: HAp, HAP, HA lub OHAp [1–2].

Naturalne minerały apatytowe znajdują się w skałach magmowych, fosforanowych skałach osadowych oraz wapiennych skałach metamorficznych [2–4].

W przyrodzie ożywionej istnieją również tak zwane apatyty biologiczne, które stanowią główny składnik nieorganiczny kości i zębów. Apatyty biologiczne wchodzą również w skład tkanek patologicznie zwapnionych takich jak: kamienie nerkowe, kamienie żółciowe oraz kamień nazębny [2, 5].

HA należy do grupy apatytów, stanowiących izomorficzną grupę fosforanów wapnia z innym anionem. Apatyty charakteryzują się podobieństwem właściwości fizycznych i cech strukturalnych. Minerały apatytowe występują w przyrodzie w postaci [3]:

- | | |
|---|---|
| – fluoroapatytu | $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{F}_2$ |
| – chloroapatytu | $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{Cl}_2$ |
| – apatytu węglanowego | $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{CO}_3$ |
| – daholitu | $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{CO}_3)_2(\text{OH})_2$ |
| – frankolitu | $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{CO}_3)_2(\text{F},\text{OH})_2$ |
| – hydroksyfluoroapatytu wapniowo-stontowego | $(\text{Ca}, \text{Sr})_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{F},\text{OH})_2$ |
| – wilkeit | $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{SiO}_4)_2(\text{SO}_4)_2(\text{OH},\text{Cl})_2$ |
| – ellestadyt | $\text{Ca}_{10}(\text{SiO}_4)_2(\text{SO}_4)_2(\text{PO}_4)_2(\text{Cl},\text{OH})_2$ |

Struktura hydroksyapatytu może być modyfikowana przez różnorodne podstawienia izomorficzne zarówno w sieci kationowej jak i anionowej. Podstawienia mają istotny wpływ na stechiometrię, rozmiar kryształów, zmianę parametrów sieciowych oraz stabilność termiczną i chemiczną związku, jednak nie powodują zniszczenia struktury krystalicznej komórki elementarnej hydroksyapatytu [2]. Przy zastępowaniu jednych jonów drugimi muszą być jednak spełnione dwa podstawowe warunki:

- 1) podobieństwo wymiarów i ładunków jonów zarówno wchodzących do struktury jak i tworzących ją strukturę,
- 2) zachowanie zasady elektroobojętności w przypadku różnej wartościowości jonów podstawiających i podstawianych [2].

W strukturze hydroksyapatytu aniony PO_4^{3-} mogą być w pewnym stopniu wymieniane na grupy węglanowe i jest to tzw. hydroksyapatyt węglanowy typu B, w odróżnieniu od typu A, gdzie aniony CO_3^{2-} zastępują grupy hydroksylowe [6–8]. Hydroksyapatyt węglanowy typu A otrzymuje się w wyniku obróbki wysokotemperaturowej $>1000^\circ\text{C}$. Aniony węglanowe w hydroksyapatycie biologicznym są również zaadsorbowane na jego powierzchni [6].

W miejscu jonów wapniowych wprowadzone są często jony dwuwartościowe takie jak: Mg^{2+} , Sr^{2+} , Cd^{2+} , Pb^{2+} , Mn^{2+} , Hg^{2+} , Co^{2+} , Cu^{2+} , Zn^{2+} , jony jednowartościowe np: K^+ , Na^+ , Li^+ , $(\text{H}_3\text{O})^+$ oraz jony trójwartościowe: Al^{3+} , Cr^{3+} , Fe^{3+} . Zamiast grup PO_4^{3-} mogą pojawić się grupy CO_3^{2-} , SO_4^{2-} , AsO_4^{3-} i VO_4^{3-} , natomiast grupę OH^- zastępują jony Cl^- , F^- i CO_3^{2-} [2, 9–13].

Obce pierwiastki są substytucyjnie wbudowywane do struktury hydroksyapatytu w ilości niezdefiniowanej i zależnej od warunków tworzenia się tej struktury. Szczególnie groźne dla żywego organizmu są metale ciężkie, które wbudowują się do układu kostnego człowieka w ilościach zależnych od środowiska naturalnego i sposobu odżywiania. Niektóre z nich np. ołów czy kadm mogą powodować patologiczne zmiany w układzie kostnym ludzi i zwierząt, prowadzące do ciężkich chorób, a nawet śmierci [2, 5, 14].

3. Charakterystyka magnezu

Magnez należy do rodziny berylowców. Leży w drugiej grupie i trzecim okresie układu okresowego. Magnez oraz pierwiastki należące do jego rodziny, takie jak beryl, wapń, stront, bar i rad nazywa się również metalami ziem alkalicznych. Zawartość magnezu w skorupie ziemskiej wynosi 1,93% i zajmuje on ósme miejsce pod względem największego rozpowszechnienia [15–17].

W przyrodzie magnez najczęściej występuje pod postacią związków. Najpowszechniejsze są krzemiany magnezowe takie jak enstatyt $\text{Mg}[\text{SiO}_3]$, oliwin $(\text{Mg,Fe})_2[\text{SiO}_4]$, talk $\text{Mg}_2[\text{Si}_4\text{O}_{10}]\cdot\text{Mg}(\text{OH})_2$, pianka morska $\text{Mg}_3[\text{Si}_6\text{O}_{15}]\cdot\text{Mg}(\text{OH})_2\cdot 3\text{H}_2\text{O}$, serpentyn $\text{Mg}_3[\text{Si}_6\text{O}_{11}]\cdot\text{Mg}(\text{OH})_2\cdot\text{H}_2\text{O}$ i azbest $3\text{MgO}\cdot 2\text{SiO}_2\cdot 2\text{H}_2\text{O}$, który jest używany jako włókno do sporządzania ogniotrwałych i izolacyjnych tkanin oraz tekstury [15].

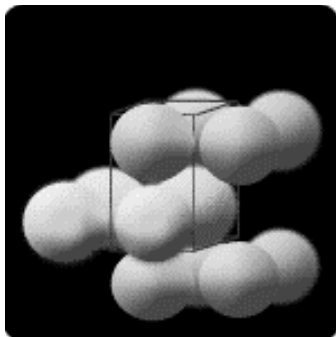
W wodzie morskiej związki magnezowe zajmują drugie miejsce po solach sodowych, nadając jej gorzki smak. W związku z tym pokłady solne, powstałe w wyniku odparowania wody zawierają duże ilości soli magnezowych, takich jak biszofit $\text{MgCl}_2\cdot 6\text{H}_2\text{O}$, kizeryt $\text{MgSO}_4\cdot\text{H}_2\text{O}$ i sól gorzka $\text{MgSO}_4\cdot 7\text{H}_2\text{O}$, a także sole podwójne z potasem i sodem. Najbardziej rozpowszechnionymi minerałami są węglan magnezowy – magnezyt MgCO_3 i węglan

wapniowo-magnezowy – dolomit $\text{CaMg}(\text{CO}_3)_2$, tworzący całe pasma górskie. Do minerałów rzadziej spotykanych w przyrodzie należą: tlenek magnezowy – peryklaz MgO , wodorotlenek magnezu – brucyt $\text{Mg}(\text{OH})_2$ oraz znany pod nazwą spinelu – glinian magnezowy $\text{MgO}\cdot\text{Al}_2\text{O}_3$ [15, 18].

Istnieje kilka metod otrzymywania magnezu, z której najstarsza polega na elektrolizie stopionego i bezwodnego chlorku magnezu, z dodatkiem chlorków sodu i wapnia w celu obniżenia jego temperatury topnienia. Elektroliza nie może zachodzić w środowisku wodnym, gdyż doprowadziłoby to do powstawania wodoru, który wraz z powietrzem tworzy mieszaninę wybuchową. Najczęściej stosowanym związkiem w tej metodzie jest odwodniony karnalit MgCl_2 . Anoda wykonana jest zazwyczaj z grafitu, a katoda z żelaza. Elektrolizę stopionego chlorku magnezu prowadzi się w temperaturze powyżej 700°C . Powstały na katodzie magnez jest lżejszy od stopionej soli, dlatego wypływa na powierzchnię elektrolitu, skąd jest zbierany specjalnymi czerpakami w odpowiednich odstępach czasu. Ubożający w wyniku procesu elektrolit uzupełnia się w miarę postępu elektrolizy. Z powodu dużych ilości zanieczyszczeń otrzymany produkt poddaje się rafinacji i końcowy produkt zawiera zaledwie 0,1–0,2% domieszek, w postaci glinu, manganu i żelaza [15, 19]. Bardziej nowoczesna metoda otrzymywania magnezu polega na elektrotermicznej redukcji tlenku magnezowego węglem w temperaturze około 2000°C . Magnez ulatnia się w postaci pary i łatwo ulega utlenieniu. Aby zapobiec takiej reakcji, przeprowadza się redukcję w atmosferze wodoru lub gazu ziemnego oraz stosuje się próżnię. Metal oczyszcza się za pomocą destylacji próżniowej. Ostatnio również duże zastosowanie w tym celu znalazły środki odtleniające takie jak krzem i karbid [19].

Struktura elektronowa magnezu przedstawia się następująco [2]: $1s^2 2s^2 p^6 3s^2$

Ze względu na obecność dwóch elektronów walencyjnych w skrajnej podpowłoce jest pierwiastkiem dwuwartościowym [19].



Rys. 1. Struktura magnezu [17]

Fig. 1. The magnesium structure [17]

Sieć przestrzenną magnezu przedstawia rys. 1. Jest to sieć heksagonalna o ścisłym upakowaniu atomów typu A3. Komórka elementarna magnezu ma kształt prostego graniastosłupa i w układzie krystalograficznym spełnia warunki: $a = b$, $\alpha = \beta = 90^\circ$, $\gamma = 120^\circ$ [17].

Magnez jest srebrzystobiałym metalem, dość twardym, niezbyt kowalnym i ciągliwym. Jest najlżejszy ze wszystkich metali użytkowych, a jego gęstość wynosi $1,74 \text{ g/cm}^3$. Z tego właśnie powodu stał się on ważnym surowcem do budowy samolotów. Jednak ze względu na jego nie-

korzystne właściwości mechaniczne, do celów konstrukcyjnych, w przemyśle samochodowym i lotniczym, stosuje się jego stopy. Najczęściej stosowanymi stopami są [15, 18–19]:

- elektron – zawierający do 4% Al, 0,2–3% Zn, 0,2–2,2% Mn, resztę stanowi magnez. Tak powstały stop ma gęstość równą $1,80 \text{ g/cm}^3$,
- magnalium – o składzie chemicznym: 70–90% Al i 10–30% Mg i gęstości od 2 do $2,5 \text{ g/cm}^3$.

W suchym powietrzu w pokojowej temperaturze magnez nie ulega znacznemu utlenieniu i zachowuje swój połysk. Pod wpływem wody magnez utlenia się i tworzy na swej powierzchni szczelną warstwę wodorotlenku magnezu, chroniąc głębsze warstwy przed dalszą korozją [15].

Magnez ogrzany na powietrzu do temperatury 650°C , spala się wydzielając przy tym ciepło i oślepiąco białe światło bogate w promieniowanie nadfioletowe. Podczas tego procesu powstaje MgO. Ta właściwość magnezu, powoduje, że znalazł on zastosowanie w fotografii oraz służy jako jeden ze składników przy produkcji sztucznych ogni [15, 19].

W kwasach, nawet słabych magnez rozpuszcza się dość łatwo. Jedyne jest odporny na działanie kwasu fluorowodorowego i zasad. W roztworach niektórych soli, szczególnie chlorkowych magnez oraz jego stopy ulegają roztworzeniu, dlatego nie znalazł on zastosowania przy budowie okrętów [15, 19].

Magnez odznacza się dużą reaktywnością. Łączy się z większością niemetali i jest często stosowany jako reduktor, wypierający inne metale z ich związków. Stanowi również katalizator kilku ważnych reakcji nieorganicznych i wielu procesów biochemicznych [17].

Do najważniejszych związków magnezu należą: tlenek magnezowy – MgO, wodorotlenek magnezu – $\text{Mg}(\text{OH})_2$, chlorek magnezu – MgCl_2 , biszofit, który jest sześciowodnym chlorkiem magnezu, węglan magnezu – MgCO_3 oraz siarczan magnezu – MgSO_4 , który w stanie stałym występuje w postaci hydratów [15, 19].

3.1. Rola magnezu w organizmie człowieka

Magnez jest ważnym mikroelementem ciała człowieka niezbędnym do funkcjonowania żywych organizmów [20]. Zawartość tego pierwiastka w ciele człowieka wynosi 0,1% masy [21]. Najwięcej znajduje się go w zębinie, bo aż 1,1% wag., trochę mniej w kościach 0,6% wag., natomiast w szkliwie jest go około 0,1% wag. [21–22]. Przeciętne stężenie jonów Mg^{2+} w osoczu krwi ludzkiej wynosi 0,0025%, a w moczu 0,006%. Magnez jest kofaktorem wielu enzymów głównie fosfataz, transferaz i proteaz [20]. Pełni wiele funkcji w organizmie człowieka. Przede wszystkim utrzymuje odpowiednie napięcie ścian naczyń krwionośnych. Występuje we wszystkich płynach ustrojowych i tkankach ciała człowieka. Ma właściwości uspokajające system nerwowy oraz stymuluje równowagę mięśniową i nerwową. Magnez ma istotny wpływ na utrzymanie właściwego rytmu serca. Wraz z wapniem uczestniczy w regulacji skurczu, przy czym magnez jest odpowiedzialny za rozkurcz. Bierze udział w procesie krzepnięcia krwi oraz w procesach obronnych, gdzie pełni ważną funkcję przy powstawaniu przeciwciał. Magnez pomaga przeciwdziałać stresowi. Jego niedobór prowadzi do obkurczenia drobnych tętnic, co jest przyczyną zwiększenia oporu obwodowego układu krążenia. Konsekwencją takiego stanu rzeczy może być nadciśnienie tętnicze, gdyż krew musi być pompowana z większą siłą [20, 23–24].

Magnez jest również niewątpliwie jednym z najważniejszych jonów dwuwartościowych, związanych z biologicznym hydroksyapatytem. Wpływa on na proces zwapnienia w tkankach. Udowodniono, że ilość magnezu zawarta w biologicznym apatycie jest wyższa na początku zwapniania i zmniejsza się wraz z postępowaniem procesu. Ponadto, istnieje coraz więcej

dowodów na to, że magnez może być ważnym czynnikiem w jakościowych zmianach struktury kości, który określa łamliwość kości. Wyczerpywanie zapasów magnezu wpływa negatywnie na wszystkie etapy metabolizmu kostnego, powodując zahamowanie wzrostu kości, zmniejszenie działalności osteoblastów i osteoklastów, zmniejszenie masy kości – osteopenia, a w konsekwencji ich łamliwość [25].

Obniżenie ilości magnezu w ustroju zwierzęcym poniżej 2/3 prawidłowego poziomu powoduje śmierć organizmu [20].

3.2. Wpływ magnezu na właściwości hydroksyapatytu

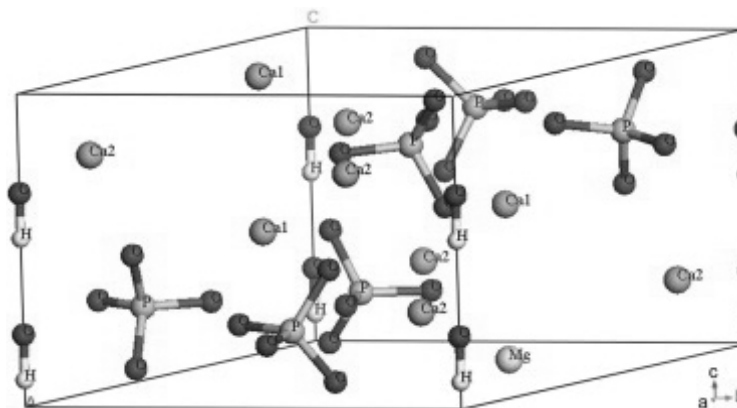
Hydroksyapatyt (HAp, $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$) oraz z β -fosforan trójwapniowy (β -TCP, witlokit, $\beta\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$) ze względu na swoją doskonałą biokompatybilność i bioaktywność oraz możliwość promowania komórkowych funkcji są najczęściej wykorzystywanymi związkami wapnia w inżynierii tkankowej jako materiały służące do wykonywania implantów tkanek i kości. HAp łatwo przyjmuje różne podstawniki do swojej struktury krystalicznej, powodujące zmiany w krystaliczności proszku, morfologii cząstek, parametrów sieci i stabilności termicznej. Śladowe ilości kationów (np. Mg^{2+} , Zn^{2+} , Sr^{2+}) i anionów (np. SiO_4^{4-} , F^- , CO_3^{2-}) w HAp odgrywają kluczową rolę w ogólnych procesach biologicznych. Wśród kationów wbudowywanych w strukturę HAp, największą uwagę poświęcono magnezowi, ponieważ jest podstawowym składnikiem nieorganicznym kości, zębiny oraz szkliwa i zajmuje czwarte miejsce pod względem zawartości w ciele człowieka. Magnez ściśle jest związany z mineralizacją zwapnionych tkanek i bezpośrednio stymuluje rozrost osteoblastów, porównywalnie do insuliny. Z tego względu ubytek magnezu ma negatywny wpływ na wszystkich etapach metabolizmu kostnego. W związku z tym włączenie jonów Mg do siatki HAp odrywa ważną rolę dla rozwoju badań nad sztuczną kością. Wykazano, że obecność Mg^{2+} w sieci krystalicznej HAp wpływa na krystalizację apatytu w roztworze i jego stabilność termiczną oraz wspiera tworzenie β -TCP, powodując w ten sposób powstanie dwufazowych fosforanów wapnia (BCP). Poza tym, włączenie jonów magnezu w strukturę HAp stabilizuje fazę β -TCP, zwiększając jej temperaturę przejścia w α -TCP powyżej 1125°C. Mg wywiera hamujący wpływ na zarodkowanie i wzrost HAp, stąd podstawienie Mg zamiast Ca w strukturze HA występuje tylko w ograniczonym zakresie zawartości [22, 25–29].

Wbudowywanie się jonów magnezu w strukturę syntetycznego hydroksyapatytu powoduje skrócenie parametrów „a” i „c” jego komórki elementarnej, ponieważ promień jonowy magnezu jest mniejszy niż promień jonowy wapnia. Rys. 2 przedstawia schemat komórki elementarnej hydroksyapatytu modyfikowanego jonami magnezu. Już przy niewielkiej ilości wbudowywanych Mg^{2+} , kryształy HAp gwałtownie tracą swoją krystaliczność i stają się amorficzne. Z kolei amorficzność hydroksyapatytu w dużym stopniu wpływa na jego rozpuszczalność [30–31].

Udowodniono, że wprowadzenie jonów magnezu w strukturę hydroksyapatytu nie jest taki proste i wynosi maksymalnie 0,4% wag. Mg. Wynika to z faktu, iż jony magnezu w większości osadzają się na powierzchni HAp a nie wbudowują się w jego strukturę. Równoczesne wprowadzanie do sieci krystalicznej HAp oprócz Mg^{2+} innych jonów, takich jak F^- i CO_3^{2-} , ułatwia wbudowywanie się magnezu [27].

Na podstawie badań stwierdzono, że czysty HAp ma większą stabilność termiczną niż hydroksyapatyt z jonami magnezu. Syntetyczny, czysty hydroksyapatyt ulega rozkładowi powyżej temperatury 960°C, a HAp z Mg wykazuje wyraźną tendencję spadkową

wraz ze wzrostem zawartości Mg i może się rozkładać już w temperaturze 660°C przy dużej zawartości wapnia. Włączenie jonów magnezu do struktury HAp doprowadziło do stopniowego przekształcenia się hydroksyapatytu w witlokit [26].



Rys. 2. Stabilna struktura komórki elementarnej hydroksyapatytu z podstawieniami magnezowymi [32]

Fig. 2. The stable structure of hydroxyapatite unit cell with magnesium substitutions [32]

Jony magnezu w strukturze HAp nie powodują dramatycznych zmian w jego morfologii. Za pomocą mikroskopu skaningowego można jedynie zauważyć, że cząstki HAp z Mg mają większą zdolność do aglomeracji, a wraz ze wzrostem zawartości magnezu stają się bardziej amorficzne [32].

4. Wnioski

Dzięki wkomponowywaniu różnych pierwiastków biogennych w strukturę hydroksyapatytu, otrzymuje się materiały, które poprzez swoje właściwości mogą mieć duże znaczenie w rozwoju implantologii. Wbudowanie jonów magnezowych w strukturę hydroksyapatytu syntetycznego powoduje, że HA staje się bardziej podobny do biologicznego pod względem właściwości chemicznych. Dodatkowo magnez pełni bardzo ważne funkcje w procesach metabolicznych kości. Stymuluje produkcję blaszek kostnych i wpływa na mineralizację zwapnionych tkanek.

Wbudowanie jonów Mg^{2+} i CO_3^{2-} powoduje obniżenie rozmiarów kryształów oraz podwyższenie rozpuszczalności. Efektem niskiej krystaliczności jest duża reaktywność apatytów mająca swe odzwierciedlenie w procesach resorpcji kości.

Literatura

- [1] Ślósarczyk A., *Bioceramika hydroksyapatytowa* Biuletyn Ceramiczny nr 13 Ceramika 51, Polskie Towarzystwo Ceramiczne, Kraków 1997.
- [2] Błazewicz S., Stoch L. (red.), *Biocybernetyka i inżynieria biomedyczna 2000* Tom 4 – *Biomateriały*, Akademicka Oficyna Wydawnicza EXIT, Warszawa 2003.
- [3] Błasiak E., (red), *Technologia związków fosforowych*, Państwowe Wydawnictwa Techniczne, Warszawa 1958.
- [4] Belousova E.A., Griffin W.L., O'Reilly S.Y., Fisher N.I., *Apatite as an indicator mineral for mineral exploration: trace-element compositions and their relationship to host rock type*, Journal of Geochemical Exploration, 2002, 76, 45-69.
- [5] Sobczak-Kupiec A., Wzorek Z., *Właściwości fizykochemiczne ortofosforanów wapnia istotnych dla medycyny – TCP i HAP*, Czasopismo Techniczne 1-Ch/2010, Wydawnictwo PK, Kraków 2010.
- [6] Rajabi-Zamani A.H., Behnamghader A., Kazemzadeh A., *Synthesis of nanocrystalline carbonated hydroxyapatite powder via nonalkoxide sol-gel method*, Materials Science and Engineering, 2008, C 28, 1326-1329.
- [7] Shu C., Yanwei W., Hong L., Zhengzheng P., Kangde Y., *Synthesis of carbonated hydroxyapatite nanofibers by mechanochemical methods*, Ceramics International, 2005, 31, 135-138.
- [8] Sobczak A., *Badanie właściwości fizykochemicznych i biomedycznych hydroksyapatytu otrzymanego przez kalcynację kostnych produktów ubocznych z przemysłu mięsnego*, Rozprawa doktorska, Kraków 2009.
- [9] Kalita S.J., Bhatt H.A., *Nanocrystalline hydroxyapatite doped with magnesium and zinc: Synthesis and characterization*, Materials Science and Engineering, 2007, C 27, 837-848.
- [10] Wopenka B., Pasteris J.D., *A mineralogical perspective on the apatite in bone*, Materials Science and Engineering, 2005, C 25, 131-143.
- [11] Qu H., Wei M., *The effect of fluoride contents in fluoridated hydroxyapatite on osteoblast behavior*, Acta Biomaterialia, 2006, 2, 113-119.
- [12] Landi E., Tampieri A., Mattioli-Belmonte M., Celotti G., Sandri M., Gigante A., Fava P., Biagini G., *Biomimetic Mg- and Mg,CO₃-substituted hydroxyapatites: synthesis characterization and in vitro behaviour*, Journal of the European Ceramic Society, 2006, 26, 2593-2601.
- [13] Yasukawa A., Kidokoro M., Kandori K., Ishikawa T., *Preparation and Characterization of Barium-Strontium Hydroxyapatites*, Journal of Colloid and Interface Science, 1997, 191, 407-415.
- [14] Sobczak A., Kowalski Z., *Materiały hydroksyapatytowe stosowane w implantologii*, Czasopismo Techniczne 1-Ch/2007, Wydawnictwo PK, Kraków 2007, 149-158.
- [15] Józefowicz E., *Chemia nieorganiczna*, Wydanie III poprawione i uzupełnione, PWN, Warszawa 1968.
- [16] Bielański A., *Chemia ogólna i nieorganiczna*, PWN, Warszawa 1979.
- [17] Chemfan (<http://chemfan.pg.gda.pl/UOP/pierwias/magnez.htm>).
- [18] Orman M., Orman Z., *Technologia magnezu i jego stopów*, Wydawnictwo „ŚLĄSK”, Katowice 1965.

- [19] Trzebiatowski W., *Chemia nieorganiczna*, Wydanie III poprawione i uzupełnione, PWN, Warszawa, 1965.
- [20] *Encyclopedia biologiczna*, Wszystkie dziedziny nauk przyrodniczych, Tom VI Ks-Mn, OPRES, Kraków 1998.
- [21] Salomon E.P., Berg L.R., Martin D.W., Villee C.A., *Biologia*, Multico Oficyna Wydawnicza, Warszawa, 1996.
- [22] Boanini E., Gazzano M., Bigi A., *Ionic substitutions in calcium phosphates synthesized at low temperature*, Acta Biomaterialia, 2009.
- [23] Naturalna medycyna (http://www.naturalnamedycyna.pl/index.php?option=com_content&task=view&id=130&Itemid=59#).
- [24] Szymański A., (red.), *Biominalizacja i biomateriały*, PWN, Warszawa 1991.
- [25] Kim S.R., Lee J.H., Riu D.H., Jung S.J., Lee Y.J., Chung S.C., Kim Y.H., *Synthesis of Si, Mg substituted hydroxyapatites and their sintering behaviors*, Biomaterials, 2003, 24, 8, 1389-1398.
- [26] Cacciotti I., Bianco A., Lombardi M., Montanaro L., *Mg-substituted hydroxyapatite nanopowders: Synthesis, thermal stability and sintering behaviour*, Journal of the European Ceramic Society, 2009, 29, 14, 2969-2978.
- [27] Suchanek W.L., Byrappa K., Shuk P., Riman R.E., Janas V.F., TenHuisen K.S., *Magnesium-substituted hydroxyapatite powders by the mechanochemical-hydrothermal method*, Biomaterials, 2004, 25, 19, 4647-4657.
- [28] Sobczak A., Kowalski Z., *Metody mokre otrzymywania hydroksyapatytu*, Czasopismo Techniczne, 1-Ch/2008, Wydawnictwo PK, 105, 125-131.
- [29] Li X., Ito A., Yu S., Wang X., LeGeros R.Z., *Solubility of Mg-containing β -tricalcium phosphate at 25°C*, Acta Biomaterialia, 2009, 5, 508-517
- [30] Medvecký L., Stulajterová R., Parilák L., Trpčevská J., Durisin J., Barinová S.M., *Influence of manganese on stability and particle growth of hydroxyapatite in simulated body fluid*, Colloids and Surfaces A: Physicochem. Eng. Aspects, 2006, 281, 221-229.
- [31] Zima A., *Wpływ dodatków modyfikujących na właściwości hydroksyapatytowych wielofunkcyjnych tworzyw implantacyjnych przeznaczonych na nośniki leków*, Rozprawa doktorska, AGH, Kraków 2007.
- [32] Ren F., Leng Y., Xin R., Ge X., *Synthesis, characterization and ab initio simulation of magnesium-substituted hydroxyapatite*, Acta Biomaterialia, 2009, 3, 1-9.