

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



# [12] 发明专利说明书

专利号 ZL 02812453.7

[51] Int. Cl.

*C01B 25/32 (2006.01)*  
*C01B 25/455 (2006.01)*  
*A61K 6/033 (2006.01)*  
*A61K 8/24 (2006.01)*  
*A61Q 11/00 (2006.01)*  
*A61L 27/42 (2006.01)*

[45] 授权公告日 2006年4月12日

[11] 授权公告号 CN 1250449C

[22] 申请日 2002.6.20 [21] 申请号 02812453.7

[30] 优先权

[32] 2001.6.22 [33] DE [31] 10130121.9

[32] 2001.7.10 [33] DE [31] 10133449.4

[86] 国际申请 PCT/EP2002/006867 2002.6.20

[87] 国际公布 WO2003/000588 德 2003.1.3

[85] 进入国家阶段日期 2003.12.22

[71] 专利权人 巴斯福股份公司

地址 德国路德维希港

[72] 发明人 R·内伦贝格 H-J·施特策尔

V·科赫

审查员 李 劫

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

代理人 刘金辉 林柏楠

权利要求书 2 页 说明书 9 页

[54] 发明名称

棒状磷灰石晶体、包含它们的分散体以及所述晶体和分散体的制备和用途

[57] 摘要

本发明涉及式  $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3(\text{OH})_x\text{F}_y$  的棒状磷灰石晶体，其具有如下特征：a) 该晶体的长宽比至少  $\geq 5$ ，并且 b)  $x+y=1$ ，在其中  $x$  或  $y \neq 0$  的情况下，全部晶体作为单个羟基磷灰石晶体与氟磷灰石晶体的混合物和/或作为混晶存在，由此基于全部晶体， $(1-x) \cdot 100\%$  的  $y$  为 0 时所存在的氢氧根离子被氟离子替代。本发明还涉及包含所述棒状磷灰石晶体的分散体，以及制备所述分散体或磷灰石晶体的方法。

1. 一种式  $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3(\text{OH})_x\text{F}_y$  的棒状磷灰石晶体, 其中
  - a) 该晶体的长宽比为 5-20, 并且
  - b)  $x+y=1$ , 其中若  $x$  或  $y \neq 0$ , 则全部晶体作为各个羟基磷灰石晶体与氟磷灰石晶体的混合物和/或作为混晶存在, 使得基于全部晶体,  $(1-x) \cdot 100\%$  的  $y$  为 0 时所存在的氢氧根离子被氟离子替代, 以及
  - c) 晶体的宽度为  $0.01-0.02\mu\text{m}$  且晶体的长度为  $0.1-0.2\mu\text{m}$ .
2. 如权利要求 1 所述的棒状磷灰石晶体, 其中若  $y \neq 0$ , 则钙离子被其它阳离子部分替代。
3. 如权利要求 1 或 2 所述的棒状磷灰石晶体, 其中晶体的长宽比为 8-15。
4. 如权利要求 1 或 2 所述的棒状磷灰石晶体, 其中  $y$  为  $0.0001-0.3$ 。
5. 如权利要求 1 或 2 所述的棒状磷灰石晶体, 其中晶体的厚度和宽度为  $0.01-0.02\mu\text{m}$ 。
6. 如权利要求 2 所述的棒状磷灰石晶体, 其中所述阳离子为钠离子、钾离子和/或铵离子。
7. 如权利要求 3 所述的棒状磷灰石晶体, 其中所述长宽比为 9-12。
8. 如权利要求 4 所述的棒状磷灰石晶体, 其中  $y$  为  $0.005-0.2$ 。
9. 一种包含权利要求 1 所述的棒状磷灰石晶体的分散体, 其中磷灰石晶体的固含量为 5-70 重量%。
10. 如权利要求 9 所述的分散体, 其中所述固含量为 15-30 重量%。
11. 一种制备包含权利要求 1 所述的棒状磷灰石晶体且固含量  $< 70$  重量%的分散体的方法, 该方法包括如下步骤:
  - a) 在高压釜中产生含有起始原料和水的混合物,
  - b) 在高压釜内部产生至少  $100^\circ\text{C}$  的温度和  $>1$  巴的压力, 并且将这些条件保持至少 1 小时,
  - c) 任选在步骤 b) 之后, 将至少一种含氟化合物加入以分散体存在于高压釜

中的混合物中，并与该分散体混合至少 1 小时。

12. 如权利要求 11 所述的方法，其中所用起始原料为氢氧化钙和磷酸。

13. 如权利要求 11 或 12 所述的方法，其中所述含氟化合物是氟化钠、氟化钙、氟化钾和/或氟化铵。

14. 如权利要求 11 或 12 所述的方法，其中在高压釜内部产生的压力为 1.5-6 巴。

15. 一种制备权利要求 1 所述的棒状磷灰石晶体的方法，其中通过权利要求 11 或 12 所述的方法制备分散体，并然后通过喷雾干燥将棒状磷灰石晶体从分散体中分离。

16. 权利要求 1 所述的棒状磷灰石晶体和/或权利要求 9 所述的分散体和/或通过权利要求 11 所述方法得到的分散体在以下制剂中作为牙齿和/或骨头的再矿化组分的用途：清洁和护理制剂，治疗牙齿和骨头缺陷的制剂，以及诱导或促进骨组织新生长和包被植入物的制剂。

17. 如权利要求 16 所述的用途，用于牙齿凝胶、牙膏、漱口剂和口香糖。

## 棒状磷灰石晶体、包含它们的 分散体以及所述晶体和分散体的制备和用途

本发明涉及长宽比 $\geq 5$ 且基于全部晶体，氢氧根离子与氟离子的比例可简单地改变的棒状磷灰石晶体。此外，本发明还涉及包含所述棒状磷灰石晶体的分散体以及制备该分散体或磷灰石晶体的方法。

牙釉质正像人骨一样，主要由羟基磷灰石组成。由于牙齿上的机械应力(例如当吃东西的时候或者刷牙的时候)，牙釉质中产生沟和槽，这暴露出牙齿内部的孔。物质通过这些孔可迅速渗入牙齿内部并刺激牙神经，结果牙齿对甜、热或冷变得敏感。而且，在细菌侵袭的情况下，在这些沟或这些孔中形成龋齿，它广泛公知为非常危险的牙科疾病。

该问题为人所知已有较长时间，因此有众多以不同方式治疗孔形成的牙膏或牙齿凝胶。微粒状的分散的磷酸钙晶体(直径 $> 5\mu\text{m}$ )常用作构成羟基磷灰石的钙离子和磷酸根离子供应体，结果牙齿表面的沟和不平坦应该又变好了。然而，最经常使用含氟化合物如氟化钙，因为通过氟化，牙釉质的羟基磷灰石向显著更硬的氟磷灰石的转化得以促进。氟磷灰石对细菌侵袭和由蛋白质引起的侵袭没有纯羟基磷灰石那么敏感。因此，牙釉质通过氟磷灰石得以强化和平整，并且牙齿内部的孔更好地得以密封。此外，还有已经含有羟基磷灰石(晶体)和/或氟磷灰石(晶体)的牙膏。然而，氟化物一般不能以任何所需的较大量加入，因为一定浓度的呈游离形式的氟化物会使牙齿变色。

此外还已知的是扁平的，尤其棒状羟基磷灰石晶体较好地吸附在牙齿表面上并通过可在较大区域上密封沟和孔的自组织而形成片状结构。棒状晶体因而具有较好的吸附性，因为潜在的范德华力相互作用与(表面)面积呈正比。在施用后，由此在牙齿上迅速形成无机保护膜，这随着时间的推移通过在口腔中的缓慢溶解变得与牙釉质一模一样，而同样含在牙膏中的

含氟化合物的吸附使牙釉质变得光滑并有效地密封沟和/或孔。

然而，问题在于因改进的长宽比而可在牙齿表面上有效吸附的棒状(羟基)磷灰石晶体的供应。至今已知的制备磷灰石晶体的方法通常产生粒度  $> 5\mu\text{m}$  的球形和不规则形状的晶体。然而最近已公开了使用它们除了可生产不规则和球形晶体外，还可生产粒度在微米级别以下的棒状磷灰石晶体的方法。

WO 00/37033 描述了仅可稍微溶于水的钙磷酸盐、钙氟化物和钙氟磷酸盐的悬浮体及其在护齿组合物中的用途。所述悬浮体中包含的钙盐通过在碱性介质中沉淀来制备，其中所述钙盐以厚度(直径)为  $0.005\text{-}0.05\mu\text{m}$  且长度为  $0.01\text{-}0.15\mu\text{m}$  的晶体(初级粒子)形式获得。为了稳定悬浮体，钙盐的沉淀在附聚抑制剂如水溶性表面活性剂或水溶性聚合物保护胶体存在下进行。以此方式，还可制备羟基磷灰石晶体和氟掺杂的羟基磷灰石晶体的悬浮体。以此方式制备的钙盐晶体在某些情况下具有棒状结构。然而，该方法中固有的缺点是，由于晶体长度值与宽度值的重叠，还产生其长宽比为 1-2 的在数值上大量的晶体，即这些晶体没有显著的棒状形式或仅仅稍微呈显著的棒状形式。

在 WO 01/01930 中，描述了包含水溶性较差的钙盐如钙磷酸盐和钙氟磷酸盐以及蛋白质组分的复合材料。这些钙盐—还包括羟基磷灰石、氟磷灰石和氟掺杂的羟基磷灰石—通过在蛋白质组分存在下将其在碱性介质中沉淀来制备。任选这些钙盐(至少部分)也具有棒状结构，其中由于使用该方法所制备的钙盐晶体的长宽值同样重叠，产生长宽比为 1-2 的在数值上大量的晶体。这些晶体沉积在所用的高分子量蛋白质组分的表面上，结果它们一定程度上呈现出蛋白质组分的空间结构。这些复合材料可用于“生物矿化”(蛋白质基质中的矿物结晶)，即将蛋白质和钙盐晶体引入牙齿或骨头的蛋白质基质中。因此，复合材料的三维结构适于前述(牙齿)表面，而如上所述羟基磷灰石晶体在(牙齿)表面上形成层状的二维层状物。然而，生物矿化过程较慢，导致复合材料适用于其机械性能可能与纯晶体大大不同的(牙齿)表面。

WO 98/18719 描述了一种在悬浮体中加长棒状羟基磷灰石晶体并调节或浓缩羟基磷灰石晶体在这些悬浮体中的固含量的方法。通过以限定时间间隔交替搅拌和过滤并使用限定搅拌速率,一方面可将晶体在 0.01-0.02 $\mu\text{m}$  的恒定宽度下将 0.05-0.1 $\mu\text{m}$  的初始晶体长度增加到 0.1-0.5 $\mu\text{m}$ ,另一方面可在悬浮体中建立羟基磷灰石晶体的 7-96%的固含量。作为众多搅拌和过滤步骤的结果,该方法复杂;而且,还仅限于羟基磷灰石晶体的悬浮体。另外,晶体长度看起来取决于悬浮体中的固含量。

本发明的目的在于提供棒状磷灰石晶体,其与现有技术相比具有改进的长宽比,并且其中基于全部晶体,氢氧根离子与氟离子的比例可简单地改变。同时,还提供具有可变固含量的棒状磷灰石晶体的悬浮体。

该目的通过一种制备包含前述棒状磷灰石晶体的分散体的方法来实现。本发明方法包括下列步骤:

- a) 在高压釜中产生含有起始原料和水的混合物,
- b) 在高压釜内部产生至少 100 $^{\circ}\text{C}$  的温度和 >1 巴的压力,并且将这些条件保持至少 1 小时,
- c) 合适的话,在步骤 b) 之后,将至少一种含氟化合物加入以分散体存在于高压釜中的混合物中,并与该分散体混合至少 1 小时。

纯磷灰石晶体可在额外工艺步骤中通过将分散体干燥、尤其是喷雾干燥而从该分散体中分离。

本发明方案的优点在于,提供了可制备仅呈棒状的磷灰石晶体的新方法。而且,该方法不仅仅限于制备羟基磷灰石晶体,而且还可制备棒状羟基磷灰石晶体与棒状氟磷灰石晶体的混合物或者羟基磷灰石与氟磷灰石的棒状混晶。

使用本发明方法制备的棒状磷灰石晶体的长宽比  $\geq 5$ 。这意味着在“最不利的”情况下晶体的长宽比为 5,然而也存在大量长宽比显著大于 5,例如 8-15 的晶体。然而,在现有技术的大多数方法中,如前所述,产生长宽比为 1-2 的在数值上大量的晶体。

由于所有磷灰石晶体的长宽比都  $\geq 5$ ,因此牙齿表面上的吸附和与之相

关的自组织发挥作用，形成层状结构，这显著优于用具有不利长宽比的磷灰石晶体所起的作用，因为本发明的磷灰石晶体也可特别紧密地填充。与那种其中将所用磷灰石晶体施用于蛋白质的表面并在生物矿化中与这些蛋白质一起引入牙齿或骨头物质中的现有技术相比，这还是优点。通过该方法引入的晶体不能在牙齿表面上填充得与通过本发明方法所生产的那些一样紧。而且，蛋白质与磷灰石晶体的这些混合物的制备成本大大高于本发明方法的棒状磷灰石晶体的制备成本，后者中蛋白质组分不是必要的。

本发明方法的另一优点可见于氟离子浓度调节的简单处理。在涉及前述步骤 a) 和 b) 的第一工艺部分，已经产生呈棒状形式的羟基磷灰石晶体，在涉及前述步骤 c) 的第二工艺部分，限定量的氢氧根离子可在离子交换过程中被氟离子替代，而在该过程中棒状形式的晶体不发生改变。通过该方法—其中产生了纯氟磷灰石晶体和氟磷灰石与羟基磷灰石的混晶，制备全部磷灰石晶体，其含有限定的且可自由调节量的氟离子。这在使用磷灰石晶体中特别重要，因为施用于牙齿表面以密封孔或沟的磷灰石晶体形成无机保护膜，该膜由于氟离子的引入而更迅速地固结，因而也更迅速地变得与牙釉质一模一样。结果，牙齿表面上的孔和沟特别有效且迅速地得以密封，并且形成龋齿的危险在这些位点处不再存在。

本发明方法适合在高压釜中进行，尤其在搅拌的高压釜中进行。而且，还可使用其它本领域熟练技术人员公知的且在升高的压力下耐受反应条件的容器或装置。

在本发明方法的第一步骤(a)中，在高压釜中由起始原料和水生产例如呈悬浮体形式的混合物。

合适的原料是作为含钙组分的氢氧化钙和作为含磷组分的磷酸。任选还可向反应中加入添加剂，例如氯化钙、硝酸钙(四水合物)、磷酸二氢铵或磷酸氢二铵。氢氧化钙和磷酸特合适，后者优选以 85 重量% 的浓度使用。在本发明方法中，水应理解为特别指完全去离子的水，然而水任选还可具有高残余离子含量，例如高氢氧根离子和/或质子含量。

在本发明方法的优选实施方案中，将完全去离子水加入高压釜中，

并将氢氧化钙在室温和搅拌下加入高压釜中。将如此得到的悬浮体加热至 40-50℃，并使磷酸—其任选用完全去离子的水稀释—在搅拌下在合适的时间内流入高压釜中。

在本发明方法的第二步骤(b)中—其也可认为是水热处理，在高压釜内部产生至少 100℃ 的温度和 >1 巴的压力，并且将这些条件保持至少 1 小时，优选 5-16 小时。优选第二工艺步骤在 1.5-6 巴的压力下进行，特别优选在 2-5 巴的压力下进行。优选的温度范围是 105-150℃，特别优选 110-130℃。合适的话，也可使用温度梯度，其中温度变化还导致压力变化。在本发明方法的特别优选的实施方案中，在搅拌下将第二工艺步骤的条件保持 10-14 小时。合适的话，第二工艺步骤还可在少于 1 小时内进行。

通过第二工艺步骤，得到包含棒状羟基磷灰石晶体且优选呈均相的分散体。这些分散体的固含量为 5-70 重量%、优选 10-40 重量%、特别优选 15-30 重量%的羟基磷灰石晶体；合适的话，固含量还可 <5 重量%。以此方式制备的羟基磷灰石晶体(几乎总是)具有棒状形状，(各个)晶体的长宽比  $\geq 5$ ，但仅在异常情况下  $>20$ 。优选长宽比为 8-15，特别优选为 9-12。尤其可制备长度为 0.1-0.2 $\mu\text{m}$  且宽度为 0.01-0.02 $\mu\text{m}$  的棒状羟基磷灰石晶体，其中每种情况下都基于各个晶体。在其它优选的实施方案中，晶体的厚度(即第三维)对应于它们的宽度。因此，显而易见的是，在“最不利的”情况下，通过本发明方法制备的晶体的长度-宽度(或厚度)比只为 5。该情形在晶体长度为 0.1 $\mu\text{m}$  且晶体宽度或厚度为 0.02 $\mu\text{m}$  的情况下发生。然而，长宽比例如也可最高为 20(长 0.2 $\mu\text{m}$ ，宽 0.01 $\mu\text{m}$ )。各个晶体的长宽比可通过第二工艺步骤中的压力、温度和反应时间参数来控制。

棒状羟基磷灰石还可从分散体中分离出来。分散剂可通过简单蒸发除去，合适的话借助真空来除去。此外，还可将分散体进行冷冻干燥以分离磷灰石晶体。优选的是，利用本发明方法制备的棒状羟基磷灰石晶体通过喷雾干燥而从分散体中分离，为此必需的装置和进行喷雾干燥的方法对本领域熟练技术人员而言是公知的。分离的羟基磷灰石晶体可不成问题地再次分散于水中得到均相分散体。合适的话，还可用有机化合物如水溶性的

低级醇和二醇、聚乙二醇、甘油和前述有机化合物相互之间和/或与水的混合物替代水而作为分散剂用于再分散中。

在第三工艺步骤(c)中, 可根据本发明制备的羟基磷灰石晶体中的氢氧根离子用氟离子(部分)替代。为此, 将至少一种含氟化合物加入在第二工艺步骤中制备的分散体中。合适的含氟化合物是氟化钠、氟化钙、氟化钾和氟化铵, 优选氟化钠。将如此得到的混合物混合至少 1 小时, 优选 10-14 小时。优选这在室温下搅拌, 合适的话, 也可使用更高的温度值和/或少于 1 小时的混合时间。第三工艺步骤大概基于离子交换机理。

基于额外的第三工艺步骤, 可制备包含式  $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3(\text{OH})_x\text{F}_y$  的棒状磷灰石晶体的本发明分散体, 其中  $x+y=1$ 。若  $x$  或  $y \neq 0$ , 则全部晶体作为各个羟基磷灰石晶体与氟磷灰石晶体(即在该晶体中, 氢氧根离子已经被氟离子完全替代)的混合物和/或以氟磷灰石与羟基磷灰石的混晶存在, 其中基于全部晶体,  $(1-x) \cdot 100\%$  的  $y$  为 0 时所存在的氢氧根离子被氟离子替代。

如果第三工艺步骤中使用不含作为阳离子的钙离子或者不只含有钙离子的含氟化合物或含氟化合物的混合物, 则棒状磷灰石晶体的钙离子可部分被衍生自含氟化合物的阳离子替代。在下面的内容中, 那些其中钙离子被衍生自含氟化合物的阳离子部分替代的棒状磷灰石晶体应该也包括在式  $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3(\text{OH})_x\text{F}_y$  内。

作为氢氧根离子被氟离子替代的结果, 以及合适的话, 作为部分钙离子被替代的结果, 磷灰石晶体的形状或尺寸和分散体中的固含量都未改变, 即对于羟基磷灰石晶体( $x=1$ )关于此给出的详细情况也适于式  $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3(\text{OH})_x\text{F}_y$  的磷灰石晶体。还应当再次特别提及的是, 通过本发明方法, 可制备式  $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3(\text{OH})_x\text{F}_y$  的棒状磷灰石晶体, 其中该晶体的长宽比  $\geq 5$ , 优选为 8-15, 特别优选为 9-12。此外, 还优选的是晶体的厚度对应于它们的宽度。

对于  $y$ , 可设定 0-1 之间的任何所需值; 这通过第三工艺步骤中含氟化合物的添加量、温度值和混合过程的持续时间来控制。优选制备这样的棒状磷灰石晶体, 其中基于全部晶体, 0.01-30%、特别优选 0.5-20% 的  $y$  为

0 时所存在的氢氧根离子被氟离子替代。式  $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3(\text{OH})_x\text{F}_y$  的棒状磷灰石晶体以类似于对其中  $x=1$  (羟基磷灰石晶体) 的情形所描述的详细情况那样从分散体中分离。

在本发明的另一实施方案中, 包含在分散体中的式  $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3(\text{OH})_x\text{F}_y$  的棒状磷灰石晶体可被一种或多种表面改性剂包围。表面改性剂应理解为指物理粘附于晶体表面但不与之发生化学反应的物质。表面改性剂特别应理解为指分散剂; 后者还例如以术语“乳化剂”、“保护胶体”、“润湿剂”或“洗涤剂”为本领域熟练技术人员所公知。合适的表面改性剂例如如 WO 01/01930 中所述。此外, 抗过敏和/或抗炎的活性化合物也可用作表面改性剂。在通过本领域熟练技术人员公知的方法制备本发明的棒状磷灰石晶体的过程之后, 将表面改性剂施用于棒状磷灰石晶体的表面。

使用本发明方法制备的式  $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3(\text{OH})_x\text{F}_y$  的磷灰石晶体适于以单独形式和/或以分散体形式用作牙齿和/或骨头的再矿化组分。磷灰石晶体既可以存在于清洁和护理制剂中, 又可存在于治疗牙齿和骨头缺陷的制剂中。尤其可提及牙齿凝胶、牙膏(或牙霜)、漱口剂(或口腔冲洗剂)和口香糖。此外, 本发明的磷灰石晶体还用作诱导或促进骨组织新生长和包被植入物的制剂的组分。

本发明额外还借助以下实施例来阐述。

### 实施例 1

将 16.0kg 完全去离子的水加入 55 升的(搅拌)高压釜中。在用锚式搅拌器以 90rpm 速率搅拌下向其中加入 5.925kg 氢氧化钙(Schäfer 熟石灰水合物(Weißkalkhydrat), Precal 54), 并将由此得到的悬浮体加热至 45°C。

在该温度下在 120 分钟内, 将 5.534kg 用 10.390kg 完全去离子的水稀释的 85%浓度的磷酸流入上述悬浮体中。

然后将高压釜密封, 并将温度升至 100°C。在于 100°C 下搅拌 20 分钟后, 将温度升至 120°C, 并建立 2.3 巴的压力。

将混合物在这些条件下搅拌 12 小时, 然后冷却至室温。

在冷却后, 测得如此得到的分散体的固含量为 21.6%, Ca/P 比为 1.69。

对该分散体取样,然后通过 $120^{\circ}\text{C}$ 和约10毫巴下干燥从其中除去分散剂。干燥的晶体在X-射线衍射图中显示纯羟基磷灰石的衍射反射(Beugungsreflexe)。

所得羟基磷灰石由宽度和厚度为 $0.01\text{-}0.02\mu\text{m}$ 且长度为 $0.1\text{-}0.2\mu\text{m}$ 的横截面为棱形的杆状晶体构成。比表面积为 $49.4\text{m}^2/\text{g}$ 。

### 实施例 2

实施例 2 以与实施例 1 相似的方式进行。在将包含羟基磷灰石的分散体冷却至室温后,将 $0.168\text{kg}$ 氟化钠加入高压釜中,并将分散体在室温下再搅拌 12 小时。

然后将悬浮体从高压釜中取出。干燥试样的X-射线衍射图表明,基于全部晶体约 $20\text{mol}\%$ 氢氧根离子被氟离子替代。与实施例 1 的晶体相比,该晶体的形状和尺寸未改变。比表面积为 $49.4\text{m}^2/\text{g}$ 。

### 实施例 3

重复实施例 2 的程序,不同的是将反应内容物在 $100^{\circ}\text{C}$ 下加热 20 分钟后加热至 $150^{\circ}\text{C}$ ,并将在该温度下的反应时间减少为 4 小时。在这些条件下的压力为 4.5 巴。在将包含羟基磷灰石的分散体冷却至室温后,加入 $0.067\text{kg}$ 氟化钠。

干燥试样的X-射线衍射图表明,基于全部晶体约 $8\text{mol}\%$ 氢氧根离子被氟离子替代。比表面积为 $46.8\text{m}^2/\text{g}$ ,Ca/P比为1.65,并且这些晶体的形状和尺寸相对于实施例 1 中那些晶体。

### 对比例 C1

将 $16.0\text{kg}$ 完全去离子水加入 55 升的搅拌容器中,并在用锚式搅拌器以 $90\text{rpm}$ 速率搅拌下向其中加入 $5.925\text{kg}$ 氢氧化钙(Schäfer 熟石灰水合物, Precal 54),并将由此得到的悬浮体加热至 $70^{\circ}\text{C}$ 。

在该温度下在 30 分钟内,将 $5.534\text{kg}$ 用 $10.39\text{kg}$ 完全去离子水稀释的 $85\%$ 浓度的磷酸流入上述悬浮体中,同时冷却并将该温度保持恒定。

将反应混合物在 $70^{\circ}\text{C}$ 下再搅拌 2 小时,然后冷却至室温。

在冷却后,测得如此得到的分散体的固含量为 $21.3\%$ 。从分散体中分

---

离出来的晶体的 X-射线衍射图显示出羟基磷灰石的衍射反射。羟基磷灰石呈直径为 0.4-5 $\mu\text{m}$  的不规则球形。