



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: **2009125142/05**, **01.07.2009**

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
01.07.2009

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: **01.07.2009**

(43) Дата публикации заявки: **10.01.2011** Бюл. № 1

(45) Опубликовано: **20.10.2011** Бюл. № 29

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: **RU 2321428 C1**, **10.04.2008**. **RU 94022264**
A1, **27.05.1996**. **US 4861733 A**, **29.08.1989**. **US**
6045683 A, **29.08.2000**. **US 4721615 A**,
26.01.1988. **US 4454103 A**, **12.06.1984**.

Адрес для переписки:

119992, Москва, Ленинские горы, 1, стр.3,
Химический факультет Московского
Государственного Университета им. М.В.
Ломоносова, научный отдел, патентоведу

(72) Автор(ы):

Сафронова Татьяна Викторовна (RU),
Путляев Валерий Иванович (RU),
Решотка Дарья Сергеевна (RU),
Лукин Евгений Степанович (RU),
Третьяков Юрий Дмитриевич (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Государственное учебно-научное
учреждение Химический факультет
Московского Государственного
Университета им. М.В. Ломоносова (RU)

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПОРОШКА БРУШИТА

(57) Реферат:

Изобретение относится к области
неорганической химии. Предложен способ
получения брушита, включающий
взаимодействие гидроксиапатита и раствора
дигидрофосфата натрия с добавлением

жидкости, представляющей собой смесь воды и
ацетона, и при осуществлении
механохимической активации смеси реагентов в
течение 8-10 часов. Изобретение позволяет
получить частицы порошка в форме, близкой к
изометричной. 1 табл.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21)(22) Application: **2009125142/05, 01.07.2009**

(24) Effective date for property rights:
01.07.2009

Priority:

(22) Date of filing: **01.07.2009**

(43) Application published: **10.01.2011 Bull. 1**

(45) Date of publication: **20.10.2011 Bull. 29**

Mail address:

**119992, Moskva, Leninskie gory, 1, str.3,
Khimicheskij fakul'tet Moskovskogo
Gosudarstvennogo Universiteta im. M.V.
Lomonosova, nauchnyj otdel, patentovedu**

(72) Inventor(s):

**Safronova Tat'jana Viktorovna (RU),
Putljaev Valerij Ivanovich (RU),
Reshotka Dar'ja Sergeevna (RU),
Lukin Evgenij Stepanovich (RU),
Tret'jakov Jurij Dmitrievich (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Gosudarstvennoe uchebno-nauchnoe uchrezhdenie
Khimicheskij fakul'tet Moskovskogo
Gosudarstvennogo Universiteta im. M.V.
Lomonosova (RU)**

(54) METHOD OF PRODUCING BRUSHITE POWDER

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: disclosed is a method of producing brushite involving reaction of hydroxy apatite and a solution of sodium dihydroxyphosphate while adding a liquid which is a mixture of water and

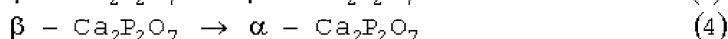
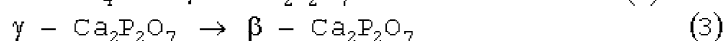
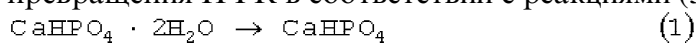
acetone, and while carrying out mechanochemical activation of the mixture of reagents for 8-10 hours.

EFFECT: invention enables to obtain powder particles with a shape close to isometric.

1 ex, 1 tbl

Изобретение относится к области получения активных порошков фосфатов кальция, пригодных для изготовления материалов медицинского назначения. Данный порошок может быть использован в качестве компонента шихты при получении керамических материалов для костных имплантатов, а также при изготовлении носителей лекарственных средств на основе керамических биodeградируемых материалов.

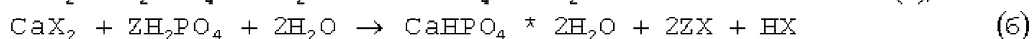
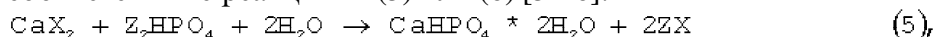
Брушит ($\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) относится к фосфатам кальция, в которых мольное соотношение Ca/P равно 1. Брушит может служить основой для создания биodeградируемых материалов, как цементов, так и керамики. Брушит ($\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) при нагревании порошков на воздухе при температуре 200°C , а также при выдерживании суспензии брушита в маточном растворе при $60-100^\circ\text{C}$ или при длительном хранении на воздухе переходит в монетит (CaHPO_4) в соответствии с реакцией (1). Монетит при нагревании (400°C) превращается в пирофосфат кальция ($\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$, ПФК) в соответствии с реакцией (2) [1]. При нагревании последовательно происходит превращение брушита в монетит, затем монетита в ПФК, а затем фазовые превращения ПФК в соответствии с реакциями (3) и (4).



Оба дикальциевых фосфата (брушит и монетит) используются как компоненты цементных смесей [2], зубных паст, а также при производстве удобрений, фосфатных стекол, пищевых добавок [3]. Известно использование порошка монетита в качестве исходного компонента для получения керамики для костных имплантатов [4].

В основе синтеза брушита в виде порошка или в качестве составляющего компонента цементного камня лежат реакции кислотно-основного взаимодействия. При получении порошка брушита, а также некоторых других фосфатов кальция используют, как правило, химические способы, чаще всего соосаждение из растворов.

Известно, что брушит может быть легко получен при смешивании растворов, содержащих ионы Ca^{2+} и HPO_4^{2-} при комнатной температуре и $\text{pH}=3-5$ [1] в соответствии с реакциями (5) или (6) [5-16].



где $\text{X}=\text{NO}_3^-$, Cl^- , CH_3COO^- , а $\text{Z}=\text{NH}_4^+$, Na^+ , K^+ .

Синтез брушита может быть осуществлен из суспензии малорастворимого соединения кальция ($\text{Ca}(\text{OH})_2$, CaCO_3 , $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$, $\text{CaSO}_4 \cdot 0,5-2\text{H}_2\text{O}$ и т.д.) и раствора, например, H_3PO_4). При использовании малорастворимого соединения (например, $\text{Ca}(\text{OH})_2$) реакция идет преимущественно между компонентами в растворе. Ca^{2+} из раствора расходуется на образование брушита. Дальнейшее растворение $\text{Ca}(\text{OH})_2$ обеспечивает поступление ионов кальция в зону реакции [17-20]. Синтез брушита из карбоната кальция рассмотрен в одном из способов получения кальцийфосфатных цементов [21]. Образование брушита из малорастворимого соединения ($\beta\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$) и раствора монокальциевого фосфата моногидрата или раствора фосфорной кислоты рассмотрено при получении фосфатных цементов, основной фазой после твердения которых является брушит [22, 23]. Брушит был также получен при взаимодействии $\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ в виде суспензии и $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ в виде раствора при обработке данной смеси в микроволновой печи при 2,45 ГГц и 150 В [24]. Брушит может образовываться также из нанокристаллического гидроксиапатита (ГАП) при

обработке его фосфорной кислотой при получении цемента, основной фазой после твердения является брушит [25].

Наиболее близкими к предлагаемому изобретению является, например, способ получения брушита, включающий взаимодействие гидроксиапатита (ГАП) и раствора соединения, содержащего группу $\text{H}_2\text{PO}_4^{1-}$ (например, фосфорной кислоты $\text{H}-\text{H}_2\text{PO}_4$) [25].

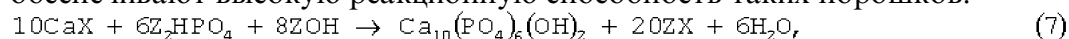
Отличительной чертой порошков брушита, полученных соосаждением из растворов или суспензий малорастворимых соединений, или брушита в структуре цемента после твердения является пластинчатая форма частиц. Такая форма частиц порошка препятствует получению компактной порошковой заготовки при формовании, а затем получению плотной керамики при обжиге, так как при нагревании пластинчатая форма частиц наследуется образующимися фосфатами (монетитом и пирофосфатом) [26].

Целью настоящего изобретения является разработка способа получения порошка брушита, частицы (агрегаты) которого имеют форму, близкую к изометричной, что в соответствии с принципом наследования керамикой структуры порошка является необходимым условием для получения керамики с равномерной микроструктурой [27].

Поставленная цель достигается настоящим изобретением, в котором брушит синтезируют из гидроксиапатита (ГАП) и раствора соединения, содержащего группу $\text{H}_2\text{PO}_4^{1-}$, способных при механохимической активации вступать в реакцию кислотно-основного взаимодействия.

Способ получения брушита, включающий взаимодействие гидроксиапатита (ГАП) и раствора соединения, содержащего группу $\text{H}_2\text{PO}_4^{1-}$, отличающегося тем, что в качестве раствора соединения, содержащего группу $\text{H}_2\text{PO}_4^{1-}$ используют раствор дигидрофосфата натрия. При этом массовое соотношение «гидроксиапатит/дигидрофосфат натрия» лежит в интервале 40/50-50/50. Протекание кислотно-основного взаимодействия обеспечивают применением механохимической активации смеси компонентов в течение 8-10 часов после добавления жидкости, представляющей собой смесь воды и ацетона при объемном соотношении «вода/ацетон» в интервале 20/100-25/100. Механохимическая обработка порошковых смесей рассматривается как удобный метод мягкой химии для активации различных химических процессов и получения порошков многокомпонентных оксидных соединений, в том числе фосфатов кальция [28]. Механохимический синтез относят к экологичным процессам («green processes»), позволяющим экономить энергию и проводить уникальные синтезы при комнатной температуре [29].

В способе получения брушита используют ГАП, дигидрофосфат натрия, воду и ацетон. ГАП следует синтезировать в соответствии с реакцией (7) из растворов методом соосаждения. Соосаждение из растворов позволяет получить порошки, состоящие из агрегатов наночастиц с формой, близкой к изометричной. Малый размер частиц (размер отдельного кристаллита составляет 30-60 нм, а средний размер агрегата составляет 1-3 мкм) и большая удельная поверхность (около $50 \text{ м}^2/\text{г}$) обеспечивают высокую реакционную способность таких порошков.



где $\text{X}=\text{NO}_3^-$, Cl^- , CH_3COO^- , а $\text{Z}=\text{NH}_4^+$, Na^+ , K^+ .

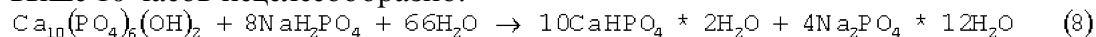
В настоящем способе возможно применение коммерчески доступного ГАП, который также синтезируют одним из химических способов.

Без дополнительного воздействия (например, механохимической активации) при

добавлении водного раствора дигидрофосфата натрия NaH_2PO_4 к ГАП скорость протекания химической реакции мала, т.е. взаимодействия не наблюдается.

Взаимодействие ограничивается адсорбированием ионов, находящихся в растворе.

ГАП и дигидрофосфат натрия при массовом соотношении «ГАП/ NaH_2PO_4 » в интервале 40/50-50/50 помещают в барабан из диоксида циркония и добавляют мелющие тела (шарики из диоксида циркония) и жидкость, представляющую собой смесь ацетона и воды при массовом соотношении «вода/ацетон» в интервале 20/100-25/100. Данная жидкость применяется в качестве среды диспергирования, причем вследствие высокой растворимости дигидрофосфата натрия после добавления этой жидкости к ГАП и дигидрофосфату натрия она превращается в смесь ацетона и водного раствора дигидрофосфата натрия. Порошок ГАП в жидкости, представляющей смесь ацетона и раствора дигидрофосфата натрия, подвергают механохимической активации (помолу) в течение 8-10 часов на планетарной мельнице. При такой обработке происходит механохимический синтез в соответствии с реакцией (8). При уменьшении продолжительности механохимической активации до ниже 8 часов реакция не пройдет до конца, а увеличение продолжительности до выше 10 часов нецелесообразно.



Агрегаты (частицы) ГАП пропитываются жидкостью, содержащей дигидрофосфат натрия, а энергия удара при помолу способствует локальному разогреву предположительно до $\sim 200^\circ\text{C}$, что и обеспечивает протекание реакции (8), которая при обычных условиях кинетически маловероятна.

Соотношение «ГАП/ NaH_2PO_4 » ниже 40/50 приведет к уменьшению выхода целевого продукта. При соотношении выше 50/50 полученный порошок будет содержать не прореагировавший ГАП.

Вода при проведении синтеза в соответствии с реакцией (8) не только растворитель дигидрофосфата натрия, но и вещество, участвующее в формировании целевого $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ и сопутствующего $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ продуктов. Снижение соотношения «вода/ацетон» до ниже 20/100 не обеспечит протекания синтеза в соответствии с реакцией (8). Повышение соотношения «вода/ацетон» до выше 25/100 приведет к получению после проведения механохимического синтеза пасты, которая после сушки формирует трудно диспергируемый продукт. Кроме того, в такой пасте, состоящей из брусита и водного раствора гидрофосфата натрия, существуют условия для протекания процесса растворения - кристаллизации брусита, изменения формы частиц на пластинчатую.

После проведения механохимического синтеза при помолу в планетарной мельнице суспензию фильтруют и промывают для удаления растворимого сопутствующего продукта гидратированного гидрофосфата натрия $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$. После сушки порошок брусита сушат в тонком слое, а затем дезагрегируют в ацетоне. Частицы в полученном порошке наследуют форму частиц ГАП вследствие протекания при механохимической активации топохимической реакции.

Пример

4,75 г гидроксиапатита, 5,25 г дигидрофосфата натрия, 22,5 мл воды, 100 мл ацетона и 50 г мелющих тел (шаров из диоксида циркония) помещают в емкость из диоксида циркония. Закрытую емкость, содержащую исходные соли, ацетон и мелющие тела, закрепляют в шаровой мельнице. После помола в течение 9 часов твердую фазу отделяют от жидкости фильтрованием. Полученный продукт - пасту, состоящую из брусита и ацетона и раствора гидрофосфата натрия, промывают 4 раза по 200 мл

дистиллированной воды для удаления сопутствующего продукта реакции. После сушки порошок брусита сушат в тонком слое, а затем дезагрегируют в ацетоне. Полученный порошок представляет собой брусит с формой частиц, близкой к изометричной. Размер агрегатов в полученном порошке аналогичен размеру частиц исходного гидроксиапатита и составляет 1-3 мкм.

Таким образом, экспериментальные данные показывают, что применение заявленного способа позволяет получить порошок брусита $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ с формой частиц (агрегатов), близкой к изометричной, и размером частиц (агрегатов) 1-3 мкм.

№	Соотношение «ГАП/NaH ₂ PO ₄ »	Состав исходной порошковой смеси		Состав среды диспергирования		Время помола, час	Фазовый состав порошка	Форма частиц брусита
		ГАП, г	NaH ₂ PO ₄ , г	Вода, мл	Ацетон, мл			
1	40/50	4,50	5,50	20,0	100	8	$\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	Близкая к изометричной
2	45/50	4,75	5,25	22,5	100	9	$\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	Близкая к изометричной
3	50/50	5,00	5,00	25,0	100	10	$\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	Близкая к изометричной

Источники информации

1. Т.Каназава. Неорганические фосфатные материалы: Пер. с японского. Киев. Наукова Думка. 1998.
2. S.V.Dorozhkin Calcium orthophosphate cements for medical application J. Mater. Sci. 43 p.3028-3057 (2008).
3. Корбридж Д. «Фосфор: Основы химии, биохимии, технологии». Пер. с англ. - М.: Мир - 1982 - 680 с.
4. Т.В.Сафронова, В.И.Путляев, М.А.Шехирев, А.В.Кузнецов. Композиционная керамика, содержащая биорезорбируемую фазу // Стекло и керамика, 2007, №3, с.31-35.
5. P.A.Ngankam, P.Schaaf, J.C.Voegel, and F.J.G.Cuisinier, "Heterogeneous Nucleation of Calcium Phosphate Salts at a Solid/Liquid Interface Examined by Scanning Angle Reflectometry," J. Cryst. Growth, 197, 927-38 (1999).
6. G.R.Sivakumar, E.K.Girija, S.Narayana Kalkura, and C.Subramanian, "Crystallization and Characterization of Calcium Phosphates: Brushite and Monetite," Cryst. Res. Tech., 33, 197-205 (1998).
7. J.S. Sorensen and H.E.Lundager Madsen, "The Influence of Magnetism on Precipitation of Calcium Phosphate," J. Cryst. Growth, 216, 399-406 (2000).
8. J.Xie, C.Riley, M.Kumar, and K.Chittur, "FTIR/ATR Study of Protein Adsorption and Brushite Transformation to Hydroxyapatite," Biomaterials, 23, 3609-16 (2002).
9. M.Kumar, H.Dasarathy, and C.Riley, "Electrodeposition of Brushite Coatings and Their Transformation to Hydroxyapatite in Aqueous Solutions," // J. Biomed. Mater. Res., 45, 302-10 (1999).
10. J.Redepenning, T.Schlessinger, S.Bumham, L.Lippiello, and J. Miyano, "Characterization of Electro lytically Prepared Brushite and Hydroxyapatite Coatings on Orthopedic Alloys," J. Biomed. Mater. Res., 30, 287-94 (1996).
11. US Patent 3068067, 11.12.1962. "Process of preparing luminescent grade dibasic calcium phosphate" M.A.Aia.
12. US Patent 3368867, 13.02.1968. "Chromatographic purification of influenza virus with brushite modified by autoclaving" M.Lapidus.
13. S.Rattanachan, C.Lorprayoon, P.Boonphayak "Synthesis of chitosan/brushite powders for bone cement composites" J. Ceram. Soc. Japan 116 [1] 36-41 (2008).
14. US Patent 6929692 B2, 16.08.2005 "Calcium phosphate cement composition and method for the preparation thereof A.C.Tas.

15. US Patent 6929692 B2, 16.08.2005, "Calcium phosphate cement composition and method for the preparation thereof A.C.Tas.
16. US Patent 4044105, 23.08.1977, "Process for preparation of calcium hydrogen phosphate anhydride" T. Enomoto, M.Ogura, T.Ono.
17. R.I.Martin and P.W.Brown, "Phase Equilibria Among Acid Calcium Phosphates," J. Am. Ceram. Soc., 80, 1263-66 (1997).
18. Ferreira, C.Oliveira, and F.Rocha, "The Different Phases in the Precipitation of Dicalcium Hydrogen Phosphate Dihydrate," J. Cryst. Growth, 252, 599-611 (2003).
19. US Patent 4587120, 06.05.1986 "Oral composition and abrasive therefor" T.Ozava, O.Uotani, R.Hayashi.
20. A.S.Wagh, S.Y.Jeong, "Chemically Bonded Phosphate Ceramics: I, A dissolution model of formation" J. Am. Ceram. Soc., 86 [11] 1838-1834 (2003).
21. US Patent 7459018, 02.12.2008, Injectable calcium phosphate cement, G.M.Insley, W.A.Sun, D.O'Mahony, P.Higman.
22. M.Bohner, P.Van Landuyt, H.P.Merkle, I.Lemaitre, J. Mater. Sci. Mater. Med. 8 (1997) 675.
23. M.Bohner, H.P.Merkle, P.Van Landuyt, G.Trophard, I.Lemaitre, J. Mater. Sci. Mater. Med. 11 (2000) 111.
24. I.Teoreanu, M.Preda, A.Melinescu, Synthesis and characterization of hydroxyapatite by microwave heating using $\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ and $\text{Ca}(\text{OH})_2$ as calcium source // J. Mater. Sci. Mater. Med. 19 (2008) 517-523.
25. J.E.Barralet, K.J.Lilley, L.M.Grover, D.F.Farrar, C.Ansell, U.Gbureck, Cements from nanocrystalline hydroxyapatite // J. Mater. Sci. Mater. Med. 15 (2004) 407-411.
26. A.C.Tas, S.B.Bhaduri Chemical Processing of $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$: Its Conversion to Hydroxyapatite // J. Am. Ceram. Soc., 87 [12] 2195-2200 (2004).
27. Бакунов В.С., Беляков А.В., Лукин Е.С., Шаяхметов У.Ш. Оксидная керамика: спекание и ползучесть. - Министерство образования и науки РФ. - М.: РХТУ им. Д.И.Менделеева, 2007. - 584 с. (Глава 5. Спекание высокодисперсных порошков)
28. E.Avvakumov, M.Senna, N.Kosova, "Soft mechanochemical synthesis: A basis for new chemical technologies" Kluwer Academic publishers, 2001, Dordrecht.
29. K.Wieczorek-Ciurowa, K.Gamrat, "Mechanochemical synthesis as an example of green processes", J. Thermal Analysis and Calorimetry. V.88 (2007) 1, 213-217.

Формула изобретения

Способ получения брушита, включающий взаимодействие гидроксиапатита и раствора соединения, содержащего группу $\text{H}_2\text{PO}_4^{1-}$, отличающийся тем, что в качестве раствора соединения, содержащего группу $\text{H}_2\text{PO}_4^{1-}$ используют раствор дигидрофосфата натрия при массовом соотношении гидроксиапатит/дигидрофосфат натрия в интервале 40/50-50/50, а протекание кислотно-основного взаимодействия обеспечивают применением механохимической активации смеси в течение 8-10 ч после добавления жидкости, представляющей собой смесь воды и ацетона при соотношении вода/ацетон в интервале 20/100-25/100.