



(51) МПК  
**A61L 27/32** (2006.01)  
**A61L 27/40** (2006.01)  
**B82B 3/00** (2006.01)

**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,  
 ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ**

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: **2008140045/15**, **09.10.2008**

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
**09.10.2008**

(45) Опубликовано: **10.06.2010** Бюл. № 16

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **T.TSUZUKI, Synthesis of ultrafine gadolinium oxide powder by mechanochemical processing, J. Alloys and compounds, 1998, vol.281, p.146-151. WO 2005123579 A1, 29.12.2005. RU 2077475 C1, 20.04.1997.**

Адрес для переписки:

**308015, г.Белгород, ул. Победы, 85, БелГУ,  
 отдел ИС, пат.пов. Т.М. Токтаревой, рег.  
 №1213**

(72) Автор(ы):

**Сафронова Татьяна Викторовна (RU),  
 Путляев Валерий Иванович (RU),  
 Иванов Владимир Константинович (RU),  
 Третьяков Юрий Дмитриевич (RU)**

(73) Патентообладатель(и):

**Федеральное агентство по науке и инновациям (RU),  
 Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Белгородский государственный университет" (RU)**

## (54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ НАНОЧАСТИЦ ФОСФАТОВ КАЛЬЦИЯ, СТАБИЛИЗИРОВАННЫХ СОЛЕВОЙ МАТРИЦЕЙ

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине. Описан способ получения наночастиц фосфатов кальция, стабилизированных солевой матрицей, взаимодействием компонентов, первый из которых содержит катион металла, а второй - содержит анион. Согласно изобретению в качестве первого компонента используют растворимую в воде соль кальция, а в качестве второго компонента растворимый ортофосфат, при этом образуются

наночастицы нерастворимого в воде фосфата кальция, а солевая матрица формируется из растворимого сопутствующего продукта. Содержание наночастиц фосфатов кальция в порошковой композиции «оксидные наночастицы/солевая матрица» составляет 65-82 мас.%. Способ направлен на создание эффективных нанотехнологий, с целью предотвращения деградации, то есть агрегации оксидных наночастиц фосфатов кальция. 5 табл.



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,  
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.

*A61L 27/32* (2006.01)*A61L 27/40* (2006.01)*B82B 3/00* (2006.01)**(12) ABSTRACT OF INVENTION**(21), (22) Application: **2008140045/15, 09.10.2008**(24) Effective date for property rights:  
**09.10.2008**(45) Date of publication: **10.06.2010 Bull. 16**

Mail address:

**308015, g.Belgorod, ul. Pobedy, 85, BelGU, otdel  
IS, pat.pov. T.M. Toktarevoj, reg. №1213**

(72) Inventor(s):

**Safronova Tat'jana Viktorovna (RU),  
Putljaev Valerij Ivanovich (RU),  
Ivanov Vladimir Konstantinovich (RU),  
Tret'jakov Jurij Dmitrievich (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Federal'noe agentstvo po nauke i innovatsijam  
(RU),  
Gosudarstvennoe obrazovatel'noe uchrezhdenie  
vysshego professional'nogo obrazovanija  
"Belgorodskij gosudarstvennyj universitet" (RU)****(54) METHOD OF OBTAINING CALCIUM PHASPHATE NANOPARTICLES, STABILISED BY SALT MATRIX**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: there is described method of obtaining of calcium phosphate nanoparticles, stabilised by salt matrix by interaction of components, first of which contains metal cation, and second contains anion. According to invention as the first component applied is water-soluble calcium salt, and as the second component, soluble orthophosphate, nanoparticles of water non-soluble

calcium phosphate being formed, and salt matrix being formed from soluble by-product. Content of calcium phosphate nanoparticles in powder composite "oxide nanoparticles/salt matrix" constitutes 65-82 wt %.

EFFECT: method is aimed at creation of effective nanotechnologies, in order to prevent degradation, that is, aggregations of oxide nanoparticles of calcium phosphates.

5 tbl, 4 ex

Изобретение относится к области наноматериалов, в том числе биомедицинского применения, и направлено на создание эффективных нанотехнологий, с целью предотвращения деградации, т.е. агрегации оксидных наночастиц фосфатов кальция состава  $x\text{CaO}\cdot y\text{P}_2\text{O}_5\cdot z\text{H}_2\text{O}$ .

Для стабилизации наночастиц, т.е. для предотвращения агрегации, применяют синтез наночастиц в мезопористых матрицах, например алюмосиликатных (1) или стеклянных матрицах (2). Однако извлечение наночастиц из таких матриц требует применения агрессивных жидкостей (кислот, щелочей).

Известны способы формирования порошкового композита «наночастицы/солевая матрица» в результате механохимического твердофазного синтеза нанопорошков  $\text{CeO}$  (3) в результате обменной реакции,  $\text{ZnO}$  в результате разложения  $\text{Zn}_5(\text{NO}_3)_2(\text{OH})_8\cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (4), и соединения  $\text{Na}_{0.5}\text{Bi}_{0.5}\text{TiO}_3$  с использованием топохимического метода (5) в солевых матрицах. Солевая матрица формируется в твердой фазе отчасти вследствие обменной реакции (3), а также вносится при составлении исходной шихты (3, 4, 5). Однако такие способы не могут быть использованы для формирования порошкового композита «наночастицы/солевая матрица» нанокристаллических фосфатов кальция из-за необходимости при синтезе поддержания постоянной величины pH.

Наиболее близким к предлагаемому изобретению является способ формирования солевой матрицы для стабилизации оксидных наночастиц, включающий синтез порошкового композита, содержащего солевую матрицу (6), в котором как наночастицы, так и солевая матрица формируются в результате обменной реакции. Недостатком указанного способа также является невозможность регулирования уровня pH, необходимого для синтеза нерастворимых фосфатов.

Целью настоящего изобретения является разработка способа получения наночастиц фосфатов кальция, стабилизированных солевой матрицей. Поставленная цель была достигнута настоящим изобретением.

В способе получения наночастиц фосфатов кальция, стабилизированных солевой матрицей, взаимодействием компонентов, первый из которых содержит катион металла, а второй - содержит анион, согласно изобретению в качестве первого компонента используют растворимую в воде соль кальция, а в качестве второго компонента растворимый ортофосфат, при этом образуются наночастицы нерастворимого в воде фосфата кальция, а солевая матрица формируется из растворимого сопутствующего продукта.

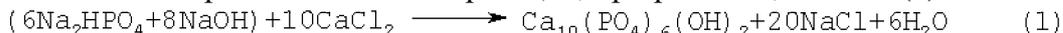
Для формирования солевой матрицы с включенными в нее наночастицами фосфата кальция состава  $x\text{CaO}\cdot y\text{P}_2\text{O}_5\cdot z\text{H}_2\text{O}$  (или порошкового композита «наночастицы фосфата кальция/солевая матрица») готовят исходные растворы с концентрацией 0,25-1,00 М для  $[\text{Ca}^{2+}]$  и 0,15-0,60 М для  $[(\text{PO}_4)^{3-}]$ . Порошки после взаимодействия реагентов, отделения осадка и сушки содержат от 8 до 35% адсорбированного сопутствующего продукта реакции, что соответствует содержанию оксидных наночастиц в композите 65-82 мас. %.

При использовании более разбавленных растворов (менее 0,25М для  $[\text{Ca}^{2+}]$  и 0,15 М для  $[(\text{PO}_4)^{3-}]$ ) количество адсорбированного сопутствующего растворимого продукта реакции будет недостаточным для предотвращения агрегации наночастиц в порошковом композите. При использовании более концентрированных растворов (более 1,0 М для  $[\text{Ca}^{2+}]$  и 0,6 М для  $[(\text{PO}_4)^{3-}]$ ) количество адсорбированного продукта практически не возрастает, что связано с ограниченной адсорбционной емкостью

поверхности наночастиц фосфата кальция.

### Пример 1

1 л 0,5 М раствора хлорида кальция  $\text{CaCl}_2$  приливают к 1 л 0,3 М раствору  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ , содержащему в качестве регулятора pH среды  $\text{NaOH}$ , взятый в 1,2-кратном избытке относительно рассчитанного по реакции, при  $\text{pH}=8-10$ ,  $T=60^\circ\text{C}$  (1)

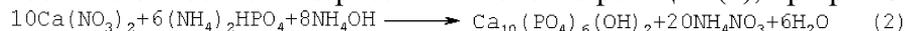


Синтезированный порошок после отделения осадка и сушки представляет собой порошковый композит «наночастицы фосфата кальция/солевая матрица», в котором наночастицы фосфата кальция - это наночастицы гидроксиапатита, а солевая матрица - хлорид натрия. Порошковый композит содержит 80%  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$  и 20%  $\text{NaCl}$ . Хлорид натрия в данном случае представляет собой физическое препятствие для протекания агрегации наночастиц гидроксиапатита. Хранение наночастиц гидроксиапатита в солевой матрице сопутствующего продукта возможно в течение длительного времени при нормальных условиях, без нагревания до температуры плавления солевой матрицы. Извлечение нанопорошка из солевой матрицы проводят промыванием полученного порошка водой. Аналогично были извлечены нанопорошки гидроксиапатита, синтезированные по реакции (1) из растворов других концентраций (Таблица 1). Из таблицы следует, что при указанных условиях извлечения нанопорошка из солевой матрицы размер частиц составляет 20-40 нм. Для получения нанокерамики предпочтительно коллоидное формование из суспензии наночастиц гидроксиапатита, извлеченных из солевой матрицы.

	Условия синтеза		Состав порошкового композита		Средний размер частиц в суспензии, после удаления стабилизирующей солевой матрицы
	[Ca <sup>2+</sup> ]	[PO <sub>4</sub> <sup>3-</sup> ]	наночастицы	матрица	
			Ca <sub>10</sub> (PO <sub>4</sub> ) <sub>6</sub> (OH) <sub>2</sub>	NaCl, %	
1	0,25 М	0,15 М	92	8	20-40 нм
2	0,50 М	0,30 М	80	20	20-40 нм
3	1,00 М	0,60 М	65	35	20-40 нм

### Пример 2

1 л 0,3 М раствора  $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$  приливают к 1 л 0,5 М раствора нитрата кальция  $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$ , содержащему в качестве регулятора pH среды  $\text{NH}_4\text{OH}$ , взятый в 1,2-кратном избытке относительно рассчитанного по реакции (2), при  $\text{pH}=9$ ,  $T=60^\circ\text{C}$ .



Синтезированный порошок после отделения осадка и сушки представляет собой порошковый композит «наночастицы фосфата кальция/солевая матрица», в котором наночастицы фосфата кальция - это наночастицы гидроксиапатита, а солевая матрица - нитрата аммония. Порошковый композит «наночастицы фосфата кальция/солевая матрица» содержит 80%  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$  и 20%  $\text{NH}_4\text{NO}_3$ . Нитрат аммония в данном случае представляет собой физическое препятствие для протекания агрегации наночастиц гидроксиапатита. Хранение наночастиц гидроксиапатита в солевой матрице сопутствующего продукта возможно в течение длительного времени при нормальных условиях, без нагревания до температуры плавления или термического разложения солевой матрицы. Извлечение нанопорошка из солевой матрицы проводят промыванием полученного порошка водой.

Аналогично были извлечены нанопорошки гидроксиапатита, синтезированные по реакции (2) из растворов других концентраций (Таблица 2). Из таблицы следует, что при указанных условиях извлечения нанопорошка из солевой матрицы размер частиц

составляет 20-40 нм. Для получения нанокерамики предпочтительно коллоидное формование из суспензии наночастиц гидроксиапатита, извлеченных из солевой матрицы.

5

Таблица 2

	Условия синтеза		Состав порошкового композита		Средний размер частиц в суспензии, после удаления стабилизирующей солевой матрицы
	[Ca <sup>2+</sup> ]	[PO <sub>4</sub> <sup>3-</sup> ]	наночастицы	матрица	
			Ca <sub>10</sub> (PO <sub>4</sub> ) <sub>6</sub> (OH) <sub>2</sub> , %	NH <sub>4</sub> NO <sub>3</sub> , %	
1	0,25 М	0,15 М	92	8	30-60 нм
2	0,50 М	0,30 М	80	20	30-60 нм
3	1,00 М	0,60 М	65	35	30-60 нм

10

Для извлечения нанопорошка гидроксиапатита из солевой матрицы нитрата аммония возможен также другой способ извлечения, который связан с относительно 15 низкой температурой разложения нитрата аммония, которая лежит в интервале 150-250°C. Для такого способа извлечения нанопорошка гидроксиапатита в солевой матрице нитрата аммония проводят в интервале 300-400°C в течение 3-6 часов. При обработке при температуре ниже 300°C и менее 3 часов не удается полностью 20 освободить порошок от солевой матрицы. При обработке при температуре выше 400°C и дольше 6 часов возможно протекание начальной стадии спекания, ведущей как к уменьшению удельной поверхности, так и к увеличению размера частиц.

Аналогично были извлечены нанопорошки гидроксиапатита, синтезированные по реакции (2) из растворов других концентраций (Таблица 3). Из таблицы следует, что 25 при указанных условиях извлечения нанопорошка из солевой матрицы удельная поверхность порошка составляет 40-60 м<sup>2</sup>/г. Восстановленный порошок гидроксиапатита может быть использован для получения нанокерамики с использованием холодного гидростатического прессования.

30

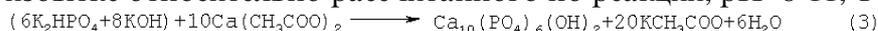
Таблица 3

	Состав порошкового композита		Т обработки, °С	Длительность, час	Удельная поверхность, м <sup>2</sup> /г
	наночастицы	матрица			
	Ca <sub>10</sub> (PO <sub>4</sub> ) <sub>6</sub> (OH) <sub>2</sub> , %	NH <sub>4</sub> NO <sub>3</sub> , %			
1	92	8	300	2	40-60
2	80	20	350	4	40-60
3	65	35	400	6	40-60

35

### Пример 3

1 л 0,5 М раствора ацетата кальция Ca(CH<sub>3</sub>COO)<sub>2</sub> приливают к 1 л 0,3 М раствора 40 K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, содержащему в качестве регулятора pH среды KOH, взятый в 1,2-кратном избытке относительно рассчитанного по реакции, pH=8-11, T=60°C (3)



Синтезированный порошок после отделения осадка и сушки представляет собой 45 порошковый композит «наночастицы фосфата кальция/солевая матрица», в котором наночастицы фосфата кальция - это наночастицы гидроксиапатита, солевая матрица - ацетат калия. Порошковый композит «наночастицы фосфата кальция/солевая матрица» содержит 80% Ca<sub>10</sub>(PO<sub>4</sub>)<sub>6</sub>(OH)<sub>2</sub> и 20% KCH<sub>3</sub>COO. Ацетат калия в данном случае представляет собой физическое препятствие для протекания агрегации 50 наночастиц гидроксиапатита. Хранение наночастиц гидроксиапатита в солевой матрице сопутствующего продукта возможно в течение длительного времени при нормальных условиях, без нагревания до температуры термического разложения солевой матрицы. Извлечение нанопорошка гидроксиапатита из солевой матрицы

проводят промыванием полученного порошка водой.

Аналогично были извлечены нанопорошки гидроксипатита, синтезированные по реакции (3) из растворов других концентраций (Таблица 4). Из таблицы следует, что при указанных условиях извлечения нанопорошка гидроксипатита из солевой матрицы размер частиц составляет 30-50 нм. Для получения нанокерамики предпочтительно коллоидное формование из суспензии наночастиц гидроксипатита, извлеченных из солевой матрицы.

	Условия синтеза		Состав порошкового композита		Средний размер частиц в суспензии, после удаления стабилизирующей солевой матрицы
	[Ca <sup>2+</sup> ]	[PO <sub>4</sub> <sup>3-</sup> ]			
			Ca <sub>10</sub> (PO <sub>4</sub> ) <sub>6</sub> (OH) <sub>2</sub> , %	KCH <sub>3</sub> COO, %	
1	0,25 М	0,15 М	92	8	30-50 нм
2	0,50 М	0,30 М	80	20	30-50 нм
3	1,00 М	0,60 М	65	35	30-50 нм

#### Пример 4

1 л 0,5 М раствора хлорида кальция CaCl<sub>2</sub> приливают к 1 л 0,5 М раствора Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, по реакции pH=4, T=40°C (4)



Синтезированный порошок после отделения осадка и сушки представляет собой порошковый композит «наночастицы фосфата кальция/солевая матрица», в котором наночастицы фосфата кальция - это наночастицы брушита CaHPO<sub>4</sub>·2H<sub>2</sub>O, солевая матрица - хлорида натрия NaCl. Порошковый композит «наночастицы фосфата кальция/солевая матрица» содержит 80% CaHPO<sub>4</sub>·2H<sub>2</sub>O и 20% NaCl. Хлорид натрия в данном случае представляет собой физическое препятствие для протекания агрегации наночастиц монетита. Хранение наночастиц брушита в солевой матрице сопутствующего продукта возможно в течение длительного времени при нормальных условиях, без нагревания до температуры плавления солевой матрицы. Извлечение нанопорошка из солевой матрицы проводят промыванием полученного порошка водой.

Аналогично были извлечены нанопорошки брушита, синтезированные по реакции (4) из растворов других концентраций (Таблица 5). Из таблицы следует, что при указанных условиях извлечения нанопорошка из солевой матрицы размер частиц составляет 40-60 нм. Для получения нанокерамики предпочтительно коллоидное формование из суспензии наночастиц брушита, извлеченных из солевой матрицы.

	Условия синтеза		Состав порошкового композита		Средний размер частиц в суспензии, после удаления стабилизирующей солевой матрицы
	[Ca <sup>2+</sup> ]	[PO <sub>4</sub> <sup>3-</sup> ]	CaHPO <sub>4</sub> ·2H <sub>2</sub> O, %	NaCl, %	
1	0,25М	0,25М	92	8	40-60 нм
2	0,50М	0,50М	80	20	40-60 нм
3	1,00М	1,00М	65	35	40-60 нм

#### Литература

1. Третьяков Ю.Д., Лукашин А.В., Елисеев А.А. Синтез функциональных нанокompозитов на основе твердофазных нанореакторов. // Успехи химии. 2004, Т.73, №9, С.974-998.

2. Matthew J. Dejneka, Christy Powell, Nick Borrelli, Dimitre Ouzounov, Alex Gaeta Transparent Magnetic Glass-Ceramics II J. Am. Ceram. Soc. 2005, Vol.88. №9. P.2435-2441.

3. T.Tsuzuki and P.G. McCormick, Synthesis of ultrafine ceria powder by mechanochemical processing // J. Am. Ceram. Soc. 2001, Vol.84, №7 P.1453-1458.

4. Chong Phui Fah, Junmin Xue, John Wang nanosized Zinc-oxide particle derived from mechanical activation of  $Zn_5(NO_3)_8 \cdot 2H_2O$  in sodium chloride // J. Am. Ceram. Soc. 2002, Vol.85, №1, P.273-275.

5. J.T.Zeng, K.W.Kwok, W.K.Tam, H.Y.Tian, X.P.Jiang, and H.L.W.Chan, Plate-like  $Na_{0.5}Bi_{0.5}TiO_3$  template synthesized by topochemical method // J. Am. Ceram. Soc. 2006, Vol.89, №12, P.3850-3853.

10 6. T.Tsuzuki, W.T.A.Harrison, P.G.McCormick. Synthesis of ultrafine gadolinium oxide powder by mechanochemical processing // J. Alloys and compounds, 1998, Vol.281, P.146-151.

#### Формула изобретения

15 Способ получения порошкового композита - наночастицы фосфата кальция/солевая матрица - взаимодействием компонентов, первый из которых содержит катион металла, а второй - содержит анион, отличающийся тем, что в качестве первого компонента используют растворимую в воде соль кальция с концентрацией 0,25-1,00 М для  $[Ca^{2+}]$ , а в качестве второго компонента растворимый

20 ортофосфат с концентрацией 0,15-1,00 М для  $[(PO_4)^{3-}]$ , при этом образуются наночастицы нерастворимого в воде фосфата кальция, а солевая матрица формируется из растворимого сопутствующего продукта, содержание наночастиц фосфатов кальция в порошковом композите составляет 65-82 мас. %.

25

30

35

40

45

50