



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: **2008149275/15**, **16.12.2008**

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
16.12.2008

(45) Опубликовано: **27.07.2010** Бюл. № 21

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **MARGARET R. CHRISTOFFERSEN et al**, **Growth and precipitation of a monoclinic calcium pyrophosphate tetrahydrate indicating auto-inhibition at pH 7**, **Journal of Crystal Growth**, **2000**, **Volume 212**, **Issues 3-4**, **Pages 500-506**. **SU 1057416 A1**, **30.11.1983**. **RU 2170210 C1**, **10.07.2001**. **US 5676917 A**, **14.10.1997**. **US 4721615 A**, **26.01.1988**. **GB 1304218 A**, **24.01.1973**. **GB 1304217 A**, **24.01.1973**. **US 3635660 A**, **18.01.1972**.

Адрес для переписки:
119992, Москва, Ленинские горы, 1, стр.3,
Химический факультет МГУ им. М.В.
Ломоносова, научный отдел, патентоведу

(72) Автор(ы):

Сафронова Татьяна Викторовна (RU),
Путляев Валерий Иванович (RU),
Шехирев Михаил Алексеевич (RU),
Третьяков Юрий Дмитриевич (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Государственное учебно-научное
учреждение Химический факультет
Московского государственного
университета имени М.В. Ломоносова (RU)

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ АКТИВНОГО К СПЕКАНИЮ ПОРОШКА ПИРОФОСФАТА КАЛЬЦИЯ

(57) Реферат:

Изобретение относится к области химии. Активный к спеканию порошок пирофосфата кальция получают путем взаимодействия водных растворов соли кальция и растворимого пирофосфата, оstarивания полученного осадка в маточном растворе в

течение 30-60 мин, фильтрования, термообработки в интервале 300-600°C в течение 2-4 часов и дезагрегации. Изобретение позволяет получать порошок пирофосфата кальция, состоящий из частиц изометричной формы размером 100-200 нм, активный к спеканию. 4 ил., 1 табл.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21), (22) Application: **2008149275/15**, 16.12.2008

(24) Effective date for property rights:
16.12.2008

(45) Date of publication: **27.07.2010 Bull. 21**

Mail address:

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

(72) Inventor(s):

**Safronova Tat'jana Viktorovna (RU),
Putljaev Valerij Ivanovich (RU),
Shekhirev Mikhail Alekseevich (RU),
Tret'jakov Jurij Dmitrievich (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Gosudarstvennoe uchebno-nauchnoe uchrezhdenie
Khimicheskij fakul'tet Moskovskogo
gosudarstvennogo universiteta imeni M.V.
Lomonosova (RU)**

(54) METHOD OF PREPARING CALCIUM PYROPHOSPHATE POWDER CAPABLE OF AGGLOMERATION

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: calcium pyrophosphate powder capable of agglomeration is obtained by reacting aqueous solutions of calcium salts and soluble pyrophosphate, ageing the obtained residue in a mother solution for 30-60 minutes, filtration,

thermal treatment at 300-600°C for 2-4 hours and disaggregation.

EFFECT: invention enables to obtain calcium pyrophosphate powder consisting of particles with an isometric shape and size of 100-200 nm which is capable of agglomeration.

4 dwg, 1 tbl, 2 ex

Изобретение относится к способам получения порошков фосфатов кальция, которые могут быть использованы для производства биodeградируемых медицинских материалов, стимулирующих восстановление дефектов костной ткани.

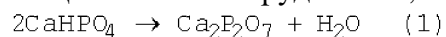
Фосфаты кальция с мольным соотношением Ca/P, равным 1, могут служить основой для создания биodeградируемых материалов. Такими фосфатами являются брушит $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, монетит CaHPO_4 и пирофосфат $\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$ (ПФК) [1]. И если гидроксиапатит (ГАП) и некоторые другие сложные фосфаты являются конечными продуктами процесса биологической минерализации, то ПФК является одним из промежуточных продуктов в этом процессе. Спеченный ПФК в лучшей степени способствует образованию костных клеток, чем ГАП. Пирофосфат-ионы принимают участие в регуляции многих важных биологических процессов и существенно влияют на образование и рост костного минерала [2].

Известен способ получения порошка ПФК твердофазным методом из карбоната кальция CaCO_3 и гидрофосфата аммония $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$. Керамику из этого порошка изготавливают спеканием при 1150°C [3]. Порошки, полученные в результате твердофазной реакции обычно обладают низкой активностью к спеканию, а микроструктура такого материала далека от совершенства.

Известны различные способы получения ПФК с использованием высокотемпературной обработки продукта (брушита или монетита), полученного в результате взаимодействия фосфорной кислоты или растворимых ортофосфатов аммония, калия, натрия и хорошо растворимых солей кальция (нитрата, хлорида, ацетата) [4, 5, 6] или трудно растворимых (гидроксида или сульфата кальция) [7]. Частицы ПФК наследуют после термообработки пластинчатую форму частиц брушита или монетита [8]. Частицы пластинчатой формы препятствуют уплотнению материала при формовании и спекании, что приводит к получению пористого материала с крупными зернами и плотностью не выше 85% [9].

Известен способ [9], в котором керамический биodeградируемый материал на основе ПФК получают из порошка монетита, синтезированного в результате взаимодействия водных растворов соли кальция $(\text{Ca}(\text{NO}_3)_2)$ и гидрофосфата аммония $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$. Полученный порошок прессуют, а заготовки затем обжигают. Недостатком данного керамического биodeградируемого материала является размер кристаллов, достигающий 100 мкм, а также наличие внутри и межкристаллической пористости. Формирование крупнокристаллической пористой микроструктуры также связано с пластинчатой формой частиц и необходимостью использовать более высокие температуры обжига. Однако температура обжига не может быть больше 1300°C (Т пл. ПФК) и не должна превышать 1150°C (Т перехода β -ПФК в α -ПФК, сопровождающегося значительными объемными изменениями). Именно поэтому при получении керамики на основе ПФК стремятся снизить температуру обжига, например, введением добавок с низкой Т плавления (CaCl_2 или $\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7$).

Для получения сферических частиц ПФК применяют пиролиз при распылении жидкости [10, 11], представляющей собой растворенный в разбавленной азотной кислоте CaHPO_4 . После распыления образуются сферические частицы монетита (CaHPO_4), которые затем при термообработке преобразуются в ПФК в соответствии с реакцией (1). Реализация метода, использующего распыление, требует применения специального оборудования, а образующиеся при этом частицы - пористые.



Наиболее близким к предполагаемому изобретению является способ получения порошка гидратированного ПФК, который может быть получен в виде ди- или

тетрагидрата [12], который включает взаимодействие растворимой соли кальция (CaCl_2 , $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$ и растворимого пирофосфата ($\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7$), остаривание, фильтрование. Термообработка гидратированного ПФК, которая использована в работе [12] как термический анализ, приводит к дегидратации и получению ПФК. Следует отметить, что при получении активных к спеканию оксидных порошков достаточно часто предварительно получают порошок нерастворимого соединения (оксалата, гидроксида или гидратированного соединения), который дезагрегируют, а потом переводят в оксидную форму при термообработке [13]. Таким образом получают порошки Al_2O_3 или ZrO_2 из $\text{Al}(\text{OH})_3$ или $\text{Zr}(\text{OH})_4$, а также ПФК из брушита или монетита (реакция 1).

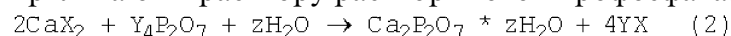
Недостатком данного способа [12] является применение длительного (до 7 дней) остаривания, которое неизбежно способствует увеличению размера частиц, которые достигают 20-40 мкм. Выращенные таким образом кристаллы имеют призматическую форму. Полученные кристаллы использованы в публикации [12] для уточнения структуры и модификации гидратированного ПФК.

Целью настоящего изобретения было получение активного к спеканию порошка ПФК, состоящего из частиц изометричной формы.

Поставленная цель была достигнута настоящим изобретением.

В способе получения активного к спеканию порошка ПФК используют взаимодействие водных растворов соли кальция и растворимого ПФК, остаривание осадка в маточном растворе, фильтрование, термообработку, дезагрегацию. Согласно изобретению для получения активного к спеканию порошка ПФК с размером частиц не более 200 нм остаривание проводят в течение 30-60 мин, а термообработку в интервале 300-600°C в течение 2-4 часов.

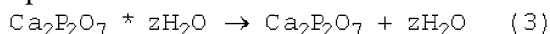
Растворимые соли кальция (нитрата $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$, хлорида CaCl_2 , ацетата $\text{Ca}(\text{CH}_3\text{COO})_2$) берут в количествах, позволяющих получить водные растворы с концентрацией 0,1-2М. Растворимые пирофосфаты (пирофосфат аммония $(\text{NH}_4)_4\text{P}_2\text{O}_7$, пирофосфат натрия $\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7$, пирофосфат калия $\text{K}_4\text{P}_2\text{O}_7$) берут в количествах, позволяющих получать водные растворы с концентрацией 0,05-1М. При проведении синтеза в соответствии с реакцией (2) используют равные объемы растворов соли кальция и растворимого пирофосфата. При проведении синтеза раствор соли кальция приливают к раствору растворимого пирофосфата.



Где $\text{X}=\text{NO}_3^{1-}$, Cl^{1-} , $\text{CH}_3\text{COO}^{1-}$; $\text{Y}=\text{NH}_4^{1+}$, Na^{1+} , K^{1+} , $2 \leq z \leq 4$

В результате взаимодействия образуется гелеобразный осадок, рентгенограмма которого представлена на чертеже (фигура 1). Использование растворов с концентрациями растворов ниже 0,1М для соли кальция и 0,05М для растворимого пирофосфата аммония или щелочных металлов (Na, K) приводят к невысокому выходу продукта. Использование растворов с концентрациями растворов выше 2М для соли кальция и 1М для растворимого пирофосфата аммония или щелочных металлов (Na, K) приводят к получению осадка, перемешивание которого затруднено. Полученный гелеобразный осадок гидратированного ПФК выдерживают в маточном растворе 30-60 минут. Выдерживание осадка менее 30 минут снижает выход продукта. Осадок остается аморфным при выдерживании в маточном растворе в течение 3 суток, а затем кристаллизуется с образованием смеси 2 - и 4-водного ПФК, а частицы теряют изометричную форму и приобретают призматическую форму, что сопровождается увеличением размера частиц. Однако выдерживание осадка дольше 60 минут организационно и экономически не целесообразно.

Полученный осадок фильтруют с использованием вакуума, а затем сушат в тонком слое на воздухе при комнатной температуре. Полученный продукт дезагрегируют в ацетоне в шаровой планетарной мельнице. При получении гидратированного ПФК, содержащего в качестве сопутствующего продукта хлориды или ацетаты калия или натрия, высушенный порошок промывают дистиллированной водой для удаления указанных солей. Высушенный порошок, не содержащий сопутствующих продуктов, подвергают дополнительной дезагрегации. Микрофотография частиц после синтеза представлена на чертеже (фигура 2). Размер частиц в агрегате не превышает 200 нм. Дезагрегированный порошок сушат, а затем обрабатывают в течение 2-4 часов при 300-600°C. При высокотемпературной обработке происходит разложение гидратированного ПФК в соответствии с реакцией (3). Обработка порошка ниже температуры 300°C менее 2 часов недостаточна для полной дегидратации аморфного ПФК, тогда как обработка порошка при температуре выше 600°C более 4 часов приводит к огрублению порошка, т.е. образованию более крупных частиц вследствие спекания. Данные РФА порошка после термообработки (фигура 3) и микрофотография частиц порошка (фигура 4) свидетельствуют о том, что заявленный способ позволяет получить частицы ПФК изометричной формы. При термообработке при 300-600°C в течение 2-4 часов размер первичных частиц сохраняется и не превышает 200 нм.



Порошок после термообработки дезагрегируют в шаровой планетарной мельнице в ацетоне. После сушки из полученного порошка прессуют образцы размером 10×5×3 мм, которые обжигают при температуре в интервале 800-1000°C. Усадка для всех образцов лежит в интервале 18-22%. Для сравнения, при обжиге в указанном интервале температур образцы из порошков, синтезированных твердофазным методом; из порошков ПФК, полученных в результате термической конверсии брушита или монетита, синтезированных осаждением из растворов; а также из порошков ПФК, синтезированных из растворимой соли кальция и растворимого пирофосфата с остариванием в течение недели, обладали усадкой, не превышающей 1-2%. Столь значительная усадка (18-22%) при относительно низких температурах обжига (до 1000°C) для керамики на основе порошка, полученного в соответствии со способом, предлагаемым настоящим изобретением, свидетельствует о высокой активности данного порошка ПФК к спеканию.

Изобретение иллюстрируется чертежами и примерами:

Фигуры:

Фигура 1. Данные рентгенофазового анализа для порошка ПФК, синтезированного из растворимой соли кальция и растворимого пирофосфата.

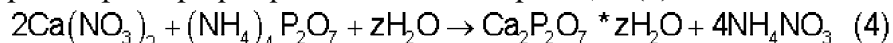
Фигура 2. Электронно-микроскопическая фотография частиц порошка после синтеза.

Фигура 3. Данные рентгенофазового анализа для порошка ПФК после термообработки.

Фигура 4. Электронно-микроскопическая фотография частиц порошка после термообработки.

Пример 1.

Синтез гидратированного аморфного ПФК проводят в соответствии с реакцией (4), используя 500 мл водного 1 М раствора нитрата кальция и 500 мл водного 0,5 М раствора пирофосфата аммония по реакции (4).

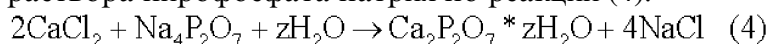


Полученный гелеобразный осадок выдерживают в маточном растворе в течение 45 минут, а затем фильтруют для отделения осадка от маточного раствора. Полученный продукт сушат, а затем дезагрегируют в шаровой планетарной мельнице в ацетоне. После сушки порошок прокаливают при 450°C в течение 3 часов. Дегидратированный порошок дезагрегируют в шаровой планетарной мельнице в ацетоне. Из полученного порошка прессуют образцы размером 10×5×3 мм. Плотность образцов после прессования составляет 45-48%. Отпрессованные образцы обжигают при 900°C в течение 3 часов. Относительная линейная усадка образцов после обжига составляет 18-22%.

Аналогично были синтезированы порошки ПФК из хлорида кальция и растворимого пирофосфата аммония, а также из ацетата кальция и растворимого пирофосфата аммония.

Пример 2.

Синтез гидратированного аморфного ПФК проводят в соответствии с реакцией (5), используя 500 мл водного 1М раствора хлорида кальция и 500 мл водного 0,5М раствора пирофосфата натрия по реакции (4).



Полученный гелеобразный осадок выдерживают в маточном растворе в течение 45 минут, а затем фильтруют для отделения осадка от маточного раствора. Полученный продукт сушат, а затем дезагрегируют в шаровой планетарной мельнице в ацетоне. Полученный осадок промывают дистиллированной водой для удаления сопутствующего продукта реакции NaCl. Порошок после промывания сушат, а затем дезагрегируют в шаровой планетарной мельнице в ацетоне. После сушки порошок прокаливают при 450°C в течение 3 часов. Дегидратированный порошок дезагрегируют в шаровой планетарной мельнице в ацетоне. Из полученного порошка прессуют образцы размером 10×5×3 мм. Плотность образцов после прессования составляет 45-48%. Отпрессованные образцы обжигают при 900°C в течение 3 часов. Относительная линейная усадка образцов после обжига составляет 18-22%.

Аналогично были синтезированы порошки ПФК из нитрата кальция и растворимого пирофосфата натрия, из нитрата кальция и растворимого пирофосфата калия, из ацетата кальция и растворимого пирофосфата натрия, из ацетата кальция и растворимого пирофосфата калия, а также из хлорида кальция и растворимого пирофосфата калия.

Таблица							
	Условия синтеза гидратированного ПФК		Условия термообработки гидратированного ПФК		Обжиг образцов из порошка ПФК		Усадка, %
	[Ca ²⁺], М	[P ₂ O ₇ ⁴⁻], М	T, °C	Выдержка, час	T, °C	Выдержка, час	
1	0,1	0,05	300	4	800	4	18-20
2	1	0,5	450	3	900	3	18-20
3	2	1	600	2	1000	2	18-20

Из таблицы следует, что при указанных условиях получения порошков ПФК из растворимых солей кальция и растворимых пирофосфатов усадка после обжига при относительно невысоких температурах обжига 800-1000°C составляет 18-22%, что свидетельствует о высокой активности порошков к спеканию.

Литература

1. Liam M. Grover, Uwe Gbureck, Adrian J. Wright, Jake E. Barralet J. Cement Formulations in the Calcium Phosphate H₂O–H₃PO₄–H₄P₂O₇ System // Am. Ceram. Soc., 88 [11] 3096–3103 (2005),
2. J.S.Sun, Y.H.Tsuang, C.J.Liao, Y.S.Hang, F.H.Lin. The effect of sintered β-dicalcium phosphate particle size on newborn wistar ratosteoblasts//Artifical Organs, 23 [4] 331-338, 1999.
3. Jian-jiang Bian, Dong-Wan Kim, Kug Sun Hong. Microwave dielectric properties of Ca₂P₂O₇// Journal of the European Ceramic Society 2003 [23] 2589–2592.
4. Корнейчук С.А., Сафронова Т.В., Путляев В.И., Вересов А.Г., Иванов В.К. Керамические резорбируемые материалы, содержащие двойные фосфаты калия кальция// Перспективные материалы, 2008, Спец. выпуск №6, в печати.
5. Ширяев М.А., Сафронова Т.В., Путляев В.И., Вересов А.Г., Досовицкий Е.А., Иванов В.К. Материалы на основе порошков фосфатов кальция, содержащих KCl// Перспективные материалы, Спец. выпуск №6, 2008, в печати.
6. Сафронова Т.В., Кетов Н.А., Кузнецов А.В., Путляев В.И., Вересов А.Г. Керамика на основе фосфатов кальция, синтезированных из ацетата кальция и гидрофосфата натрия// Стекло и керамика, 2009, в печати.
7. E. J. Griffith, W. C. McDaniel Calcium phosphates// Патент США US 4,721,615, January 26, 1988,
8. A.Cuneyt Tas, "Chemical Processing of CaHPO₄ *2H₂O: Its Conversion to Hydroxyapatite, J. Am. Ceram. Soc., 87 [12], 2195-2200, (2004).
9. Сафронова Т.В., Путляев В.И., Шехирев М.А., Кузнецов А. В. Композиционная керамика, содержащая биорезорбируемую фазу //Стекло и керамика, 2007, №3, с.31-35.
10. L.F. Trudeau, C.F. Chenot, R. G. W. Gingerich Synthesis of beta phase spherical calcium pyrophosphate powder// Патент США US 5,676,917, October 14, 1997.
11. Forster; Cheryl M. (Granville, OH), Meilicke; Scott A. (Seattle, WA) Synthesis of gamma calcium pyrophosphate// Патент США US 5,667,761, September 16, 1997.
12. Margaret R. Christofersen, Tonci Balic-Zunic, Seren Pehrson, Jergen Christofersen Growth and precipitation of a monoclinic calcium pyrophosphate tetrahydrate indicating auto-inhibition at pH// Journal of Crystal Growth 212 (2000) 500-506.
13. Вассерман И.М. Химическое осаждение из растворов. – Л.: Химия, 1980.- 208 с.

Формула изобретения

Способ получения активного к спеканию порошка пирофосфата кальция,

включающий взаимодействие водных растворов соли кальция и растворимого
 пирофосфата, остаривание осадка в маточном растворе, фильтрование,
 термообработку, дезагрегацию, отличающийся тем, что остаривание порошка
 проводят в течение 30-60 мин, а термообработку - в интервале 300-600°С в
 течение 2-4 ч.

5

10

15

20

25

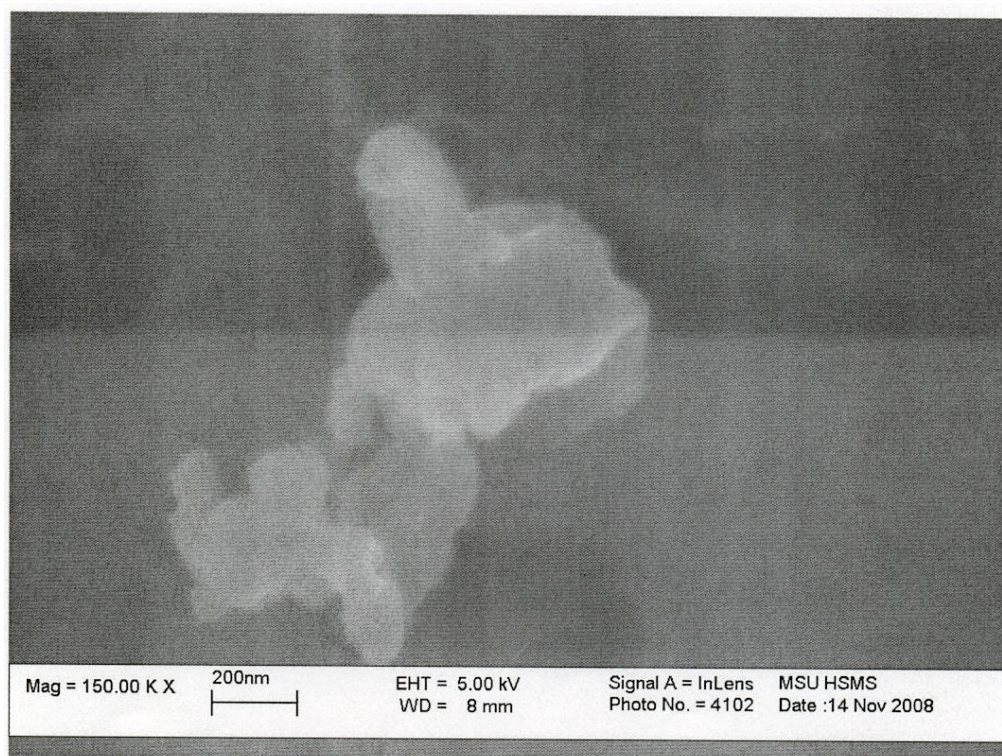
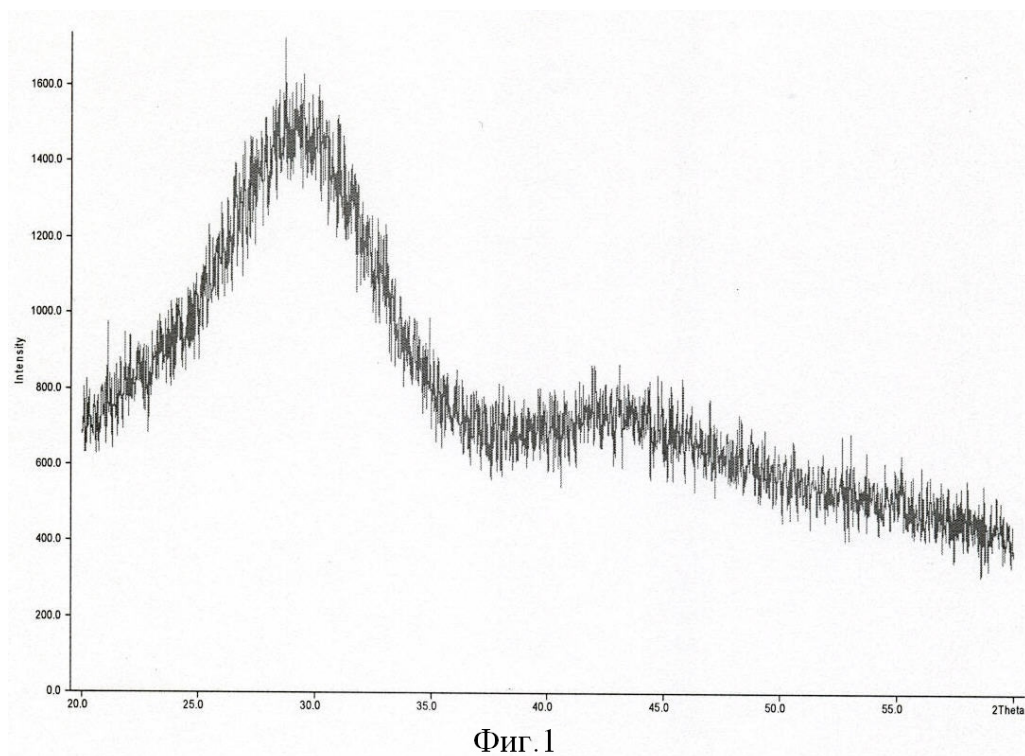
30

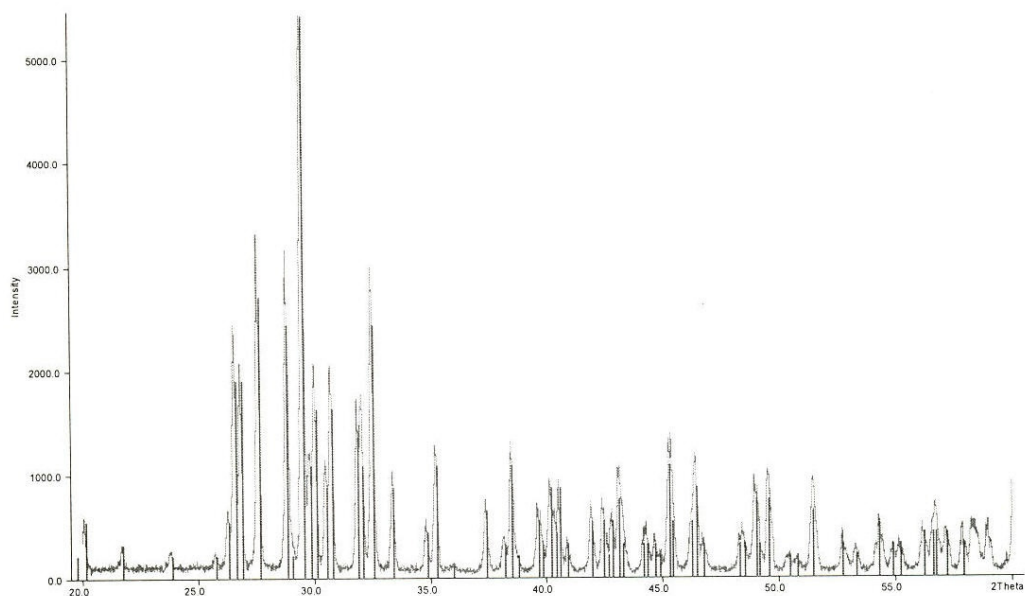
35

40

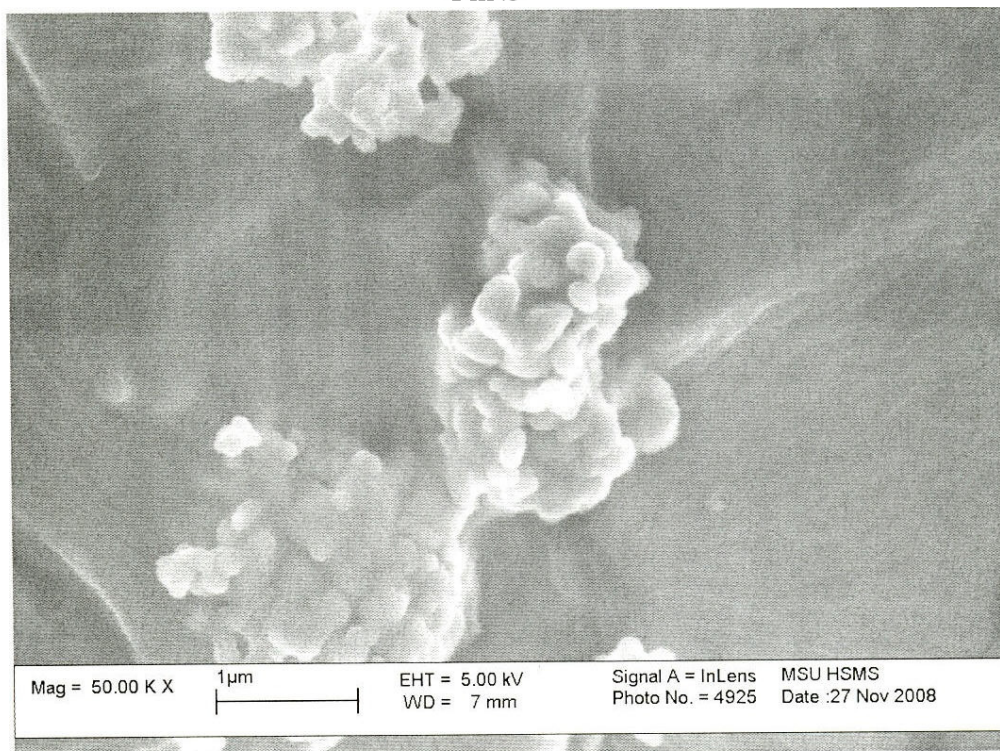
45

50





Фиг.3



Фиг.4