

## Fe-doped beta-tricalcium phosphate; crystal structure and biodegradable behavior with various heating temperature

Kyung-Hyeon Yoo, Hyeonjin Kim, Woo Gyeong Sun and Seog-Young Yoon<sup>†</sup>

*School of Materials Science and Engineering, Pusan National University, Busan 46241, Korea*

(Received November 23, 2020)

(Revised November 24, 2020)

(Accepted November 26, 2020)

**Abstract**  $\beta$ -Tricalcium phosphate ( $\beta$ -TCP,  $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ ) is a kind of biodegradable calcium phosphate ceramics with chemical and mineral compositions similar to those of bone. It is a potential candidate for bone repair surgery. To improve the bioactivity and osteoinductivity of  $\beta$ -TCP, various ions doped calcium phosphate have been studied. Among them, Iron is a trace element and its deficiency in the human body causes various problems. In this study, we investigated the effect of Fe ions on the structural variation, degradation behavior of  $\beta$ -TCP. Fe-doped  $\beta$ -TCP powders were synthesized by the co-precipitation method, and the heat treatment temperature was set at 925 and 1100°C. The structural analysis was carried out by Rietveld refinement using the X-ray diffraction results. Fe ions existed in a different state ( $\text{Fe}^{2+}$  or  $\text{Fe}^{3+}$ ) with different heat treatment temperatures, and the substitution sites (Ca-(4) and Ca-(5)) also changed with temperature. The degradation rate was fastest at Fe-doped  $\beta$ -TCP with heated at 1100°C. The cell viability behavior was also enhanced with the substitution of Fe ions. Therefore, the substitution of Fe ion has accelerated the degradation of  $\beta$ -TCP and improved the biocompatibility. It could be more utilized in biomedical devices.

**Key words** Tricalcium phosphate, Fe ion substitution, Crystal structure, Rietveld refinement, Degradation behavior

## Fe 이온 치환 beta-tricalcium phosphate의 하소 온도에 따른 미세구조 및 분해 특성

유경현, 김현진, 선우경, 윤석영<sup>†</sup>

부산대학교 재료공학과, 부산, 42641

(2020년 11월 23일 접수)

(2020년 11월 24일 심사완료)

(2020년 11월 26일 게재확정)

**요약**  $\beta$ -삼인산칼슘( $\beta$ -tricalcium phosphate,  $\beta$ -TCP,  $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ )은 뼈와 유사한 성분을 가지는 인산 칼슘계 세라믹 중 하나로, 생분해성과 골 전도성을 가지고 있어 골 대체재 등으로 다양하게 사용된다. 이러한  $\beta$ -TCP의 생체 활성과 골유도성을 향상시키기 위해 다양한 이온 치환 연구가 진행되어왔으며 그 중 철 이온은 필수 미량 원소로 체내에서 다양한 기능을 한다. 본 연구에서는  $\beta$ -TCP에 철 이온이 치환되었을 때 열처리 온도에 따른 구조의 변화를 분석하고, 이에 따른 생분해 특성을 평가하였다. 또한 분해 후의 구조를 분석하여 분해 거동을 확인하였다. 철 이온을 치환한  $\beta$ -TCP는 공침법으로 합성을 하였고, 925°C와 1100°C에서 하소 처리를 실시하였다. X-선 회절 분석과 Rietveld refinement를 이용하여 구조 분석을 실시하였다. 철 이온은 온도에 따라  $\text{Fe}^{2+}$  또는  $\text{Fe}^{3+}$  상태로 바뀌기 때문에  $\beta$ -TCP에 치환되었을 때 열처리 온도에 따라 치환 위치(Ca(4), Ca(5))가 바뀌고, 1100°C에서 열처리를 실시한 철 이온 치환  $\beta$ -TCP의 분해 속도가 가장 빨랐다. 또한 세포 증식 특성이 향상된 것을 통해  $\beta$ -TCP에 철 이온을 치환하는 것이 생체적합성과 생체 활성 특성을 향상시키고 골 결손부 회복 등 더욱 다양한 분야에 사용될 수 있을 것으로 기대된다.

<sup>†</sup>Corresponding author  
E-mail: [syy3@pusan.ac.kr](mailto:syy3@pusan.ac.kr)

## 1. 서 론

$\beta$ -삼인산칼슘( $\beta$ -tricalcium phosphate,  $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ )은 마름모계(rhombohedral, R3c) 결정 구조를 가지는, Ca와 P의 비율이 1.5인 삼인산칼슘(tricalcium phosphate, TCP) 세라믹 재료 중 하나이다[1,2]. 이러한  $\beta$ -TCP는 뼈와 유사한 화학적 성분을 가지고 있으면서 생분해성을 가지고 있다[3,4]. 또한 생체적합성이 우수하고 골 전도성을 가지고 있어 골 수복재, 골 대체재, 골 지지체 등에 다양하게 사용되고 있다[5-7]. 하지만  $\beta$ -TCP는 골 유도성이 없기 때문에 사용에 한계가 있었으며, 생체 활성과 골 유도를 증가시키기 위해 금속 양이온을 첨가한 연구가 진행되어 왔다[8-10]. 특히 결정 격자 내 Ca 이온을 금속 양이온으로 치환하는 연구가 주로 이루어졌는데, 다양한 필수 미량원소의 역할이 규명되면서 필수 미량 원소를 이용하는 방식으로 연구 및 개발이 활발히 진행중이다[10,11].

철 이온은 체내 필수 미량 원소 중 하나로, 체내에서 법랑질(enamel)과 상아질(dentine)을 구성하고 있는 원소이다[12]. 철 이온은 그 자체로 산소 이동과 효소의 산화 환원 반응에 관여를 하고 산화방지제의 역할도 한다[13]. 또한 철 입자의 자기적 특성이 골 재건에 영향을 준다는 연구 결과도 보고되었다[14]. 철 이온을 치환한  $\beta$ -TCP 합성과 관련된 연구 또한 진행되었으며 이를 통해 철 이온이  $\beta$ -TCP의 자기적 특성, 세포 흡착, 기계적 특성을 향상시킨다는 결과 또한 보고되었다[15,16]. 철 이온 치환 하이드록시아파타이트(Hydroxyapatite, HA) 연구 결과에 따르면, 치환된 철 이온은  $\text{Fe}^{2+}$  및  $\text{Fe}^{3+}$  상태로 존재할 수 있고 이에 따른 구조와 특성에 차이가 있었다[17,18]. 하지만  $\beta$ -TCP에 철 이온이 치환될 때의 미세구조 변화에 대한 연구는 부족한 실정이다.

Calcium iron phosphate( $\text{Ca}_3\text{Fe}(\text{PO}_4)_2$ )에서 발생하는 산화환원 반응을 보면,  $1103^\circ\text{C}$ (830 K) 부근에서  $\text{Fe}^{3+}$ 의 환원 반응이 일어나고,  $1003^\circ\text{C}$ (730 K)에서 다시 산화 반응이 일어난다[19,20]. 따라서 철 이온이 치환된  $\beta$ -TCP에서도 열처리 온도에 따라 결정 내 존재하는 Fe 이온의 상태가 다를 것으로 예상된다. 특히  $\beta$ -TCP에서는 치환 이온의 상태에 따라 치환되는 위치가 다르기 때문에[21,22] 열처리 온도에 따라 결정학적 구조의 변화도 예상된다.

따라서 본 연구에서는 철 이온을 치환한  $\beta$ -TCP의 하소 온도에 따른 미세구조 변화와 이에 따른 분해 거동을 분석하고자 한다. 철 이온을 치환한  $\beta$ -TCP 분말을 공침법(co-precipitation method)으로 합성을 하였고, 하소 과정을  $750^\circ\text{C}$ ,  $925^\circ\text{C}$ ,  $1100^\circ\text{C}$ 에서 각각 실시하여 온도에 따른 구조 분석을 실시하였다. 또한 분해에 따른 구조 변화 거동을 비교하기 위해 가속 분해 실험(accelerated degradation test)[23] 후의 X-선 회절 패턴을 이용하여

Rietveld refinement를 실시하였다.

## 2. 실험 방법

### 2.1. 철 이온 치환 $\beta$ -TCP 분말 제조

본 연구에서  $\beta$ -TCP와 철 이온 치환  $\beta$ -TCP를 제조하기 위해 시약 급의  $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (JUNSEI Chemical, Japan)과  $(\text{NH}_4)_2 \cdot \text{HPO}_4$ (JUNSEI Chemical, Japan)을 공침법을 통해 합성하였다.  $(\text{Ca}+\text{Fe})/\text{P}$ 를 1.5에 맞추어 각각 0, 3 mol%의 Fe 이온이 치환되도록 시약을 정량하였다. 450 ml의 탈이온 증류수에  $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ 를, 1250 ml의 탈이온 증류수에  $(\text{NH}_4)_2 \cdot \text{HPO}_4$ 를 각각 첨가한 후,  $45^\circ\text{C}$ 에서 30분 동안 교반하였다. 이후  $(\text{NH}_4)_2 \cdot \text{HPO}_4$  수용액에  $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  수용액을 천천히 첨가하였다. 이때 용액의 pH는  $\text{NH}_4\text{OH}$ (JUNSEI Chemical)를 사용하여 11로 유지하였다. 제조된 현탁액은 2시간 동안 추가로 교반한 뒤  $40^\circ\text{C}$ 에서 24시간 동안 시효 처리(Aging)하였다. 반응 생성물의 여과 및 미 반응물 제거를 위해 여과지를 이용하여 1000 ml의 탈이온 증류수에 수세하였다. 이후 여분의 수분을 제거하기 위해  $80^\circ\text{C}$  건조기에 하루 동안 건조시켰다. 건조된 생성물은 분쇄하여 분말 상태로 만들었다. 얻어진 분말은 각각  $750^\circ\text{C}$ ,  $925^\circ\text{C}$ ,  $1100^\circ\text{C}$ 에서 두 시간 하소 과정을 통해 열처리 온도에 따른  $\beta$ -TCP(TCP)과 철 이온 치환  $\beta$ -TCP( $\text{FeTCP}$ )을 제조하였다.

### 2.2. 분석 방법

공침법으로 합성한 Fe 이온 치환  $\beta$ -TCP 분말의 상 분석은 X-선 회절 분석 장치(XRD; Rigaku, Ultima IV, Japan)를 사용하였다. 측정 조건은 40 kV, 40 mA,  $5^\circ$ - $70^\circ$ 의 2 $\theta$  범위에서 0.01° 당 8초씩 유지(FT mode scan)하여 측정을 하였다. 얻어진 XRD 결과를 이용하여 Rietveld 분석을 실시하였고, 이를 통해 격자 상수와 이온 간 거리, site occupancy 값을 얻었다. 또한 합성한 분말의 분광학적 특성 분석을 위해 주파수  $400$ - $4000 \text{ cm}^{-1}$  범위에서 적외선 분광 분석(FT-IR; PerkinElmer, Spectrum GX, USA)을 실시하였다.

Fe 이온 및 하소 온도에 따른 분해 거동을 보기 위해 가속분해실험을 실시하였다[23]. 가속분해실험을 실시하기 위해 분말을 직경 10 mm, 높이 2 mm의 디스크 시편으로 제작하였다. 제작한 시편을 산성 용액에 8시간 동안 침적시켜( $37^\circ\text{C}$ , 100 rpm) 무게 감소율을 측정하였다. 분해 실험을 실시한 각 시편의 구조를 분석하기 위해 XRD 분석을 추가로 실시하였다.

합성한 Fe 이온 치환  $\beta$ -TCP의 독성을 평가하기 위하여 세포 생존율(CCK-8 assay)을 평가하였다. hDPSCs (human dental pulp stem cell)을 합성한 분말(500  $\mu\text{g}/\text{ml}$ )과 함께 2, 3일 동안 배양하였다.

### 3. 결과 및 고찰

#### 3.1. 합성 분말의 특성 평가

철 이온이 0, 6 mol% 치환된  $\beta$ -TCP 분말(TCP, FeTCP)을 합성하기 위하여 (Ca+Fe)/P 몰 비율을 1.5로 고정하여 공침 분말을 제조하였다. 제조된 분말의 열처리 온도에 따른 X-선 회절 패턴을 Fig. 1에 나타내었다. Figure 1(a)에서와 같이 TCP 시편에서는 열처리 온도와는 상관없이  $\beta$ -TCP 상(ICSD #97500)이 생성된 것을 관찰할 수 있었다. 주 피크인 (0 2 10) 면의 피크를 보면 열처리 온도가 증가함에 따라 회절 패턴이 왼쪽으로 이동하고, 상대 강도는 925°C에서 가장 높게 나타났다. FeTCP 시편의 회절 패턴(Fig. 1(b))은 TCP와 마찬가지로 열처리 온도와는 관계없이  $\beta$ -TCP 상(ICSD #97500)이 생성되었다. 또한 주 피크가 열처리 온도가 증가함에 따라 왼

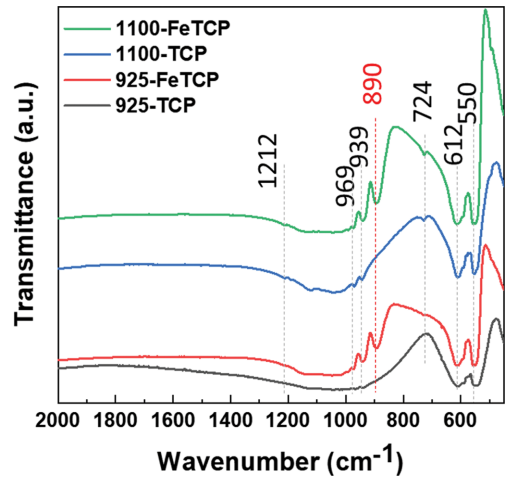


Fig. 2. FT-IR spectra of TCP and FeTCP.

쪽으로 이동하고, 상대 강도는 점점 증가한다. 열처리 온도가 증가함에 따라 회절 패턴이 더 낮은 2 $\theta$  값으로 이동하는 것은 더 높은 온도에서 격자가 팽창하면서 면간 거리가 증가한 결과로 사료된다.

Figure 2는 철 이온 치환 및 하소 온도에 따른 공침 분말의 분광학적 특성을 알아보기 위하여 측정한 FT-IR 결과이다. 모든 분말에서 삼인산칼슘에서 나타나는  $\text{PO}_4$

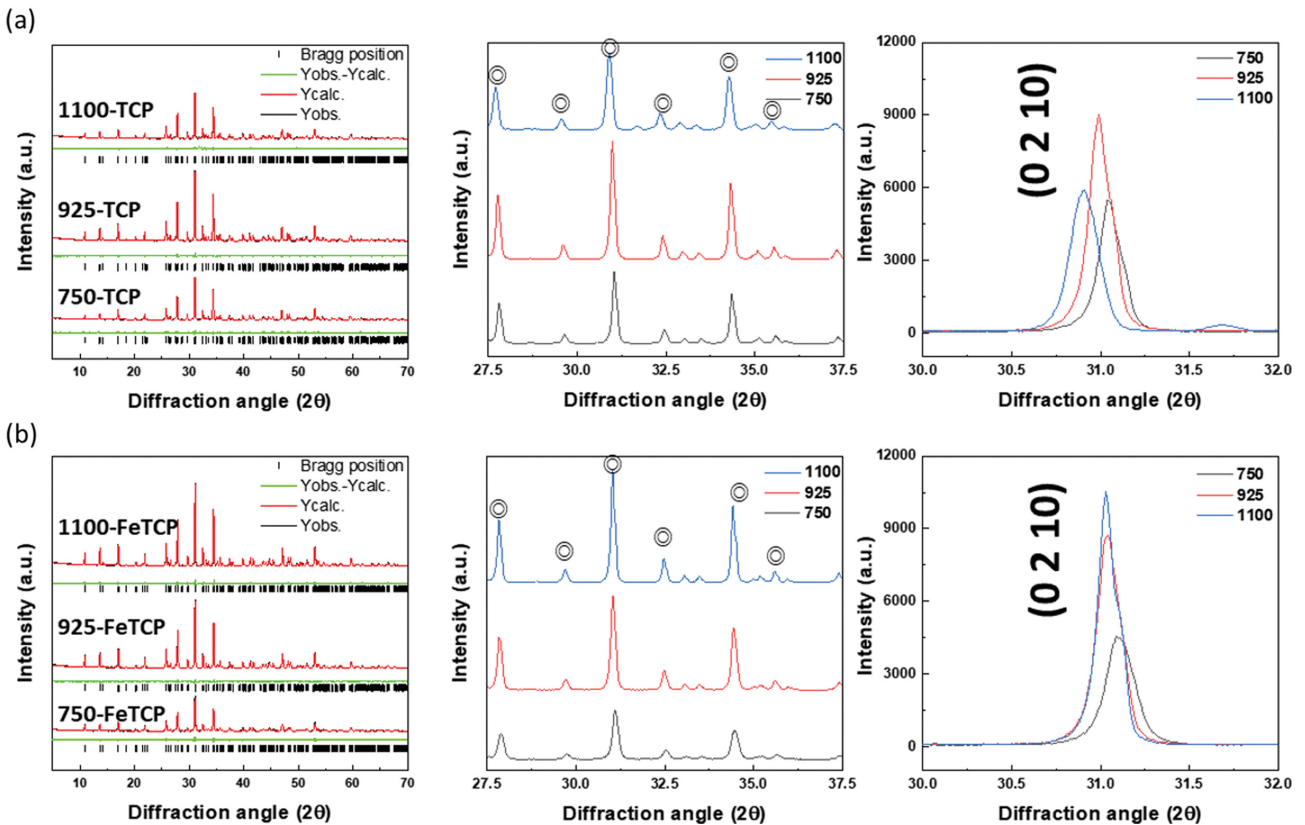


Fig. 1. XRD results of TCP and FeTCP; a) TCP samples and b) Fe-TCP samples with different heating temperatures (Bragg position,  $\odot$ :ICSD # 97500).

그룹의 진동 모드와 관련된 스펙트럼을 관찰할 수 있었다.  $550\text{-}612\text{ cm}^{-1}$ 에서는 O-P-O의 비대칭 굽힘 진동 (antisymmetric bending),  $970, 938\text{ cm}^{-1}$ 에서는 P-O의 대칭 신축 (symmetric stretching) 진동 모드가 나타나고,  $1080\text{ cm}^{-1}$  부근에서는 비대칭 신축 (antisymmetric stretching) 진동 모드를 보여준다[15,23]. 철 이온이 치환된 시편 (925-FeTCP, 1100-FeTCP)에서는  $890\text{ cm}^{-1}$  부근에서 Fe와 관련된 굽힘 진동 모드가 나타난다[24]. 열처리 온도가 증가함에 따라 철 이온 유무와 관계없이 P-O 대칭 신축 진동 모드가 더 강하게 나타난다.

### 3.2. 합성 분말의 미세 구조 분석

철 이온 치환 및 열처리 온도에 따른 격자 구조의 변화를 분석하기 위해 Rietveld refinement를 실시하였고, 그 결과와 신뢰도 값을 각각 Fig. 3과 Table 1에 나타내었다. Figure 3(a)에서는 격자 상수의 변화를 나타내었는데, TCP 시편에서는 열처리 온도가 증가함에 따라 a, b 축의 길이는 짧아지고 c 축의 길이는 길어지는 경향성을 보인다. FeTCP 시편에서도 거의 유사한 경향을 보이지만, 열처리 온도가  $925^{\circ}\text{C}$ 에서  $1100^{\circ}\text{C}$ 로 증가하면 c 축의

Table 1  
Reliability factors of TCP and FeTCP

Sample	R <sub>p</sub>	R <sub>wp</sub>	R <sub>exp</sub>	chi <sup>2</sup>	R <sub>bragg</sub>
750TCP	6.62	9.38	7.73	1.47	1.89
925TCP	6.07	8.44	6.12	1.9	1.92
1100TCP	7.25	11.2	6.55	2.95	3.95
750FeTCP	7.64	10.3	7.6	1.82	2.12
925FeTCP	5.9	8.34	6.02	1.92	1.8
1100FeTCP	6.92	10.1	5.99	2.84	2.66

길이도 감소하였다. 따라서 전체적인 격자 부피는 모든 시편에서 열처리 온도가 증가할수록 감소하지만, c/a 값은 FeTCP에서는 증가하다 감소하는 경향을 보인다. 또한 TCP 시편보다 FeTCP 시편에서 a, b 축 길이와 격자 부피가 더 작은 값을 보이는데, 이는 Fe 이온이 Ca 이온보다 크기가 작아 ( $\text{Fe}^{3+}(0.64\text{ \AA}), \text{Fe}^{2+}(0.75\text{ \AA}) < \text{Ca}^{2+}(0.99\text{ \AA})$ ) 치환 후 격자가 작아지는 것으로 사료된다[16].

### 3.3. 분해에 따른 구조 변화 거동

Figure 4는 가속 분해 실험 후의 무게 감소율과 격자 부피의 변화를 나타낸 그래프이다. TCP 시편보다 FeTCP

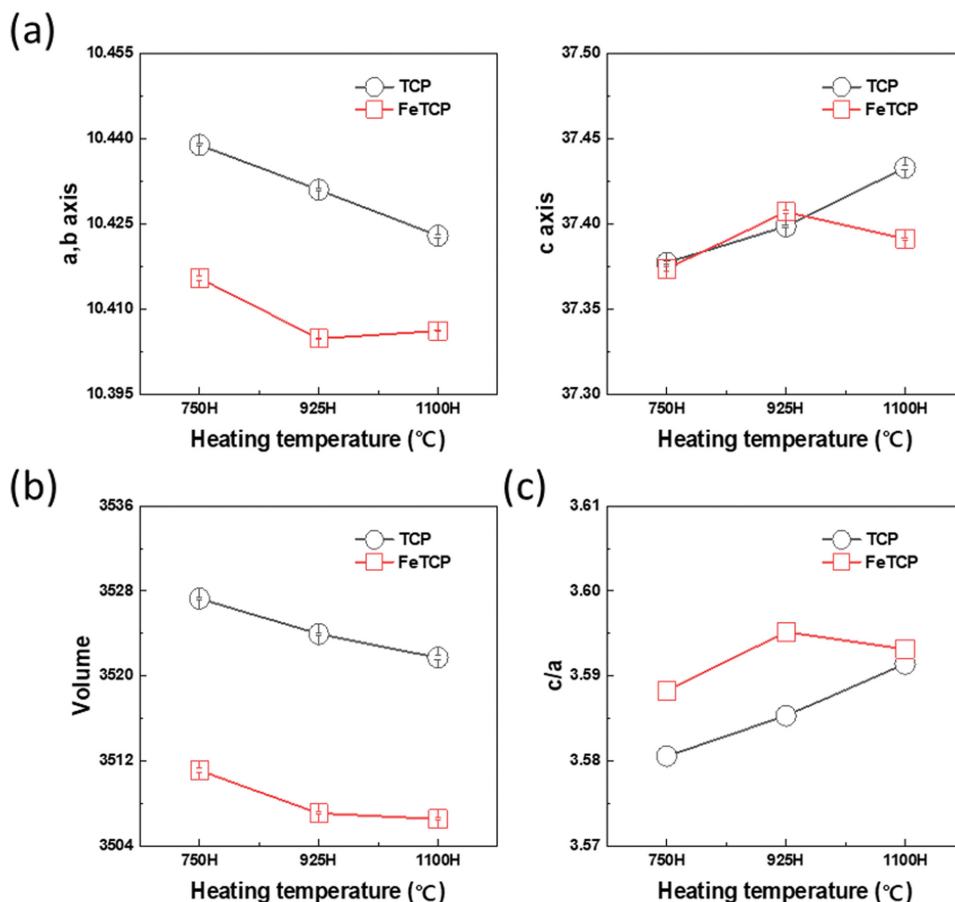


Fig. 3. Variation of lattice constants and unit cell volume results TCP and FeTCP; a) lattice parameter b) lattice volume, and c) c/a value.

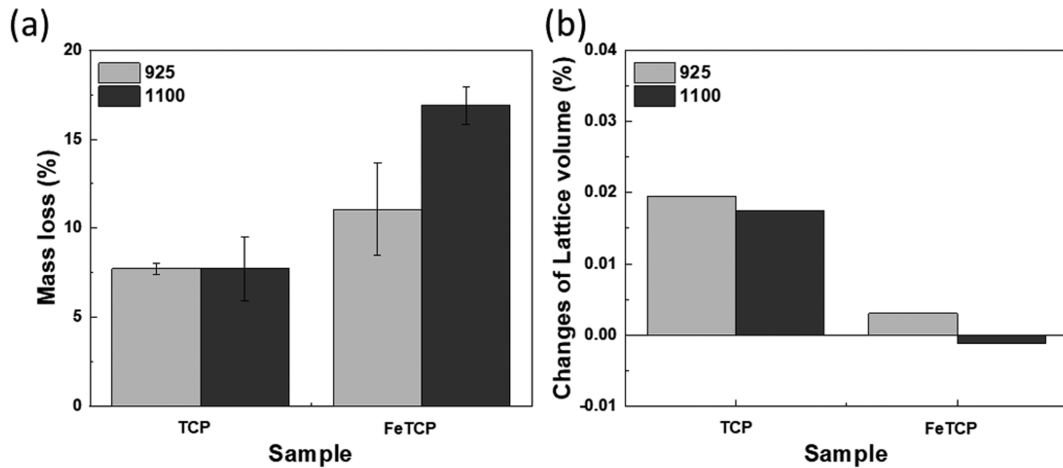


Fig. 4. Changes of (a) mass loss and (b) lattice volume for TCP and FeTCP after accelerated degradation tests.

의 무게 감소율이 더 크고, FeTCP의 경우 열처리 온도가 높아지면서 무게 감소율도 증가하였다. 하지만 격자 부피의 변화를 보면 TCP 시편의 변화가 더 크고, 1100-FeTCP에서는 오히려 감소하였다. 분해 전의 격자 상수 값(Fig. 3)과 비교해보면, 1100-FeTCP를 제외한 모든 시편에서 분해가 진행되면서 a, b 축의 길이는 증가하고 c 축의 길이는 감소한다.

$\beta$ -TCP의 치환 자리는 Ca(4), Ca(5) 자리가 있고[21,22], 치환되는 양이온의 종류에 따라 치환 메커니즘이 다르게 나타난다. 따라서 분해에 따른 Fe, Ca의 미세 구조 변화를 비교하기 위해 Ca(4), Ca(5) 자리의 site occupancy를 분석하였다(Table 2, Table 3). 분해 전 이온 치환과 열처리 온도에 따른 occupancy 값을 보면, 철 이온이 치환되면서 Ca(4) 자리의 전체 occupancy가 감소한다. 이는  $Fe^{3+}$  이온이  $Ca^{2+}$ 에 치환되면서 vacancy를 형성한다는 선행 연구 결과와 일치한다[21]. 하지만 925-FeTCP와 1100-FeTCP를 비교하면 열처리 온도가 증가하면 오히려 Ca(4) 자리의 occupancy 값이 증가하는데, 이는  $Ca_9Fe(PO_4)_7$ 에서 1100°C 부근에 발생하는  $Fe^{3+}$ 의 산화반응으로 유추했을 때[19,20]  $Fe^{2+}$ 가 형성되어 Ca(4) site에 치환된 것으로 사료된다. 분해 전 후의 결과를 비교

Table 2  
Variation of lattice parameter after accelerated degradation test for TCP and FeTCP

Sample	a, b	c
925TCP	10.43388 (0.00018)	37.38461 (0.00068)
1100TCP	10.42532 (0.00032)	37.42171 (0.00122)
925FeTCP	10.40676 (0.00018)	37.39347 (0.00069)
1100FeTCP	10.4073 (0.00015)	37.38239 (0.00055)

해보면, 분해가 진행되면서 Fe 이온의 site occupancy가 감소한다. 이를 통해 분해 시 철 이온이 칼슘 이온보다 먼저 분해가 되는 것으로 분석할 수 있다. 또한 1100-FeTCP의 경우 Ca(4)와 P(1)의 길이가 증가하는데, 이를 통해 전체 격자 부피에는 큰 변화가 없지만 Ca에 치환된 Fe 이온이 분해되어 나가면서 c 축의 길이가 짧아지고, P(1)과의 거리는 증가하는 것으로 사료된다. 또한 격자 구조는 분해 시간에 따라 distortion, expansion 거동이 반복된다는 기존 연구 결과에 따르면[25] Fe 이온이 용출되면서 격자가 수축되었다가, 분해가 일어나 팽창

Table 3  
Site occupancy of TCP and FeTCP substitution site

Sample	Ca(4) Occ.	Ca(5) Occ.	Fe Occ. at Ca(4)	Fe Occ. at Ca(5)	D(Ca4-P1)
Before degradation	925-TCP	0.43	1	-	3.0(11)
	925-FeTCP	0.36	0.81	-	0.16
	1100-TCP	0.43	1	-	3.0(11)
	1100-FeTCP	0.31(3)	0.90(3)	0.08(3)	0.10(3)
After degradation	925-TCP	0.43	1	-	3.0(11)
	925-FeTCP	0.34	0.90	-	0.10
	1100-TCP	0.43	1	-	3.0(11)
	1100-FeTCP	0.34	0.96	0.05	0.04

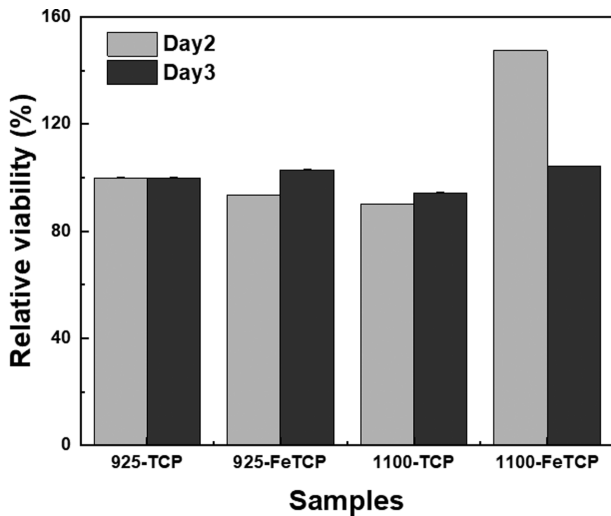


Fig. 5. Histogram of cytotoxicity of hDPSC for TCP and FeTCP.

되어 전체 격자 부피의 변화가 크지 않았을 것이라 판단된다.

#### 3.4. 생물학적 특성 평가

Figure 5는 철 이온 치환 및 하소 온도에 따른 세포 독성 평가 결과를 나타낸다. 처리 2, 3일 후에 합성한 분말의 세포 생존율은 모두 80% 이상을 유지하였다. 특히 1100-FeTCP 시편에서 세포 생존율이 2일차에 가장 높다. 앞서 분해 거동 결과(Fig. 4, Table 3)를 통해 1100-FeTCP의 분해가 가장 빠르게 일어나 Fe 이온 또한 용출이 빠르게 일어나고, 그 결과 세포 증식이 활발하게 일어난 것으로 보인다. 이를 통하여 철 이온 치환이  $\beta$ -TCP의 생체적합성을 더욱 향상시키고 세포 증식 또한 향상시키는 것으로 판단할 수 있다.

## 4. 결 론

본 연구에서는  $\beta$ -TCP와 철 이온이 치환된  $\beta$ -TCP 분말을 공침법을 이용하여 합성하였다. 합성된 분말을 하소 온도에 따라 x-선 회절 패턴 결과를 이용하여 구조 분석을 실시한 결과, 열처리 온도가 증가함에 따라 격자 부피가 증가하고(TCP:  $3527 \text{ \AA}^3$ 에서  $3521 \text{ \AA}^3$ , FeTCP:  $3511 \text{ \AA}^3$ 에서  $3506 \text{ \AA}^3$ ) 같은 열처리 온도에서는 철 이온이 치환되면 격자 상수가 약 0.45%만큼 감소하는 경향을 확인할 수 있었다. 분해 거동의 경우 철 이온을 치환하고,  $1100^\circ\text{C}$ 에서 하소를 실시한 분말(1100-FeTCP)의 분해가 가장 빠르게 일어난 것을 확인하였다. 하지만 전체 격자 상수와 부피의 변화는 가장 작았고, 철 이온이 분해되어 빠져나가면서 발생하는 주변 P 이온과의 거리

가  $0.4 \text{ \AA}$  정도 증가하는 것을 확인하였다. 또한, 철 이온이 치환된 시편에서 세포 독성 평가 결과 세포 생존율이  $\beta$ -TCP 보다 더 높은 것을 확인하였다. 따라서 철 이온을 치환한  $\beta$ -TCP는 초기 분해가 빠르게 일어나고, 철 이온이 용해되어 나오면서 생체 활성을 증가시킬 수 있을 것이라 판단된다.

## 감사의 글

이 과제는 부산대학교 기본연구지원사업(2년)에 의하여 연구되었음.

## References

- [1] R.G. Carrodeguas and S.D. Aza, " $\alpha$ -Tricalcium phosphate: Synthesis, properties and biomedical applications", *Acta Biomater.* 7 (2011) 3536.
- [2] L. Sinusaite, I. Grioraviciute-Puroiene, A. Popov, K. Ishikawa, A. Kareiva and A. Zarkov, "Controllable synthesis of tricalcium phosphate (TCP) polymorphs by wet precipitation: effect of washing procedure", *Ceram Int.* 45 (2019) 12423.
- [3] D. Metsger, T.D. Scott and J.R. Paulsrud, "Tricalcium phosphate ceramic—a resorbable bone implant: review and current status", *J. Am. Dent. Assoc.* 105 (1982) 1035.
- [4] C.P. Klein, J.M.A. Blicke-Hogemrst, J.G.C. Wolket and K. Groot, "Studies of the solubility of different calcium phosphate ceramic particles in vitro", *Biomaterials.* 11 (1990) 509.
- [5] J. Onodera, E. Kondo, N. Omizu, D. Ueda, T. Yagi and K. Yasuda, "Beta-tricalcium phosphate shows superior absorption rate and osteoconductivity compared to hydroxyapatite in open-wedge high tibial osteotomy", *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 22 (2014) 2763.
- [6] L. Galois, D. Mainard and J. Delagoutte, "Beta-tricalcium phosphate ceramic as a bone substitute in orthopaedic surgery", *Int. Orthop.* 26 (2002) 109.
- [7] Y. Kang, S. Kim, M. Fahrenholtz, A. Khademhosseini and Y. Yang, "Osteogenic and angiogenic potentials of monocultured and co-cultured human-bone-marrow-derived mesenchymal stem cells and human-umbilical-vein endothelial cells on three-dimensional porous beta-tricalcium phosphate scaffold", *Acta Biomater.* 9 (2013) 4906.
- [8] M. Bohner, B.L.G. Santoni and N. Döbelin, " $\beta$ -Tricalcium phosphate for bone substitution: synthesis and properties", *Acta Biomater.* (2020) in press.
- [9] S. Basu and B. Basu, "Doped biphasic calcium phosphate: synthesis and structure", *J. Asian Ceram. Soc.* 7 (2019) 265.
- [10] S. Sprio, M. Dapporto, L. Preti, E. Mazzoni, M.S. Laquinta, F. Martini, M. Tognon, N.M. Pugno, E. Restivo, L. Visai and A. Tampieri, "Enhancement of the biological and mechanical performances of sintered

- hydroxyapatite by multiple ions doping”, *Front Mater.* 7 (2020) 224.
- [11] S. Bose, G. Fielding, S. Tarafder and A. Bandyopadhyay, “Trace element doping in calcium phosphate ceramics to understand osteogenesis and angiogenesis”, *Trends Biotechnol.* 31 (2013) 10.
- [12] L. Prashanth, K.K. Kattapagari, R.T. Chitturi, V.R.R. Baddam and L.K. Prasad, “A review on role of essential trace elements in health and disease”, *J. NTR Univ. Health Sci.* 4 (2015) 75.
- [13] P.J. Aggett, “1 Physiology and metabolism of essential trace elements: An outline”, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 14 (1985) 513.
- [14] Y. Li, D. Ye, M. Li, M. Ma and N. Gu, “Adaptive materials based on iron oxide nanoparticles for bone regeneration”, *ChemPhysChem.* 19 (2018) 1965.
- [15] R.K. Singh, M. Srivastava, N.K. Prasad, S. Awasthi, A. Dhayalan and S. Kannan, “Iron doped  $\beta$ -tricalcium phosphate: Synthesis, characterization, hyperthermia effect, biocompatibility and mechanical evaluation”, *Mater. Sci. Eng. C* 78 (2017) 715.
- [16] S. Vahabzadeh and S. Bose, “Effects of iron on physical and mechanical properties, and osteoblast cell interaction in  $\beta$ -tricalcium phosphate”, *Ann. Biomed. Eng.* 45 (2017) 819.
- [17] M. Jiang, J. Terra, A.M. Rossi, M.A. Morales, E.B. Saitovitch and D.E. Ellis, “ $\text{Fe}^{2+}/\text{Fe}^{3+}$  substitution in hydroxyapatite: Theory and experiment”, *Phys. Rev. B.* 66 (2002) 224107.
- [18] A. Tampieri, T. D'Alessandro, M. Sandri, S. Sprio, E. Landi, L. Bertinetti, S. Panseri, G. Peponi, J. Goettlicher, M.B. Lopez and J. Rivas, “Intrinsic magnetism and hyperthermia in bioactive Fe-doped hydroxyapatite”, *Acta Biomater.* 8 (2012) 843.
- [19] A. Benarafa, M. Kacimi, S. Gharbage, J.M.M. Millet and M. Ziyad, “Structural and spectroscopic properties of calcium-iron  $\text{Ca}_9\text{Fe}(\text{PO}_4)_7$  phosphate”, *Mater. Res. Bull.* 35 (2000) 2047.
- [20] B.I. Lazoryak, V.A. Morozov, A.A. Belik, S.S. Khasanov and V.S. Shekhtman, “Crystal structures and characterization of  $\text{Ca}_9\text{Fe}(\text{PO}_4)_7$  and  $\text{Ca}_9\text{FeH}_{0.9}(\text{PO}_4)_7$ ”, *J. Solid State Chem.* 122 (1996) 15.
- [21] K. Yoshida, H. Hyuga, N. Kondo, H. Kita, M. Sasaki, M. Mitamura, K. Hashimoto and Y. Toda, “Substitution model of monovalent (Li, Na, and K), divalent (Mg), and trivalent (Al) metal ions for  $\beta$ -tricalcium phosphate”, *J. Am. Ceram. Soc.* 89 (2006) 688.
- [22] A. Altomare, R. Rizzi, M. Rossi, A. El Khouri, M. Elaatmani, V. Paterlini, G. Della and F. Capitelli, “New  $\text{Ca}_{2.90}(\text{Me}^{2+})_{0.10}(\text{PO}_4)_2$   $\beta$ -tricalcium phosphates with  $\text{Me}^{2+} = \text{Mn}, \text{Ni}, \text{Cu}$ : synthesis, crystal-chemistry, and luminescence properties”, *Crystals* 9 (2019) 288.
- [23] A. Diez-Escudero, M. Espanol, S. Beats and M.P. Ginebra, “In vitro degradation of calcium phosphates: Effect of multiscale porosity, textural properties and composition”, *Acta Biomater.* 60 (2017) 81.
- [24] N. Chomchoey, D. Bhongsuwan and T. Bhongsuwan, “Effect of calcination temperature on the magnetic characteristics of synthetic iron oxide magnetic nanoparticles for arsenic adsorption”, *Chiang Mai J. Sci.* 45 (2018) 528.
- [25] D.H. Kim, C.W. Song, T.W. Kim, H.H. Jin, H.C. Park and S.Y. Yoon, “Characterization of the biodegradable behavior for biphasic calcium phosphates using X-ray diffraction and lattice parameter”, *J. Korean Cryst. Growth Cryst. Technol.* 21 (2011) 169.