



ZAVOD ZA
INTELEKTUALNU SVOJINU
B E O G R A D

(21) Broj prijave:	P-2011/0072
(22) Datum podnošenja prijave:	09.02.2011.
(43) Datum objavljivanja prijave:	31.08.2012.
(45) Datum objavljivanja patenta:	30.06.2016.
(30) Međunarodno pravo prvenstva:	
(61) Dopunski patent uz osnovni patent broj:	
(62) Izdvojen patent iz prвobitne prijave broj:	

(51) Int. Cl.
C 01 B 25/32 (2006.01) **A 61 L 27/12** (2006.01)
A 61 L 27/32 (2006.01) **C 07 B 35/447** (2006.01)
C 07 B 35/64 (2006.01)

(54) Naziv: **POSTUPAK DOBIJANJA BIOKERAMIČKIH MATERIJALA VISOKE GUSTINE NA BAZI KALCIJUM FOSFATA**

(73) Nositac patenta:
**INSTITUT TEHNIČKIH NAUKA SRPSKE AKADEMIJE NAUKA I UMETNOSTI,
Knez Mihailova 35/IV, 11000 Beograd, RS**

(72) Pronalazači:
USKOKOVIĆ, Dragan, prof. dr;
LUKIĆ, Miodrag;
MARKOVIĆ, Smilja, dr;
VESELINOVIĆ, Ljiljana, mr;
STOJANOVIĆ, Zoran, mr

(74) Zastupnik:

(51) Int. Cl.
C 01 B 25/32 (2006.01) **A 61 L 27/12** (2006.01)
A 61 L 27/32 (2006.01) **C 07 B 35/447** (2006.01)
C 07 B 35/64 (2006.01)

(57) Apstrakt:

U ovom patentu opisan je način dobijanja biokeramičkih materijala visoke gustine na bazi kalcijum fosfata. Kontrolisanim postupkom sinteze, hidrotermalnim procesiranjem na 200°C, sintetisan je nanoprah hidroksiapatita, koji je kasnije procesiran postupcima konvencionalnog i dvostepenog sinterovanja. Pri različitim uslovima sinterovanja dobijeni su biokeramički materijali visoke gustine pogodni za rekonstrukciju koštanog tkiva. Hemijski sastav dobijenih materijala obuhvata uzorke od čistog hidroksiapatita sa prosečnom veličinom zrna od nanometerskog do mikrometerskog nivoa. Postupkom dvostepenog sinterovanja, pri uslovima temperature prvog koraka 900°C, sa zadržavanjem od 5 min i

temperature drugog koraka 850°C, sa zadržavanjem 20 h, dobijen je čist hidroksiapatit koji ima teorijsku gustinu, usku raspodelu veličina zrna sa prosečnom vrednošću od 75 nm. Takav materijal je konkurentan trenutno postojećim materijalima dobijenim metodama sinterovanja u prisustvu spoljašnjih polja koje podrazumevaju upotrebu značajno skuplje i složenije opreme.

OBLAST TEHNIKE NA KOJU SE ODNOŠI PRONALAZAK

Pronalazak spada u oblast hemijske tehnologije. Pronalazak se odnosi na postupak dobijanja keramičkih materijala visoke gustine na bazi kalcijum fosfata paralelnom optimizacijom metoda sinteze i procesa sinterovanja u cilju dobijanja nanostrukturne keramike. Kalcijum fosfatni keramički materijali velike gustine imaju široku primenu u savremenoj medicini (kao biokeramički implanti u ortopediji i stomatologiji), tehnologiji i industriji (mete za spaterovanje sa kojih se skidaju atomski slojevi kalcijum fosfata i nanose na druge osnove – supstrate, nosači za katalizatore i dr.).

TEHNIČKI PROBLEM

Tehnički problem se odnosi na obezbeđivanje takvog postupka u kome se, pouzeći od široko dostupnih hemijskih supstanci i koristeći što jednostavnije uslove procesiranja, dobijaju biokeramički materijali velike gustine nakon procesa sinterovanja sa kontrolisanim hemijskim sastavom i mikrostrukturnim karakteristikama. Takav postupak podrazumeva sintezu nanopraha hidroksiapatita sa česticama manjim od 100 nm i uniformnom raspodelom njihove veličine, i obezbeđivanje takvih uslova sinterovanja pri kojima će se kreirati teorijski gust materijal sa željenom veličinom zrna. Polazni nanoprah se može sintetisati postupcima hemijske precipitacije ili hidrotermalnog tretmana precipitata na 200 °C, i daljim procesiranjem metodama konvencionalnog ili dvostepenog sinterovanja. Tim postupkom dobijaju se sinterovani keramički materijali velike gustine na bazi kalcijum fosfata sa prosečnom veličinom zrna od 75 nm do 1,5 µm.

STANJE TEHNIKE

Za rekonstrukciju defekata u ortopediji i stomatologiji nastalih usled povreda, bolesti ili drugih vrsta trauma koriste se različiti tipovi materijala, koji se prvenstveno mogu podeliti na prirodne i sintetičke. Od prirodnih materijala u upotrebi su autograftovi, ili delovi tkiva uzeti sa iste osobe, i alograftovi, koji se uzimaju sa kadavera. Svaki od ovih načina ima sopstvene nedostatke. Tako u slučaju autograftova može doći do komplikacija usled zarastanja rana, neophodnosti više operacionih zahvata, ili nepostojanja adekvatne zamene za postojeći defekt. Problem kod alograftova je često povezan sa imunološkim odgovorom i rizikom od prenosa oboljenja (HIV, hepatitis, itd). Zbog ograničene dostupnosti prirodnih materijala, potreba za sintetičkim implantima postaje sve veća. Od sintetičkih materijala u upotrebi su metali, keramike, polimerni

materijali ili kompoziti ovih materijala. Svaki od njih ima svoje prednosti u određenoj oblasti primene, u zavisnosti od onoga sto se želi postići. Keramički materijali koji su u upotrebi u ortopediji i stomatologiji se mogu podeliti na bioinertne, kao što su npr. aluminijum oksid (Al_2O_3), cirkonijum oksid (ZrO_2), i bioaktivne u koje spadaju jedinjenja na bazi kalcijum fosfata i bioaktivna stakla na bazi mešanih oksida. Bioinertni materijali se hemijski ne vezuju za okolno tkivo, već se oko njih stvara fibrozni omotač. Problem u ovom slučaju predstavlja ponašanje implantiranog materijala pri opterećenju budući da zbog nepostojanja čvrste veze sa tkivom može doći do pomeranja implanta. Za razliku od bioinertne, bioaktivna keramika se hemijski vezuje za okružujuću sredinu stvarajući tako jake veze implantiranog materijala i prirodnog tkiva. Imajući u vidu hemijski sastav mineralnog dela kostiju, gde više od 70 mas. % čine jedinjenja na bazi kalcijum fosfata, prvenstveno hidroksiapatita ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$, HAp) i trikalcijum fosfata ($\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$, TCP), sa različitim jonima inkorporiranim u kristalnu rešetku, javila se ideja korišćenja ovih materijala kao implanata [S. M. Best, A. E. Porter, E. S. Thian i J. Huang, Bioceramics: Past, present and future, Jouran of the European Ceramic Society, 28, 2008, 1319-1327]. Postoji veliki broj jedinjenja na bazi kalcijum fosfata, različitog hemijskog sastava i kristalne strukture, ali najznačajniji za oblast biomaterijala su hidroksiapatit i β -trikalcijum fosfat (β -TCP). Hidroksiapatit se slabo resorbuje u biološkom okruženju i predstavlja najstabilniju kristalnu kalcijum fosfatnu fazu. Molski odnos Ca i P u stehiometrijskom hidroksiapatitu je 1,67 i svako odstupanje od ovog odnosa značajno utiče na ponašanje materijala tokom njegovog termičkog procesiranja ukoliko je ono potrebno pre implantacije, vodeći ka formiranju drugih neželjenih faza. Za razliku od hidroksiapatita, β -trikalcijum fosfat pokazuje bioresorbibilnost koja je poželjna s obzirom da se na taj način oslobađa prostor za prirodnu kost koja će se razviti na mestu prvobitno ugrađenog implanta, prolazeći pritom kroz stadijum formiranja biološkog nanokristalnog hidroksiapatita [M. A. Bufler, Bone substitute material, WO 2010/149296 A1]. Molski odnos Ca i P u β -trikalcijum fosfatu je 1,50. Bioaktivnost hidroksiapatita i bioresorbibilnost β -trikalcijum fosfata se mogu kombinovati kroz proizvodnju jedinstvenog materijala koji će u sebi sadržati faze HAp i β -TCP u željenom odnosu, bilo to u formi kompozitnog ili funkcionalno gradijentnog materijala [M. Okano, H. Izui, Y. Fukase i Y. Tokuhashi, Layered gradient material for biological use and method for producing the same, US20100168868A1]. U zavisnosti od toga za koju se namenu implanti proizvode tj. koju funkciju treba da obave, kreiraju se materijali sa različitim odnosom navedenih faza, HAp/ β -TCP. Veća količina β -TCP faze usloviće veću brzinu bioresorpcije implantiranog materijala [G. Daculsi, R. Z. Legeros, E. Nerry, K. Lynch, B. Kerebel, Transformation of biphasic calcium phosphate ceramics in vivo: ultrastructural and physicochemical characterization, Journal of Biomedical Materials Research 23, 1989, 883–894]. Sa druge strane, veći udeo HAp faze

usloviće bolje mehaničke karakteristike [S. Raynaud, E. Champion, J. P. Lafon i D. Berranche-Assollant, Calcium phosphate apatites with variable Ca/P ratio: Mechanical properties and degradation in solution of hot pressed ceramics, *Biomaterials*, 23, 2002, 1081-1089]. Pored navedenih tipova jedinjenja na bazi kalcijum fosfata postoje i drugi kao što su α -trikalcijum fosfat, koji je viskotemperaturski oblik trikalcijum fosfata, kao i γ -trikalcijum fosfat, za čije formiranje je pored visoke temperature potreban i visok pritisak. Do danas su razvijeni različiti načini sinteze hidroksiapatita, kao što su: hemijska precipitacija, sol-gel postupak, reakcija u čvrstom stanju, hidrotermalna sinteza, itd. U najvećem broju navedenih slučajeva moguće je dobijanje nanočestičnih sistema. Metode hemijske precipitacije i hidrotermalnog procesiranja su ipak najčešće korišćene zbog mogućnosti dobijanja nanoprahova sa uniformnom raspodelom veličine čestica, velikim prinosom, kao i zbog svoje jednostavnosti i relativno niske cene. Prednost upotrebe biokeramičkih materijala na bazi kalcijum fosftata je njihova hemijska sličnost sa prirodnim mineralnim delom koštanog tkiva i stoga odlična biokompatibilnost i bioaktivnost. Nedostatak ovih materijala su nedovoljno dobre mehaničke osobine, kao što je npr. lomna žilavost, usled jakih i vrlo usmerenih hemijskih veza u keramici, pa je njihova upotreba ograničena na zamenu onih delova prirodne kosti koji ne trpe velika opterećenja. Takođe, ovi materijali se intenzivno koriste i kao prevlake na metalnim ili drugim keramičkim materijalima koji imaju dovoljno dobre mehaničke osobine, ali se njihova biokompatibilnost i bioaktivnost nadoknađuje kalcijum fosfatnim prevlakama [A. El-Ghannam, Ceramic coatings and applications thereof, WO 2010/148174 A2]. U zavisnosti od vrste defekta koji treba rekonstruisati i onoga što se očekuje od implantiranog materijala postoji više načina dizajniranja mikrostrukture biokeramičkih implantata na bazi kalcijum fosfata. Procesom sinterovanja moguće je proizvesti kako materijale velike gustine, tako i one sa kontrolisanom poroznošću. Teorijska gustina hidroksiapatita je $3,16 \text{ gcm}^{-3}$, a β -trikalcijum fosfata $3,08 \text{ gcm}^{-3}$. Gusti implantni materijali su obećavajući u pogledu obezbeđivanja mehaničkih osobina koje će odgovarati prirodnoj kosti. Oni se dobijaju različitim metodama sinterovanja. Međutim, čak ni postizanje potpuno gustih materijala sa teorijskim gustinama ne znači da će takvi materijali imati neophodne mehaničke karakteristike, kao što su tvrdoća, lomna žilavost i druge. Jedan od načina poboljšanja mehaničkih karakteristika je pravljenje kompozitnih materijala ili ugrađivanje drugih jona u kristalnu rešetku hidroksiapatita [J. C. Knowles, G. W. Hestings i J. D. de Silva Santos, Sintered hydroxyapatite compositons and methods for the preparation thereof, WO 00/68164]. Međutim, upotreba bilo kakvih aditiva može biti štetna sa strane biokompatibilnosti, tako da se intenzivno radi na poboljšavanju mehaničkih osobina čistog materijala hidroksiapatita. Pokazano je da se poboljšanje mehaničkih osobina može postići kontrolisanjem mikrostrukture (gustine i srednje veličine zrna) u toku procesa sinterovanja. Za poboljšanje mehaničkih osobina potrebno

je da se dobije potpuno gust materijal sa veličinom zrna ispod 100 nm i uniformnom raspodelom veličina zrna [J. Wang i L. L. Shaw, Grain-size dependence of the hardness of submicrometer and nanometer hydroxyapatite, *Journal of the American Ceramic Society*, 93, 3, 2010, 601–604]. Pored boljih mehaničkih osobina, pokazano je da nanostruktturni keramički materijali pokazuju i bolje ponašanje u biološkom okruženju [T. J. Webster, R. W. Siegel i R. Bizios, *Nanostructured ceramics and composite materials for orthopeadic-dental implants*, 2001, US 6272347 B1]. Međutim, kreiranje materijala velike gustine i prosečne veličine zrna ispod 100 nm je teško ostvariti trenutno postojećim metodama sinterovanja bez upotrebe pritiska i prisustva spoljašnjih polja (mikrotalasnog, električnog, mehaničkog). Kod metode konvencionalnog sinterovanja bez upotrebe pritiska u završnoj fazi dolazi do ubrzanog rasta zrna tako da nije moguće kontrolisati razvoj mikrostrukture, a dobijena prosečna veličina zrna nije na nanostruktturnom nivou. Za prevazilaženje ovog problema koriste se druge, sofisticirane, metode sinterovanja, kao što su toplo izostatsko presovanje (hot isostatic pressing–HIP), mikrotalasno sinterovanje (microwave sintering–MS) i sinterovanje u električnom luku (spark plasma sintering–SPS). Metodom toplog izostatskog presovanja dobijena je nanostruktura keramika sa veličinom zrna od 81 nm [J. Wang i L. L. Shaw, *Transparent nanocrystalline hydroxyapatite by pressure-assisted sintering*, *Scripta Materialia*, 63, 2010, 593-596]. Najmanja prosečna veličina zrna dobijena mikrotalasnim sinterovanjem je 168 nm, sa takođe poboljšanim mehaničkim karakteristikama [S. Bose, S. Dasgupta, S. Tarafder i A. Bandyopadhyay, *Microwave-processed nanocrystalline hydroxyapatite: Simultaneous enhancement of mechanical and biological properties*, *Acta Biomaterialia*, 6, 2010, 3782-3790]. Sinterovanjem u električnom luku dobijen je prozirni gusti hidroksiapatit sa veličinom zrna ispod 100 nm [A. A. Chaudhry, H. Yan, K. Gong, F. Inam, G. Viola, M. J. Reece, J. B. M. Goodall, I. ur Rehman, F. K. McNeil-Watson, J. C. W. Corbett, J. C. Knowles i J. A. Darr, *High-strength nanograined and translucent hydroxyapatite monoliths via continuous hydrothermal synthesis and optimized spark plasma sintering*, *Acta Biomaterialia*, 7, 2011, 791-799]. Najveće ograničenje primene ovih metoda sinterovanja na industrijskom nivou je veoma skupa oprema i nemogućnost procesiranja uzorka složenog oblika, tako da postoje problemi kada se radi o uzorcima specifičnog oblika i većih dimenzija. Stoga je potrebno razviti metodu koja nema ta ograničenja, a daje zadovoljavajuće rezultate. Do danas su korišćeni različiti postupci optimizacije metode sinterovanja. Palmour je predložio metod sinterovanja sa kontrolisanom brzinom, gde se menjanje brzine zagrevanja koristi da bi se obezbedila konstantnost brzine skupljanja [H. Palmour III, *Rate controlled sintering for ceramics and selected powder metals*, str. 337-357, u “*Science of Sintering: New Directions for Materials Processing and Microstructural Control*”, Eds. D.P. Uskoković, H. Palmour III and R.M. Spriggs, Plenum Press, New York and London 1989], pri čemu je postupak stepenastog

sinterovanja postigao najbolje rezultate. Chen i Wang su razvili metodu dvostepenog sinterovanja (two-step sintering-TSS) kojom je moguće dobiti teorijski gustu keramiku sa veličinom zrna ispod 100 nm [Chen I.-W. i Wang X.-H., Sintering dense nanocrystalline ceramics without final-stage grain growth, *Nature*, 404, 2000, 168–171]. Metoda dvostepenog sinterovanja je do sada primenjena na različite keramičke materijale, oksidne i neoksidne, pri čemu su dobijeni različiti rezultati (mikrostruktura, tj. gustina i srednja veličina zrna). Postupak dvostepenog sinterovanja podrazumeva da se uzorak prvo zagreva na višu temperaturu, T_1 , na kojoj se zadržava kraće vreme, t_1 , brzo se hlađe do niže temperature, T_2 , na kojoj se izotermски sinteruje u toku vremena t_2 . Nakon prvog koraka potrebno je dostići kritičnu gustinu na kojoj su pore termodinamički nestabilne i počinju da se skupljaju. Suština metode je da se spuštanjem temperature sinterovanja na T_2 onemogućava pokretljivost granice zrna koja je odgovorna za rast zrna u krajnjoj fazi sinterovanja, dok se difuzija duž granice zrna odvija nesmetano što dovodi do formiranja materijala velike gustine sa zaustavljenim rastom zrna na onom nivou na kome je to bilo pre dostizanja završne faze sinterovanja. To je moguće jer je energija aktivacije za pokretljivost granice zrna veća od energije aktivacije za difuziju duž granice zrna, te se stoga drugi proces može dešavati na nižoj temperaturi T_2 . Kritična gustina koja se treba postići nakon prvog stepena sinterovanja je karakteristika kako samog sistema, tako i osobina sintetisanog praha, u smislu morfologije, veličine čestica i raspodele veličina čestica. Temperatura T_1 treba da bude onoliko visoka koliko je potrebno da se dostigne kritična gustina sa kratkim zadržavanjem, dok T_2 mora biti dovoljna da obezbedi difuziju materije duž granice zrna, što je najčešći mehanizam sinterovanja nanoprahova s obzirom da kod njih postoji veliki zapreminski ideo granica zrna. Ovom metodom je do sada dobijen gusti hidroksiapatit sa veličinom zrna od 190 nm i dobrim mehaničkim karakteristikama [M. Mazaheri, M. Haghighezadeh, A. M. Zahedi, S. K. Sadrnezhaad, Effect of novel sintering process on mechanical properties hydroxyapatite ceramics, *Journal of Alloys and Compounds*, 471, 2009, 80–84]. Međutim, preduslov za dobijanje nanostruktturne keramike je upotreba nanoprahova sa što manjim česticama, uskom raspodelom veličina, dobrom kristaliničnošću, odgovarajućom stehiometrijom, čija idealna kombinacija dovodi do dobre sinterabilnosti. Stoga je potrebno metodom sinteze kreirati željene osobine dobijenih nanoprahova, a izborom najboljih uslova sinterovanja omogućiti proizvodnju materijala željenih karakteristika.

IZLAGANJE SUŠTINE PRONALASKA

Suština pronalaska se odnosi na postupak paralelne optimizacije uslova sinteze i parametara procesa sinterovanja u cilju dobijanja nanostruktturne keramike na bazi kalcijum fosfata sa različitim hemijskim sastavom i prosečnom veličinom zrna od 75 nm do nekoliko μm .

KRATAK OPIS SLIKA I NACRTA

Slika 1 prikazuje rendgenski difraktogram praha HAp-a sa indeksiranim refleksijama

Slika 2 prikazuje raspodelu veličina čestica za prah HAp-a

Slika 3 prikazuje mikrostrukturu teorijski guste biokeramike HAp-a dobijene postupkom dvostepenog sinterovanja pod uslovima $T_1=900\text{ }^{\circ}\text{C}$, $t_1=5\text{ min}$, $T_2=850\text{ }^{\circ}\text{C}$, $t_2=20\text{ h}$

Slika 4 prikazuje histogram raspodele veličine zrna teorijski guste biokeramike HAp-a dobijene postupkom dvostepenog sinterovanja pod uslovima $T_1=900\text{ }^{\circ}\text{C}$, $t_1=5\text{ min}$, $T_2=850\text{ }^{\circ}\text{C}$, $t_2=20\text{ h}$

Slika 5 prikazuje rendgenski difraktogram sinterovanog uzorka HAp-a, sinterovanog dvostepenim sinterovanjem pod uslovima $T_1=900\text{ }^{\circ}\text{C}$, $t_1=5\text{ min}$, $T_2=850\text{ }^{\circ}\text{C}$, $t_2=20\text{ h}$

DETALJAN OPIS PRONALASKA

U okviru ovog pronalaska detaljno su opisani način sinteze nanopraha HAp-a postupkom hidrotermalnog tretmana precipitata na $200\text{ }^{\circ}\text{C}$ i optimizacija procesa sinterovanja u cilju dobijanja teorijski guste biokeramike sa prosečnom veličinom zrna manjom od 100 nm. Kao izvor jona kalcijuma korišćene su različite soli kalcijuma, a kao izvor fosfatnih jona korišćeni su ortofosforna kiselina i soli fosfata. Kao agens za podešavanje pH vrednosti upotrebljen je amonijum hidroksid. Po završetku ukapavanja dobijena suspenzija je zagrevana do ključanja. Potom je suspenzija ostavljena u matičnom rastvoru, (tzv. starenje) ispirana destilovanom vodom do pH neutralne vrednosti i filtrirana preko filter papira kroz Bihnerov levak. Precipitat je sušen na temperaturi od 60 do $80\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Postupkom hidrotermalnog procesiranja na $200\text{ }^{\circ}\text{C}$ sintetisan je HAp sa unetim odnosom Ca i P od 1,67. Rastvor kalcijumovih jona ukapavan je u rastvor fosfatnih jona koji se nalazi pod konstantnim efektivnim mešanjem na temperaturi od $50\text{ }^{\circ}\text{C}$. Nakon završetka ukapavanja, dobijeni precipitat sa matičnim rastvorom visoke baznosti je prenet u hidrotermalni reaktor i zagrevan do $200\text{ }^{\circ}\text{C}$. Po dostizanju navedene temperature, reaktor je izvađen iz ležista grejača i prirodno se hladio do sobne temperature. Dobijena suspenzija je ispirana destilovanom vodom do neutralne pH vrednosti da bi se uklonili zaostali tragovi nitratnih i amonijačnih jona koji mogu ometati proces sinterovanja. Isprana suspenzija je filtrirana preko filter papira i sušena na temperaturi od 60 do $80\text{ }^{\circ}\text{C}$. Dobijeni prah je usitnjavan u avanu i kompaktiran metodom uniaksijalnog presovanja u ispresake dijametra 6 mm i visine 2 mm. Pritisak kompaktiranja je variran od 50 do 400 MPa. Sinterovanje je urađeno u cevnoj peći u atmosferi vazduha, postupcima konvencionalnog i dvostepenog sinterovanja u intervalu temperatura od 800 do 1400 $^{\circ}\text{C}$ u trajanju od 5 min do 20 h. Brzina zagrevanja je varirana od 2 do $10\text{ }^{\circ}\text{C}/\text{min}$. Uslovi

dvostepenog sinterovanja birani su na osnovu rezultata konvencionalnog sinterovanja sa zadržavanjem od 5 min u širokom opsegu temperatura.

Metodom difrakcije rendgenskih zraka na prahu ispitivan je fazni sastav sintetisanog praha i sinterovanih biokeramičkih materijala i utvrđeno je da se dobijeni prah sastoji od čiste faze hidroksiapatita, a takođe i u slučaju sinterovane keramike.

Prosečna veličina čestica i njihova raspodela su mereni metodom rasejanja svetlosti.

Gustine početnih ispresača i sinterovane keramike određene su geometrijskom metodom.

Prosečna veličina zrna sinterovane keramike je određena na osnovu SEM mikrografija pomoću softverskog paketa SemaFore (JEOL, 4.01 demo verzija); merene su najduže dijagonale zrna na uzorku od preko 250 zrna i izračunata je njihova srednja vrednost.

Primer 1

Teorijski gust sinterovani hidroksiapatit sa prosečnom veličinom zrna na nanometarskom nivou se dobija kroz kontrolisani postupak sinteze nanopraha hidroksiapatita velike kristalniničnosti postupkom hidrotermalnog tretmana precipitata na 200 °C i njegovim procesiranjem postupkom dvostepenog sinterovanja. Rastvor kalcijumovih jona se pravi tako što se 52,47 g kalcijum nitrata tetrahidrata rastvoriti u 200 ml destilovane vode, potom se pH vrednost podešavi na 11 dodatkom 30 ml 25 % NH₄OH i doda se destilovana voda do ukupne zapreme od 400 ml. Tako dobijeni rastvor se profiltrira kroz filter papir. Rastvor fosfatnih jona se pravi tako što se 9,028 ml 85 % ortofosforne kiseline rastvoriti u 150 ml destilovane vode. pH vrednost rastvora se podešava na 11 dodatkom 20 ml 25 % NH₄OH, a potom se destilovana voda doda do ukupne zapreme od 400 ml. U ovaj rastvor se dodaje još 100 ml 25 % NH₄OH. Molski odnos Ca i P je kao u stehiometrijskom hidroksiapatitu 1,67. Rastvor fosfatnih jona se zagreva na 50 °C i efektivno se meša na magnetnoj mešalici dok mu se temperatura održava konstantnom. Rastvor kalcijumovih jona se ukapava kroz levak za odvajanje u rastvor fosfatnih jona. Nakon završetka ukapavanja dobijena supenzija se prenosi u hidrotermalni reaktor i zagreva na 200 °C. Po dostizanju te temperature hidrotermalni reaktor se vadi iz ležišta grejača i ostavlja da se prirodno ohladi do sobne temperature. Dobijena suspenzija se ostavlja da se razdvoje precipitat i matični bistri rastvor, koji se potom dekantuje, a talog se više puta ispira destilovanom vodom do pH neutralne vrednosti da se odstrane zaostali nitratni i amonijačni joni. Potom se precipitat filtrira preko filter papira kroz Bihnerov levak i suši se u sušnici na temperaturi od 60 do 80 °C. Pripremljeni prah je analiziran metodom difrakcije rendgenskog zračenja i pokazano je da se radi o čistom hidroksiapatitu, (Slika 1). Na osnovu Debaj-Šererove formule primenjene na refleksiju (002) izračunata je srednja veličina kristalita od 17,0 nm. Metodom rasejanja svetlosti utvrđeno je da je

raspodela veličine čestica je vrlo uska (Slika 2.) sa srednjom veličinom čestica od 65 nm. Tako dobijeni prah se uniaksijalno presuje u čeličnom kalupu dijametra 6 mm pritiskom od 400 MPa u cilindrične kompakte koji imaju relativnu gustinu 58,0 % teorijske gustine. Formiranje sinterovanih keramičkih materijala se vrši postupkom dvostepenog sinterovanja u atmosferi vazduha brzinom zagrevanja 2 °C/min pri uslovima $T_1=900$ °C, $t_1=5$ min, $T_2=850$ °C, $t_2=20$ h. Dobijeni sinterovani materijal ima teorijsku gustinu i sastoji se od čistog hidroksiapatita bez primesa druge faze (Slika 5.). Mikrostruktura ovako dobijene keramike je vrlo uniformna (Slika 3), sa prosečnom veličinom zrna od 75 nm.

Primer 2

Teorijski gust sinterovani hidroksiapatit sa prosečnom veličinom zrna na submikrometarskom nivou dobija se kao u primeru 1, pri čemu se formiranje sinterovanih keramičkih materijala vrši postupkom dvostepenog sinterovanja u atmosferi vazduha brzinom zagrevanja 10 °C/min pri uslovima $T_1=1150$ °C, $t_1=5$ min, $T_2=1050$ °C, $t_2=20$ h. Dobijeni sinterovani materijal ima teorijsku gustinu i sastoji se od čistog hidroksiapatita bez primesa druge faze. Mikrostruktura ovako dobijene keramike pokazuje bimodalnu raspodelu veličine zrna, sa manjim brojem zrna reda veličine mikrometra. Prosečna veličina zrna je 400 nm.

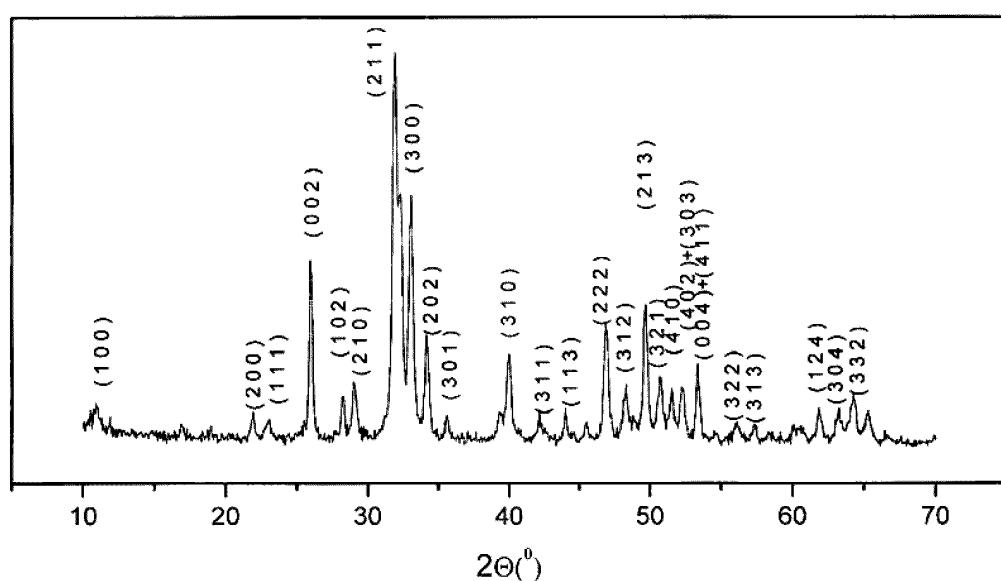
Primer 3

Sinterovani hidroksiapatit koji ima relativnu gustinu 95 % teorijske gustine, sa prosečnom veličinom zrna na submikrometarskom nivou dobija se kao u primeru 1, pri čemu se formiranje sinterovanih keramičkih materijala vrši konvencionalnim postupkom u atmosferi vazduha brzinom zagrevanja 10 °C/min pri uslovima $T=950$ °C u trajanju od 2 h. Dobijeni sinterovani materijal sastoji se od čistog hidroksiapatita bez primesa druge faze. Mikrostruktura ovako dobijene keramike pokazuje izvesnu zaostalu poroznost na granicama zrna, koja ne prelazi 5 %, sa prosečnom veličinom zrna manjom od 500 nm.

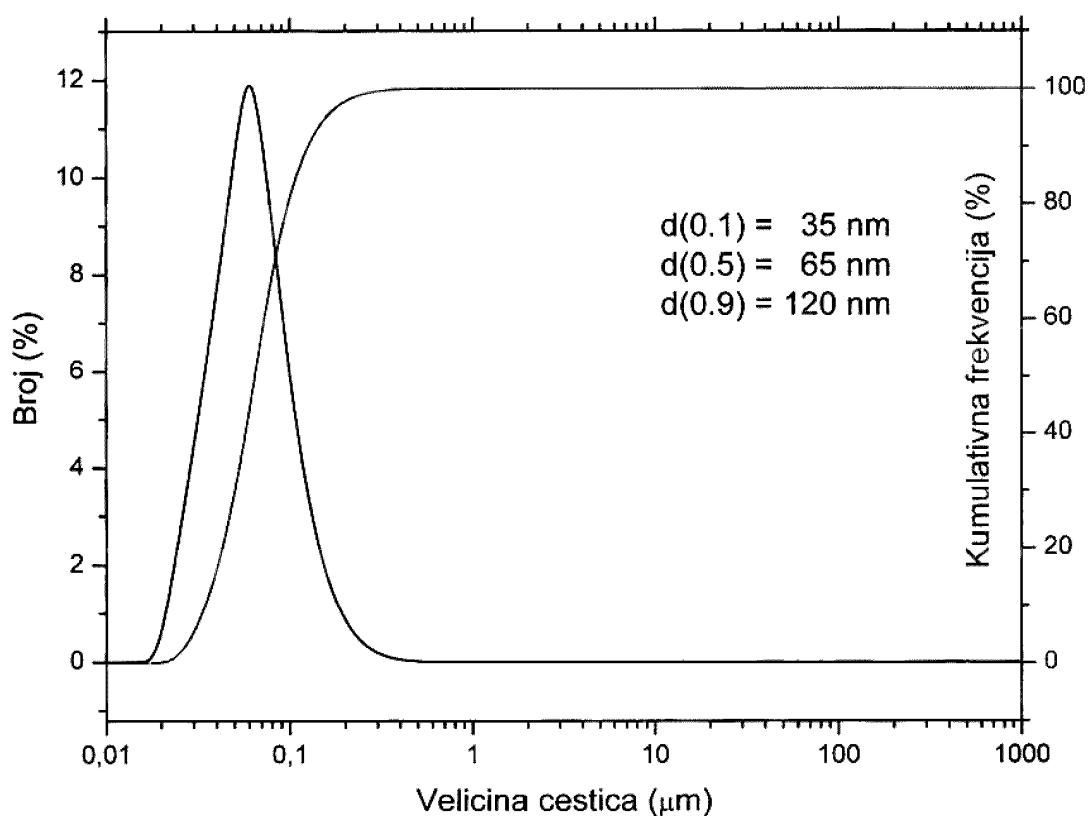
PATENTNI ZAHTEVI

1. Postupak dobijanja teorijski gustog sinterovanog hidroksiapatita sa veličinom zrna na nanometarskom nivou, tako što se nanoprah hidrokisapatita sintetiše postupkom hidrotermalnog procesiranja precipitata na 200 °C, tako što se ukapavanjem visokobaznog rastvora kalcijumovih jona u visokobazni rastvor fosfatnih jona, pri molskom odnosu Ca i P od 1,67, formira precipitat koji se unosi u hidroermalni reaktor, zagreva na 200 °C, a potom hlađi do sobne temperature, ispira do pH neutralne vrednosti, filtrira i suši na temperaturi od 80 °C, a potom uniaksijalno presuje sa 400 MPa u tablete relativne gustine 58,0 % teorijske gustine i sinteruje postupkom dvostepenog sinterovanja, **naznačen time**, što se dvostepeno sinterovanje odvija brzinom zagrevanja 2 °C/min, gde je temperatura prvog koraka 900 °C, sa zadržavanjem od 5 min i temperaturom drugog koraka od 850 °C sa zadržavanjem 20 h, pri čemu je dobijen materijal sa prosečnom veličinom zrna od 75 nm.

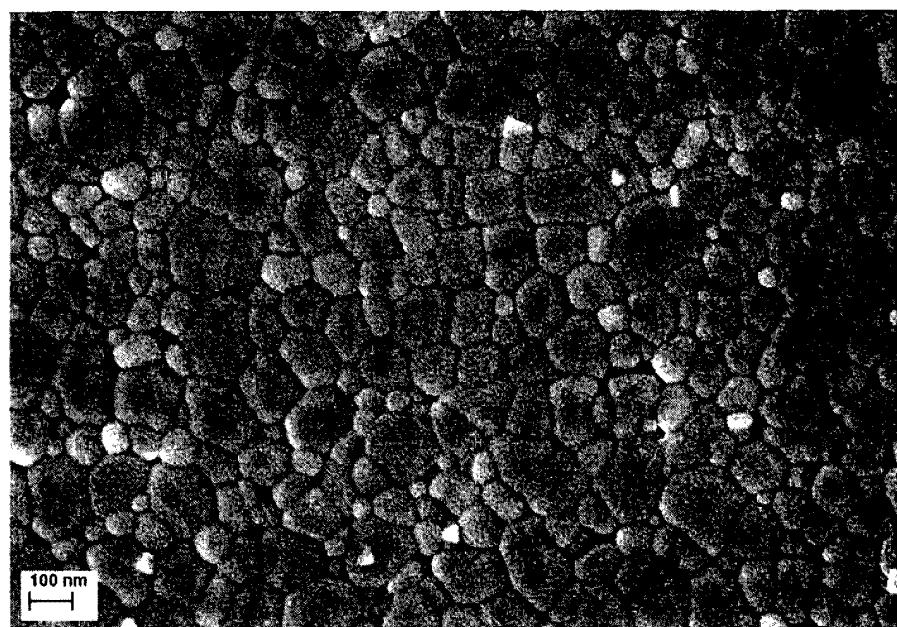
Slika 1



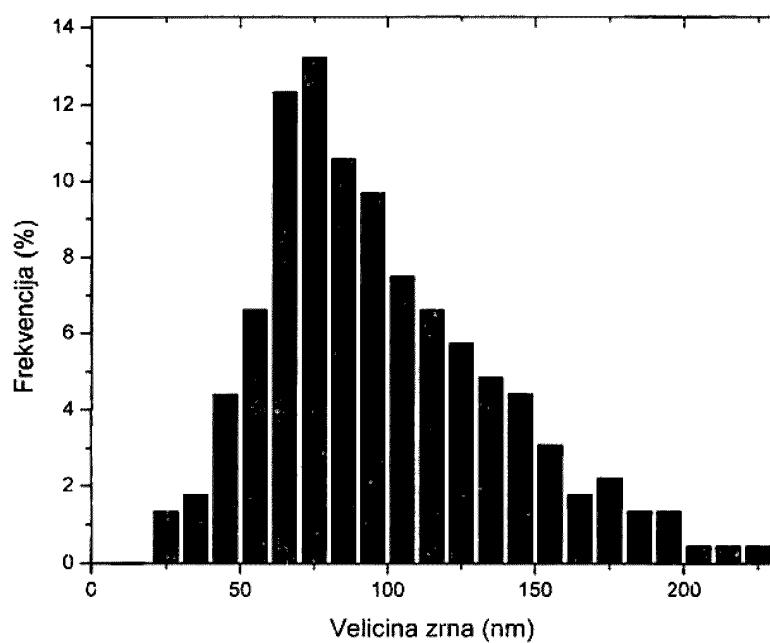
Slika 2



Slika 3



Slika 4



Slika 5

