



(51) МПК
C01B 25/32 (2006.01)
B82B 3/00 (2006.01)
B82Y 30/00 (2011.01)
C01F 11/18 (2006.01)
A61L 27/12 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

A61L 27/12 (2020.08); *C01B 25/32* (2020.08); *C01F 11/18* (2020.08); *B82B 3/00* (2020.08); *B82Y 30/00* (2020.08)

(21)(22) Заявка: 2020114700, 24.04.2020

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
24.04.2020

Дата регистрации:
11.11.2020

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 24.04.2020

(45) Опубликовано: 11.11.2020 Бюл. № 32

Адрес для переписки:

308015, Белгородская обл., г. Белгород, ул.
 Победы, 85, НИУ "БелГУ" ОИС Токтаревой
 Т.М.

(72) Автор(ы):

Трубицын Михаил Александрович (RU),
 Хоанг Вьет Хунг (VN),
 Фурда Любовь Владимировна (RU)

(73) Патентообладатель(и):

федеральное государственное автономное
 образовательное учреждение высшего
 образования "Белгородский государственный
 национальный исследовательский
 университет" (НИУ "БелГУ") (RU)

(56) Список документов, цитированных в отчете
 о поиске: RU 2588525 C1, 27.06.2016. RU
 2500840 C1, 10.12.2013. WO 1999032400 A1,
 01.07.1999. FRANK-KAMENETSKAYA O.,
 KOL'TSOV A. ION SUBSTITUTIONS AND
 NON-STOICHIOMETRY OF CARBONATED
 APATITE-(CAOH) SYNTHESIZED BY
 PRECIPITATION AND HYDROTHERMAL
 METHODS // J. OF MOLECULAR
 STRUCTURE. 2011. VOL. 9. P. 9-18.

(54) Способ получения наноразмерного гидроксиапатита

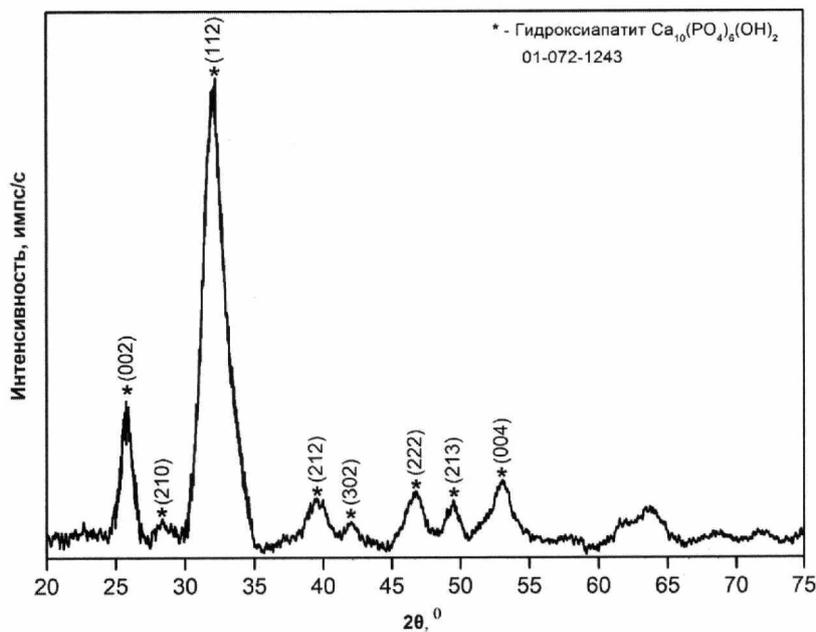
(57) Реферат:

Предложен способ получения однофазного наноразмерного биомиметического гидроксиапатита, допированного силикат- и карбонат-анионами формулы $Ca_{10-d}(HPO_4)_x(PO_4)_{6-x-y-z}(CO_3)_y(SiO_4)_z(OH)_{2+x+y-z-2d} \cdot nH_2O$, где d - степень дефицитности Ca^{2+} ; y - коэффициент или степень замещения фосфат ионов карбонат-анионами, z - коэффициент или степень замещения фосфат ионов силикат-анионами и молярном соотношении $C_{Ca^{2+}} / (C_{PO_4^{3-}} + C_{CO_3^{2-}} + C_{SiO_4^{4-}}) < 1,67$, включающий приготовление композиции из нитрата кальция/лимонной кислоты/тетраэтоксисилан/карбоната аммония, для чего к раствору нитрата кальция при перемешивании

добавляют раствор лимонной кислоты по молярному соотношению 10:1 и с помощью раствора гидроксида аммония pH данной системы доводят до 10-11, продолжая перемешивание, осуществляют допирование силикат- и карбонат-анионами для получения готового продукта со степенью замещения карбоната и кремния $y=z=1$, для чего последовательно добавляют расчетные количества сначала тетраэтоксисилана, затем карбоната аммония $(NH_4)_2CO_3$ и интенсивно перемешивают в течение 5-10 минут, затем в композицию из нитрата кальция/лимонной кислоты/ТЭОС/карбоната аммония добавляют по каплям со скоростью 4÷5 мл/мин раствор гидрофосфата аммония $(NH_4)_2HPO_4$ для получения готового продукта с молярным

соотношением $C_{Ca^{2+}} / (C_{PO_4^{3-}} + C_{CO_3^{2-}} + C_{SiO_4^{4-}})$ в диапазоне от 1,50 до 1,60, поддерживая pH реакционной смеси равным 10-11 с помощью гидроксида аммония, и перемешивают в течение 30 минут, отстаивают в течение 24 часов при комнатной температуре, после чего осадок отделяют, промывают и сушат при 100 - 120°C до постоянной массы с последующим измельчением. Технический результат - реализация предполагаемого изобретения обеспечивает получение БМГАП, максимально

приближенного по химическому составу и структуре костям человека и животных, допированного силикат- и карбонат-анионами с регулируемой растворимостью, дисперсностью и биоактивностью формулы $Ca_{10-d}(HPO_4)_x(PO_4)_{6-x-y-z}(CO_3)_y(SiO_4)_z(OH)_{2+x+y-z} \cdot 2d \cdot nH_2O$, где d - степень дефицитности ионов Ca^{2+} ; y - коэффициент или степень замещения фосфат ионов карбонат-анионами, z - коэффициент или степень замещения фосфат ионов силикат-анионами. 2 табл., 5 пр., 5 ил.



Фиг.1

RU 2736048 C1

RU 2736048 C1



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
C01B 25/32 (2006.01)
B82B 3/00 (2006.01)
B82Y 30/00 (2011.01)
C01F 11/18 (2006.01)
A61L 27/12 (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

A61L 27/12 (2020.08); *C01B 25/32* (2020.08); *C01F 11/18* (2020.08); *B82B 3/00* (2020.08); *B82Y 30/00* (2020.08)

(21)(22) Application: **2020114700, 24.04.2020**(24) Effective date for property rights:
24.04.2020Registration date:
11.11.2020

Priority:

(22) Date of filing: **24.04.2020**(45) Date of publication: **11.11.2020 Bull. № 32**

Mail address:

**308015, Belgorodskaya obl., g. Belgorod, ul.
Pobedy, 85, NIU "BelGU" OIS Toktarevoj T.M.**

(72) Inventor(s):

**Trubitsyn Mikhail Aleksandrovich (RU),
Khoang Vet Khung (VN),
Furda Lyubov Vladimirovna (RU)**

(73) Proprietor(s):

**federalnoe gosudarstvennoe avtonomnoe
obrazovatelnoe uchrezhdenie vysshego
obrazovaniya "Belgorodskij gosudarstvennyj
natsionalnyj issledovatel'skij universitet" (NIU
"BelGU") (RU)**

(54) **METHOD OF PRODUCING NANOSIZED HYDROXYAPATITE**

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: method of producing single-phase nanosized biomimetic hydroxyapatite doped with silicate and carbonate anions of formula $\text{Ca}_{10-d}(\text{HPO}_4)_x(\text{PO}_4)_{6-x-y-z}(\text{CO}_3)_y(\text{SiO}_4)_z(\text{OH})_{2+x+y-z-2d} \cdot n\text{H}_2\text{O}$, where d is degree of Ca^{2+} deficiency; y is coefficient or degree of substitution of phosphate ions with carbonate anions, z is a coefficient or degree of substitution of phosphate ions with silicate anions and a molar ratio of $\frac{C_{\text{Ca}^{2+}}}{(C_{\text{PO}_4^{3-}} + C_{\text{CO}_3^{2-}} + C_{\text{SiO}_4^{4-}})} < 1.67$, involving preparation of a composition from calcium nitrate/citric acid/tetraethoxysilane/ammonium carbonate, for which solution of calcium nitrate is added with stirring solution of citric acid in molar ratio of 10:1 and using solution of ammonium hydroxide of this system is adjusted to 10–11, continuing stirring, performing doping with silicate- and carbonate-anions to obtain finished product with degree of substitution of carbonate and silicon $y = z = 1$, for which successively adding calculated amounts of first tetraethoxysilane, then ammonium carbonate $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ and intensely stirred for 5–10

minutes, then in a composition of calcium nitrate/citric acid (TEOS)/ammonium carbonate is added drop-wise at rate of 4÷5 ml/min solution of ammonium hydrophosphate $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ to obtain an end product with molar ratio $\frac{C_{\text{Ca}^{2+}}}{(C_{\text{PO}_4^{3-}} + C_{\text{CO}_3^{2-}} + C_{\text{SiO}_4^{4-}})}$ in range of 1.50 to 1.60, while maintaining the pH of the reaction mixture equal to 10–11 using ammonium hydroxide, and stirring for 30 minutes, settling for 24 hours at room temperature, after which the precipitate is separated, washed and dried at 100–120 °C to constant mass with further grinding.

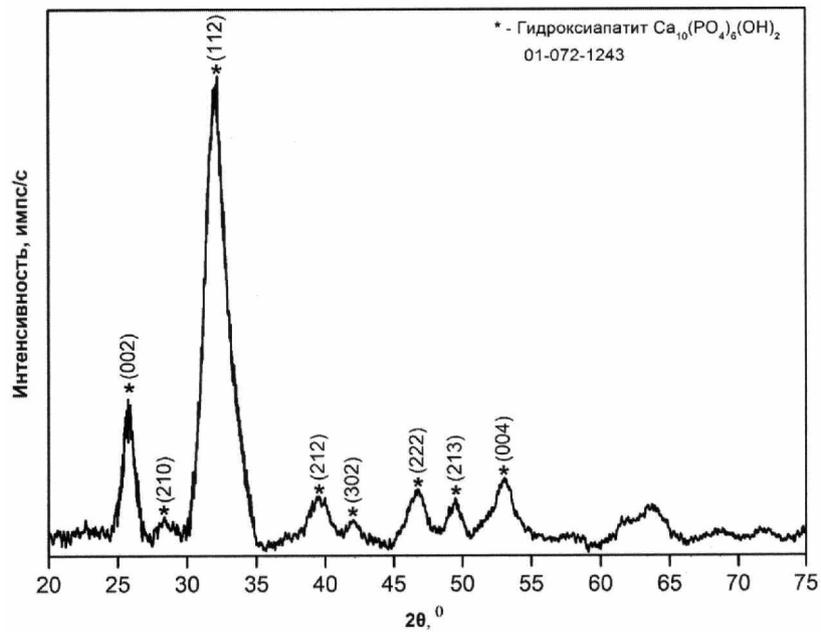
EFFECT: technical result is implementation of the proposed invention ensures production of BMGAP, as close as possible to chemical composition and structure of human and animal bones, doped with silicate- and carbonate anions with controlled solubility, dispersity and bioactivity of formula $\text{Ca}_{10-d}(\text{HPO}_4)_x(\text{PO}_4)_{6-x-y-z}(\text{CO}_3)_y(\text{SiO}_4)_z(\text{OH})_{2+x+y-z-2d} \cdot n\text{H}_2\text{O}$, where d is degree of deficiency of Ca^{2+} ions; y is coefficient or degree of substitution of phosphate ions with carbonate anions, z is coefficient or degree of substitution of phosphate

RU 2 736 048 C1

RU 2 736 048 C1

ions with silicate anions.

1 cl, 2 tbl, 5 ex, 5 dwg



Фиг.1

R U 2 7 3 6 0 4 8 C 1

R U 2 7 3 6 0 4 8 C 1

Заявляемое техническое решение относится к области медицины и созданию новых биоматериалов медицинского назначения, конкретно к способу получения наноразмерного биомиметического гидроксиапатита, который может быть использован для производства медицинских материалов, стимулирующих восстановление дефектов костной ткани, в том числе в ортопедии и стоматологии.

Терминология, используемая в рамках данной заявки

Биомиметические материалы, или биомиметики (англ. biomimetic materials или biomimetics, bioinspired materials), материалы, создаваемые на основе принципов, уже существующих в живой природе. Это макро-, микро- и наноразмерные синтетические структуры, которые представляют собой аналоги фрагментов тканей, органов или биологически активных продуктов метаболизма, повторяющих свойства живых систем;

ГАП – гидроксиапатит;

допирование (англ. doping) – внедрение небольших количеств примесей в структуру гидроксиапатита;

биорезорбция – способность растворения при контакте с межтканевыми жидкостями в организме;

остеоиндукция – стимулирующее действие при новообразовании костной ткани;

СТАВ – (англ. cetyltrimethylammonium bromide) цетилтриметиламмоний бромид;

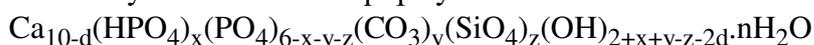
БМГАП – биомиметический гидроксиапатит;

ТЭОС – тетраэтоксисилан;

остеоинтеграция — один из видов интеграции имплантата в костную ткань. При остеоинтеграции имеется непосредственный контакт и функциональная связь между имплантатом и костной тканью, на которую осуществляется нагрузка.

модельный SBF-раствор (англ. Simulated Body Fluid) — это раствор, который аналогичен по своему химическому составу и концентрации ионов человеческой межтканевой жидкости или плазме крови человека.

В настоящее время, гидроксиапатит $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ (далее ГАП) и материалы на его основе широко используются в медицинских целях: в стоматологии, реконструктивной хирургии костной ткани, ортопедии в качестве заменяющего материала для поврежденных зубов и костей, поскольку он является главной минеральной составляющей костной ткани человека и животных [Elliott J. C. Structure and Chemistry of the Apatites and Other Calcium Orthophosphates // ELSEVIER: Amsterdam - London - New York - Tokyo. 1994. 404 p.; Dorozhkin S. V. Calcium orthophosphates in nature, biology and medicine //Materials. 2009. Vol. 2. P.399-498]. Подобные материалы обладают преимущественно высокой биосовместимостью, не вызывают аллергических реакций и для них характерно отсутствие токсического воздействия на организм. Однако существенными недостатками препаратов на основе ГАП, применяемых в настоящее время в медицинской практике, являются их неоптимальная биорезорбция и слабая остеоиндукция. Известно, что биоактивность и соответственно скорость биорезорбции гидроксиапатита можно регулировать величиной удельной поверхности за счет уменьшения размера частиц и химическим модифицированием структуры биосовместимыми ионами. Показано, что биоапатит в костях человека и животных соответствует химической формуле



[Данильченко С. Н. Структура и свойства апатитов кальция с точки зрения биоминералогии и биоматериаловедения // В сник Сумського державного ун верситету. Сер я Ф зика, математика, механ ка. 2007. №2. С. 33-59, Самусев Р. П., Селин Ю. М. Анатомия человека. Медицина. Москва, 1990. 479 с], то есть является кальций

дефицитным и содержащим в своей структуре определенное количество силикат- и карбонат-анионов. По своей морфологии частицы, формирующие природный ГАП, являются наноразмерными и преимущественно сферической формы.

В последнее время большой интерес представляют исследования, направленные на синтез биомиметического гидроксиапатита (далее БМГАП), структура которого максимально приближенного к биоапатиту.

Известно, что карбонат-ионы содержатся в кости человека и животных в наибольшем количестве от 2 до 8% масс. [Баринов С. М., Комлев В. С. Биокерамика на основе фосфатов кальция. -М.: Наука, 2005. 204 с]. Замещение фосфат-ионов карбонат-анионами приводит к изменению степени кристалличности ГАП и уменьшению размера его кристаллов, а также повышает скорость биорезорбции [Frank-Kamenetskaya O., Kol'tsov A. Ion substitutions and non-stoichiometry of carbonated apatite-(CaOH) synthesized by precipitation and hydrothermal methods // J. of Molecular Structure. 2011. Vol. 9. P. 9-18].

Наряду с карбонат-анионами, другими широко распространенными замещенными анионами являются силикат-ионы, которые, как было обнаружено, играют немаловажную роль в физиологических процессах живых организмов. Имеются данные, что кремний связывают с процессом минерализации костей и остеопороза, синтеза коллагена [European Food Safety Authority. Opinion of the scientific panel on dietetic products, nutrition and allergies on a request from the commission related to the tolerable upper intake level of silicon // The EFSA Journal. 2004. Vol. 60. P. 1–11]. В последних исследованиях [Putlayev V., Veresov A., Pulkin M. et al. Silicon-substituted hydroxyapatite ceramics (Si-HAp): densification and grain growth through the prism of sintering theories // Mat. -wiss. u. Werkstofftech. 2006. Vol. 37, № 6. P. 416–421; Zheng Y., Dong G., Dengn C. Effect of silicon content on the surface morphology of silicon substituted hydroxyapatite bio-ceramics treated by a hydrothermal vapor method // Ceramics International. 2014. Vol. 40. P. 14661–14667] установлено, что добавление кремния в структуру ГАП способствует ускорению процесса остеоинтеграции, повышает скорость остеогенеза in vivo при имплантации кремнийсодержащей керамики.

В связи с вышеизложенным синтез наноразмерного биомиметического гидроксиапатита, допированного силикат- и карбонат-анионами медицинского назначения является весьма актуальным.

Авторами Yang H., Wang Y. описан способ получения гидроксиапатита гидротермальным методом при взаимодействии водных растворов 0,13М Ca(NO₃)₂ и 0,06М (NH₄)₂HPO₄. В качестве стабилизаторов с целью синергетического регулирования нуклеации и роста кристаллов гидроксиапатита использовали цитрат натрия Na₃C₆H₅O₇ и цетилтриметиламмоний бромид CH₃(CH₂)₁₅N(Br)(CH₃)₃ (далее СТАВ). [Yang H., Wang Y. Morphology control of hydroxyapatite microcrystals: Synergistic effects of citrate and СТАВ // Mater. Sci. Eng. C. 2016. Vol. 62. P. 160–165]

Способ включает приготовление и перемешивание водных растворов А и Б.

Раствор А: 0,805г цитрата натрия Na₃C₆H₅O₇ и 0,47г нитрата кальция Ca(NO₃)₂×4H₂O растворили в 15мл деионизированной воды, перемешивали в течение 12ч.

Раствор Б: 0,2 г СТАВ и 0,16 г (NH₄)₂HPO₄ растворили в 20мл деионизированной воды, рН довели до 5 за счет добавления раствора 2М HNO₃ ().

Далее раствор А по каплям вводили в раствор Б при интенсивном перемешивании с использованием магнитной мешалки. Молярное соотношение компонентов следующее: цитрат/СТАВ/Са/Р = 5/1/3,07/1,846. После чего реакционную смесь переносили в тефлоновую колбу объемом 100 см³, помещали в автоклав из нержавеющей стали,

затем герметизировали и выдерживали при 180°C в течение 24 часов. После естественного охлаждения автоклава до комнатной температуры выпавший осадок промывали деионизированной водой и этанолом 3 раза соответственно, а затем центрифугировали и сушили вымораживанием. Полученный материал представляет собой микросферические частицы ГАП, и эти микросферы диаметром около 4 мкм, были составлены из наностержней, морфология продуктов была однородной.

Недостатками известного способа являются:

1. Высокие временные и трудовые затраты, связанные с многостадийностью и сложностью процесса получения ГАП. Это значительно затрудняет получение продукта в больших количествах;

2. Полученные частицы ГАП имеют большой размер диаметром около 4 мкм и, следовательно, не пригоден для использования в медицинской практике.

3. Кроме того, в качестве добавок при синтезе использовали цитрат натрия, при этом может происходить дополнительное замещение ионов Na^+ в структуре гидроксиапатита.

Известен также способ получения гидроксиапатита путем смешения водных растворов кальция и фосфатов [Королева М. Ю., Фадеева Е. Ю., Шкинев В. М., Катасонова О. Н., Юртов Е. В. Синтез наночастиц гидроксиапатита методом контролируемого осаждения в водной фазе // Журнал неорганической химии. 2016. Т. 61, № 6, с. 710-716], где в качестве прекурсоров ионов кальция и фосфатов использовали двухводный хлористый кальций $\text{CaCl}_2 \times 2\text{H}_2\text{O}$ и безводный двухзамещенный фосфат аммония $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$, а источником цитрат-ионов был выбран цитрат натрия. Процесс синтеза ГАП осуществляли следующим образом: реакционный сосуд, содержащий 0,05М водного раствора CaCl_2 и цитрат натрия, нагревали до 40°C. Затем при постоянном перемешивании в реакционную смесь добавляли 0,06М водного раствора $(\text{NH}_4)_2\text{H}_2\text{PO}_4$ с помощью перистальтического насоса (1мл/мин), рН поддерживали постоянным $9,0 \pm 0,1$ добавлением раствора NH_4OH . Полученную суспензию подвергали старению в течение 24 часов при комнатной температуре. Далее полученный осадок фильтровали, хорошо промывали дистиллированной водой и сушили. Данный способ позволяет получить наноразмерный гидроксиапатит и благодаря варьированию концентрации цитрата натрия, можно целенаправленно получить пластинчатые гидроксиапатиты размером от 10 до 25нм и наностержни гидроксиапатита длиной 280нм и менее.

Недостаток известного метода состоит в том, что вместе с силикатом- и карбонат-анионами в кристаллической решетке гидроксиапатита идет нежелательное примесное замещение катионов Na^+ за счёт использования цитрата натрия в качестве добавки.

Наиболее близким к заявляемому способу, выбранным за прототип, является способ, описанный в патенте РФ №2555337 опубл. 10.07.2015. Указанный способ получения нанокристаллического силикатзамещенного карбонатгидроксиапатита (далее КГА), включающий смешение растворов содержащих ионы кальция, фосфата и силиката, отстаивание, фильтрование, промывку от маточного раствора и сушку, где для синтеза КГА смешивают водные растворы, содержащие четырехводный нитрат кальция $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \times 4\text{H}_2\text{O}$, безводный двухзамещенный фосфат аммония $(\text{NH}_4)_2\text{H}_2\text{PO}_4$ и пятиводный метасиликат натрия $\text{Na}_2\text{SiO}_3 \times 5\text{H}_2\text{O}$ при рН на уровне $9,00 \div 12,00$, а источник карбонат-ионов – из атмосферы воздуха. Процесс синтеза нанокристаллического КГА осуществляют методом осаждения: в реакционный сосуд, содержащий водный раствор $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$ с добавкой 5мл концентрированного раствора аммиака, добавляют расчетное количество фосфатно-силикатной смеси $((\text{NH}_4)_2\text{H}_2\text{PO}_4 + \text{Na}_2\text{SiO}_3)$ с помощью делительной

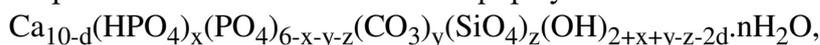
воронки со скоростью 4,5÷5,0 мл/мин. При этом реагенты вводятся в реакционный сосуд при условии обеспечения соотношения концентрации реагентов Ca/(P+Si), равном 1,70, и доле силикат-ионов в общем количестве осадкообразующих анионов, составляющей не более 30 мол. %. После полного смешения реагентов pH реакционной среды доводят до 9÷12 и полученную суспензию подвергают старению в течение 2 суток. Вся реакцию проводят при комнатной температуре. Далее полученный осадок фильтруют, промывают дистиллированной водой 5÷8 раз и высушивают в тонком слое при температуре порядка 80°C для обеспечения постепенного обезвоживания синтетической массы. После этого полученные образцы КГА измельчают до порошкообразного состояния. Данный способ позволяет получить порошок нанокристаллического КГА, содержащий до 7.36 масс. % силикат-анионов и до 7.34 масс. % карбонат-ионов, который может быть использован для формирования кальциево-фосфатных покрытий на металлических имплантатах, а также создания новых керамических композиционных материалов для травматологии, ортопедии и челюстно-лицевой хирургии.

Недостатки известного способа заключаются в том, что:

- используют метасиликат натрия Na_2SiO_3 в качестве прекурсоров силикат-анионов в ходе синтеза КГА, при этом может происходить нежелательное примесное замещение катионов Na^+ в кристаллической решетке гидроксиапатита;
- источником карбонат-ионов является CO_2 из атмосферы воздуха, что затрудняет точный контроль коэффициента замещения фосфат-ионов карбонат-анионами в структуре ГАП. Следовательно кристаллическая формула полученного КГА не соответствует биомиметическому материалу подобного биоапатиту.

Задачей настоящего изобретения является разработка способа получения однофазного наноразмерного биомиметического гидроксиапатита, максимально приближенного по химическому составу и структуре костям человека и животных.

Технический результат заключается в осуществлении поставленной задачи, а именно, реализация предполагаемого изобретения обеспечивает получение БМГАП, допированного силикат- и карбонат-анионами с регулируемой растворимостью, дисперсностью и биоактивностью формулы



где d - степень дефицитности ионов Ca^{2+} ;

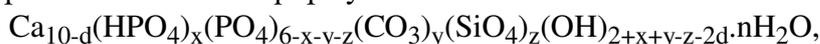
y – коэффициент или степень замещения фосфат ионов карбонат-анионами,

z - коэффициент или степень замещения фосфат ионов силикат-анионами.

Продукт, полученный предложенным способом, максимально близок по химическому составу и структуре костям человека и животных, в том числе за счет того, что молярное соотношение $\frac{c_{\text{Ca}^{2+}}}{(c_{\text{PO}_4} + c_{\text{CO}_3} + c_{\text{HPO}_4})} < 1,67$, средний размер кристаллов от 12нм до 65нм, удельная поверхность от 132,60 до 193,50 м²/г, что обеспечивает регулируемую биоактивность готового продукта;

- частицы которого имеют преимущественно сферическую форму, что является наиболее предпочтительным для предотвращения инициации провоспалительной реакции.

Поставленная задача достигается тем, что способ получения однофазного наноразмерного биомиметического гидроксиапатита допированного силикат- и карбонат-анионами формулы



где d - степень дефицитности Ca^{2+} ; y – коэффициент или степень замещения фосфат

ионов карбонат-анионами, z - коэффициент или степень замещения фосфат ионов силикат-анионами, включающий смешение растворов содержащих ионы кальция, фосфата и силиката, отстаивание при комнатной температуре, фильтрование, промывку от маточного раствора и сушку, включает следующие новые признаки:

5 - к раствору нитрата кальция при перемешивании добавляют раствор лимонной кислоты по молярному соотношению 10:1 и с помощью раствора гидроксида аммония рН данной системы доводят до 10 – 11;

- продолжая перемешивание осуществляют допирование силикат- и карбонат-анионами для получения готового продукта со степенью замещения карбоната и кремния $y = z = 1$, для чего последовательно добавляют расчетные количества сначала ТЭОС, затем карбоната аммония $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ и интенсивно перемешивают в течение 5-10 минут,

- затем в эту композицию из нитрата кальция/лимонной кислоты/ТЭОС/карбоната аммония добавляют по каплям со скоростью 4÷5 мл/мин раствор гидрофосфата аммония $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$, для получения готового продукта с молярным соотношением $c_{\text{Ca}^{2+}} / (c_{\text{NO}_3^-} + c_{\text{CO}_3^{2-}} + c_{\text{HPO}_4^{2-}}) < 1,67$ в диапазоне от 1,50 до 1,60, поддерживая постоянным рН реакционной смеси с помощью гидроксида аммония, и перемешивают в течение 30 минут;

20 - отстаивают в течение 24 часов при комнатной температуре для завершения процесса фазообразования;

- после отделения и промывки осадка его сушат при 100 - 120°C до постоянной массы и измельчают.

25 Присутствие лимонной кислоты в качестве добавки в ходе синтеза БМГАП способствует ингибированию роста и агрегации кристаллов ГАП. Было обнаружено, что адсорбция цитрат-ионов на межфазовой поверхности растущих частиц ГАП обеспечивает электростатическую стабилизацию и приводит к снижению размеров частиц синтезируемого БМГАП.

30 Допирование силикат- и карбонат-анионами позволяет получить биомиметический гидроксиапатит, который максимально приближен по химическому составу и структуре природному биоапатиту костной ткани, что обеспечивает возможность регулировать биологическую активность продукта. При этом, в качестве поставщика карбонат-анионов использовали карбонат аммония $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$, что позволяет более точно контролировать содержание данных ионов в полученном продукте.

35 Предложенный способ характеризуют следующие фигуры

Фиг. 1. Дифрактограмма РФА образца БМГАП с молярным соотношением

40 $c_{\text{Ca}^{2+}} / (c_{\text{NO}_3^-} + c_{\text{CO}_3^{2-}} + c_{\text{HPO}_4^{2-}}) < 1,67$ равным 1,5, полученного при степени дефицитности ионов Ca^{2+} $d=1$ и коэффициентах замещения фосфат ионов карбонат- и силикат-анионами $y=z=1$ или 6,73 и 2,85 масс. % карбоната и кремния соответственно, в случае когда соотношение компонента лимонной кислоты составляет 0,48 масс. %. Рентгенофазовый анализ (РФА) исследуемых образцов БМГАП осуществляли на дифрактометре Rigaku Ultima IV с использованием $\text{CuK}\alpha$ - излучения (длина волны $\lambda = 1,54\text{\AA}$). Параметры съемки рентгенограмм: интервал углов $2\theta=20-70^\circ$, шаг сканирования по 2θ - $0,02^\circ$, скорость регистрации спектров $3^\circ/\text{мин}$. Обработка данных результатов осуществляли с помощью программы PDXL Qualitative Analysis.

45 Фиг. 2. ИК-спектр образца БМГАП с молярным соотношением

$c_{\text{Ca}^{2+}} / (c_{\text{NO}_3^-} + c_{\text{CO}_3^{2-}} + c_{\text{HPO}_4^{2-}}) < 1,67$ равным 1,5, полученного при степени дефицитности ионов Ca^{2+} $d=1$

и коэффициентах замещения фосфат ионов карбонат- и силикат-анионами $y=z=1$ или 6,73 и 2,85 масс. % карбоната и кремния соответственно, в случае, когда соотношение компонента лимонной кислоты составляет 0,48 масс. %. ИК-спектры поглощения полученных порошков регистрировали на Фурье-спектрометре «IRPrestige-21» (Shimadzu, Япония) в интервале волновых чисел от 400 до 4000 см⁻¹. Образцы готовили таблетированием с KBr;

Фиг. 3. ПЭМ-изображение образца БМГАП с молярным соотношением

$c_{Ca^{2+}}/(c_{Ca^{2+}} + c_{CO_3^{2-}} + c_{SiO_4^{4-}}) < 1,67$ равным 1,5, полученного при степени дефицитности ионов Ca^{2+} $d=1$ и коэффициентах замещения фосфат ионов карбонат- и силикат-анионами $y=z=1$ или 6,73 и 2,85 масс. % карбоната и кремния соответственно, в случае, когда соотношение компонента лимонной кислоты составляет 0,48 масс. %;

Фиг. 4. СЭМ-микрофотография порошка БМГАП с молярным соотношением

$c_{Ca^{2+}}/(c_{Ca^{2+}} + c_{CO_3^{2-}} + c_{SiO_4^{4-}}) < 1,67$ равным 1,5, полученного при степени дефицитности ионов Ca^{2+} $d=1$ и коэффициентах замещения фосфат ионов карбонат- и силикат-анионами $y=z=1$ или 6,73 и 2,85 масс. % карбоната и кремния соответственно, в случае, когда соотношение компонента лимонной кислоты составляет 0,48 масс. %;

Фиг. 5. Выход ионов кальция исследуемых образцов БМГАП по примерам 3-5 в SBF-раствор в зависимости от времени экспозиции.

Морфология и размеры частиц гидродисперсий были охарактеризованы методом просвечивающей электронной микроскопии (ПЭМ) на приборе JEM-2100 (JEOL Ltd., Япония). Параметры работы: ускоряющее напряжение электронной пушки $U=200$ кВ, разрешение $\delta=0,19$ нм, увеличение до $\times 800000$. В качестве подложки применяли углеродную пленку и медную сетку с круглыми отверстиями диаметром 0,1мм. Образцы в виде суспензий предварительно подвергли обработке в ультразвуковой ванне в течение 10-15 мин.

Измерение удельной поверхности ($S_{уд}$), объема и среднего размера пор полученных порошков осуществляли методом Брюнера-Эммета-Теллера на установке TriStar II 3020 («Micromeritics», США). Образцы выдерживали в инертной атмосфере азота с одновременным обеспечением нагрева при температуре 350°C. Величина удельной поверхности определена по изотерме низкотемпературной адсорбции паров азота по одноточному методу БЭТ в точке $P/P_0=0,299869104$, а объем пор при $P/P_0=0,983956169$.

Биорезорбируемость исследуемых материалов изучали по международной стандартной методике в модельном SBF растворе. Образцы БМГАП помещали и выдерживали в SBF-растворе при 37°C в термостате в течение 14 суток. Через заданные промежутки времени определяли концентрацию ионов кальция, переходящих в раствор, методом комплексонометрического титрования. Биорезорбируемость, согласно методике, оценивали по количественному выходу ионов Ca^{2+} (Фиг.5).

Заявляемый способ подтверждается следующими примерами.

Пример 1

Синтез наноразмерного биомиметического гидроксиапатита, допированного силикат- и карбонат-анионами с молярным соотношением $c_{Ca^{2+}}/(c_{Ca^{2+}} + c_{CO_3^{2-}} + c_{SiO_4^{4-}}) < 1,67$ равным 1,5 (БМГАП 1,50), степенью дефицитности ионов Ca^{2+} $d=1$ и коэффициентами замещения фосфат ионов карбонат- и силикат-анионами $y=z=1$, что соответствуют 6,73 масс. % карбоната и 3,14 масс. % кремния, в случае, когда соотношение компонента лимонной кислоты составляет 0,048 масс. %.

Навеску 11,807г сухого кристаллогидрата $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \times 4\text{H}_2\text{O}$ растворяют в реакторе, оборудованном верхнеприводной мешалкой в 100 мл дистиллированной воды. К этому раствору добавляют 1 мл 0,5М раствора лимонной кислоты, рН смеси доводят до 10-11 за счет добавления 25 масс. % NH_4OH . Далее к этой композиции при постоянном

5 перемешивании добавляют 1,23 мл ТЭОС (1,155г, $\rho=0,94 \text{ г/см}^3$), затем добавляют 0,533г $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ и реакционную смесь интенсивно перемешивают в течение 5-10 минут.

Навеску 2,933г сухого $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ растворяют в 100 мл дистиллированной воды, затем полученный раствор помещают в делительную воронку и добавляют по каплям со скоростью 4÷5 мл/мин в водный раствор, содержащий композицию из нитрата кальция/лимонной кислоты/ТЭОС/карбоната аммония. При этом рН реакционной смеси поддерживается постоянным на уровне 10-11 за счет добавления 25 масс. % NH_4OH . Реакционную смесь перемешивают в течение 30 минут, а затем отстаивают в течение 24 часов для завершения процесса фазообразования. Весь синтез проводят при 15 комнатной температуре.

Полученный осадок отделяют с помощью воронки Бюхнера, с использованием фильтровальной бумаги и вакуумного насоса. Затем осадок тщательно промывают от маточного раствора дистиллированной водой и сушат при 100 - 120°C в сушильном шкафу до постоянной массы. После этого образцы БМГАП измельчают в мелкий порошок с использованием ступки и пестика.

Пример 2

Синтез наноразмерного биомиметического гидроксипатита, допированного силикат- и карбонат-анионами с молярным соотношением $c_{\text{Ca}^{2+}}/(c_{\text{PO}_4^{3-}} + c_{\text{CO}_3^{2-}} + c_{\text{SiO}_4^{2-}}) < 1,67$ равным 1,5 (БМГАП

25 1,50), степени дефицитности ионов Ca^{2+} $d=1$ и коэффициентами замещения фосфат ионов карбонат- и силикат-анионами $y=z=1$, что соответствуют 6,73 и 3,14 масс. % карбоната и кремния, в случае, когда соотношение компонента лимонной кислоты составляет 0,24 масс. %.

Навеску 11,807г сухого кристаллогидрата $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \times 4\text{H}_2\text{O}$ растворяют в реакторе, оборудованном верхнеприводной мешалкой в 100 мл дистиллированной воды. К этому раствору добавляют 5 мл 0,5М раствора лимонной кислоты, рН смеси доводят до 10-11 за счет добавления 25 масс. % NH_4OH . Далее к этой композиции при постоянном

35 перемешивании добавляют 1,23 мл ТЭОС (1,155г, $\rho=0,94 \text{ г/см}^3$), затем добавляют 0,533г $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ и реакционную смесь интенсивно перемешивают в течение 5-10 минут.

Навеску 2,933г сухого $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ растворяют в 100 мл дистиллированной воды, затем полученный раствор помещают в делительную воронку и добавляют по каплям со скоростью 4÷5 мл/мин в водный раствор, содержащий композицию из нитрата кальция/лимонной кислоты/ТЭОС/карбоната аммония. При этом рН реакционной смеси поддерживается постоянным на уровне 10-11 за счет добавления 25 масс. % NH_4OH . Реакционную смесь перемешивают в течение 30 минут, а затем отстаивают в течение 24 часов для завершения процесса фазообразования. Весь синтез проводят при 40 комнатной температуре.

Полученный осадок отделяют с помощью воронки Бюхнера, с использованием фильтровальной бумаги и вакуумного насоса. Затем осадок тщательно промывают от маточного раствора дистиллированной водой и сушат при 100 - 120°C в сушильном шкафу до постоянной массы. После этого образцы БМГАП измельчают в мелкий порошок с использованием ступки и пестика.

Пример 3

Синтез наноразмерного биомиметического гидроксиапатита, допированного силикат- и карбонат-анионами с молярным соотношением $c_{Ca^{2+}}/(c_{PO_4^{3-}} + c_{CO_3^{2-}} + c_{SiO_4^{2-}}) < 1,67$ равным 1,5 (БМГАП

1,50), степенью дефицитности ионов Ca^{2+} $d=1$ и коэффициентами замещения фосфат ионов карбонат- и силикат-анионами $y=z=1$, что соответствуют 6,73 и 3,14 масс. % карбоната и кремния, в случае, когда соотношение компонента лимонной кислоты составляет 0,48 масс. %.

Навеску 11,807г сухого кристаллогидрата $Ca(NO_3)_2 \times 4H_2O$ растворяют в реакторе, оборудованном верхнеприводной мешалкой в 100 мл дистиллированной воды. К этому раствору добавляют 10 мл 0,5М раствора лимонной кислоты, рН смеси доводят до 10-11 за счет добавления 25 масс. % NH_4OH . Далее к этой композиции при постоянном перемешивании добавляют 1,23 мл ТЭОС (1,155г, $\rho=0,94$ г/см³), затем добавляют 0,533г $(NH_4)_2CO_3$ и реакционную смесь интенсивно перемешивают в течение 5-10 минут.

Навеску 2,933г сухого $(NH_4)_2HPO_4$ растворяют в 100 мл дистиллированной воды, затем полученный раствор помещают в делительную воронку и добавляют по каплям со скоростью 4÷5 мл/мин в водный раствор, содержащий композицию из нитрата кальция/лимонной кислоты/ТЭОС/карбоната аммония. При этом рН реакционной смеси поддерживается постоянным на уровне 10-11 за счет добавления 25 масс. % NH_4OH . Реакционную смесь перемешивают в течение 30 минут, а затем отстаивают в течение 24 часов для завершения процесса фазообразования. Весь синтез проводят при комнатной температуре.

Полученный осадок отделяют с помощью воронки Бюхнера, с использованием фильтровальной бумаги и вакуумного насоса. Затем осадок тщательно промывают от маточного раствора дистиллированной водой и сушат при 100 - 120°C в сушильном шкафу до постоянной массы. После этого образцы БМГАП измельчают в мелкий порошок с использованием ступки и пестика.

Пример 4

Синтез наноразмерного биомиметического гидроксиапатита, допированного силикат- и карбонат-анионами в присутствии цитрат-ионов с молярным соотношением

$c_{Ca^{2+}}/(c_{PO_4^{3-}} + c_{CO_3^{2-}} + c_{SiO_4^{2-}}) < 1,67$ равным 1,55 (БМГАП 1,55), степенью дефицитности ионов Ca^{2+} $d=0,7$ и коэффициентами замещения фосфат ионов карбонат- и силикат-анионами $y=z=1$, что соответствуют 6,55 и 3,06 масс. % карбоната и кремния, в случае, когда соотношение компонента лимонной кислоты составляет 0,48 масс. %.

Навеску 11,807г сухого кристаллогидрата $Ca(NO_3)_2 \times 4H_2O$ растворяют в реакторе, оборудованном верхнеприводной мешалкой в 100 мл дистиллированной воды. К этому раствору добавляют 10 мл 0,5М раствора лимонной кислоты, рН смеси доводят до 10-11 за счет добавления 25 масс. % NH_4OH . Далее к этой композиции добавляют 1,19 мл ТЭОС (1,118г, $\rho=0,94$ г/см³), затем добавляют 0,516г $(NH_4)_2CO_3$ и реакционную смесь интенсивно перемешивают в течение 5-10 минут.

Навеску 2,838г сухого $(NH_4)_2HPO_4$ растворяют в 100 мл дистиллированной воды, затем полученный раствор помещают в делительную воронку и добавляют по каплям со скоростью 4÷5 мл/мин в водный раствор, содержащий композицию из нитрата кальция/лимонной кислоты/ТЭОС/карбоната аммония. При этом рН реакционной смеси поддерживается постоянным на уровне 10-11 за счет добавления 25 масс. %

NH_4OH . Реакционную смесь перемешивают в течение 30 минут, а затем отстаивают в течение 24 часов для завершения процесса фазообразования. Весь синтез проводят при комнатной температуре.

Полученный осадок отделяют с помощью воронки Бюхнера, с использованием фильтровальной бумаги и вакуумного насоса. Затем осадок тщательно промывают от маточного раствора дистиллированной водой и сушат при 100 - 120°C в сушильном шкафу до постоянной массы. После этого образцы БМГАП измельчают в мелкий порошок с использованием ступки и пестика.

Пример 5

Синтез наноразмерного биомиметического гидроксипатита, допированного силикат- и карбонат-анионами в присутствии цитрат-ионов с молярным соотношением

$c_{\text{Ca}^{2+}} / (c_{\text{PO}_4} + c_{\text{CO}_3} + c_{\text{SiO}_4}) < 1,67$ равным 1,60 (БМГАП 1,60), степенью дефицитности ионов Ca^{2+} $d=0,4$ и коэффициентами замещения фосфат ионов карбонат- и силикат-анионами $y=z=1$, что соответствуют 6,41 и 2,99 масс. % карбоната и кремния, в случае, когда соотношение компонента лимонной кислоты составляет 0,48 масс. %.

Навеску 11,807г сухого кристаллогидрата $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \times 4\text{H}_2\text{O}$ растворяют в реакторе, оборудованном верхнеприводной мешалкой в 100 мл дистиллированной воды. К этому раствору добавляют 10 мл 0,5М раствора лимонной кислоты, рН смеси доводят до 10-11 за счет добавления 25 масс. % NH_4OH . Далее к этой композиции добавляют 1,15 мл ТЭОС (1,083г, $\rho=0,94\text{г/см}^3$), затем добавляют 0,516г $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ и реакционную смесь интенсивно перемешивают в течение 5-10 минут.

Навеску 2,750г сухого $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ растворяют в 100 мл дистиллированной воды, затем полученный раствор помещают в делительную воронку и добавляют по каплям со скоростью 4÷5 мл/мин в водный раствор, содержащий композицию из нитрата кальция/лимонной кислоты/ТЭОС/карбоната аммония. При этом рН реакционной смеси поддерживается постоянным на уровне 10-11 за счет добавления 25 масс. % NH_4OH . Реакционную смесь перемешивают в течение 30 минут, а затем отстаивают в течение 24 часов для завершения процесса фазообразования. Весь синтез проводят при комнатной температуре.

Полученный осадок отделяют с помощью воронки Бюхнера, с использованием фильтровальной бумаги и вакуумного насоса. Затем осадок тщательно промывают от маточного раствора дистиллированной водой и сушат при 100 - 120°C в сушильном шкафу до постоянной массы. После этого образцы БМГАП измельчают в мелкий порошок с использованием ступки и пестика.

Физико-химические характеристики и текстурные характеристики образцов, полученных по примерам 1-5 приведены в табл. 1-2.

Таблица 1

Физико-химические характеристики образцов, полученных по примерам 1-5

Образец	Массовая доля SiO ₄ ⁴⁻ , %	Массовая доля CO ₃ ²⁻ , %	Молярное соотношение Ca ²⁺ / (PO ₄ ³⁻ + CO ₃ ²⁻ +SiO ₄ ⁴⁻)	Количество фаз	Параметры элементарной ячейки, Å	
					a=b	c
Пример 1	3,14	6,73	1,50	1	9,345	6,917
Пример 2	3,14	6,73	1,50	1	9,557	6,866
Пример 3	3,14	6,73	1,50	1	9,428	6,854
Пример 4	3,06	6,55	1,55	1	9,523	6,851
Пример 5	2,99	6,41	1,60	1	9,488	6,874

Таблица 2
Текстурные характеристики образцов, полученных по примерам 1-5

Образец	Средний размер кристаллитов, нм	Удельная поверхность, м ² /г	Кристалличность, %
Пример 1	12,35	132,60	92,07
Пример 2	8,77	184,96	90,67
Пример 3	6,04	192,50	88,17
Пример 4	8,21	193,50	90,28
Пример 5	11,50	184,45	89,15

Средний размер кристаллитов определяли по формуле Селякова-Шеррера:

$$D = \frac{n\lambda}{\beta \cos\theta},$$

где D – размер кристаллита; n – коэффициент, зависящий от формы частицы и близкий к 1; λ – длина волны излучения; β – полуширина дифракционной линии; θ – дифракционный угол [Cullity B. D., Weymouth J. W. Elements of X-Ray Diffraction // Am. J. Phys. 1957. Vol. 25. P. 394–395]. Степень кристалличности X_s синтезированных образцов рассчитывали по данным рентгеновской дифрактограммы с использованием формулы:

$$X_s = \frac{e A_c}{e A} \cdot 100\%$$

где eA_c – интегрированная площадь под всеми пиками кристаллов и eA – общая интегрированная площадь под всеми пиками дифракции рентгеновских лучей при 2θ = 20 ÷ 70° [Singh G., Singh S., Prakash S. Surface characterization of plasma sprayed pure and reinforced hydroxyapatite coating on Ti6Al4V alloy // Surf. Coat. Technol. 2011. Vol. 205. P. 4814-4820].

Известно, что форма микроразмерных частиц ГАП также является важной для инициации провоспалительной реакции, и игольчатая форма кристаллов ГАП является наименее биосовместимой [Laquerriere P., Grandjean-Laquerriere A., Addadi-Rebbah S. et al. MMP-2, MMP-9 and their inhibitors TIMP-2 and TIMP-1 production by human monocytes

in vitro in the presence of different forms of hydroxyapatite particles // Biomaterials. 2004. Vol. 25, № 13. P. 2515-24]. Также известно, что игольчатая форма кристаллов ГАП (размер 0,1–20 мкм) инициирует активацию NLRP3 инфламасомы и выраженную секрецию IL-1 β макрофагами и дендритными клетками костного мозга мышей in vitro, а при внутривнутрибрюшинной инъекции микроразмерного и субмикронного ГАП воспалительный ответ не развивался при введении частиц ГАП сравнимого размера, но гладкой сферической формы [Lebre F., Sridharan R., Sawkins M.J. et al. The shape and size of hydroxyapatite particles dictate inflammatory responses following implantation. Sci. Rep. 2017; 7(1): 2922].

Предложенный способ позволяет получать наноразмерные частицы сферической формы размером от 12 до 65 нм (фиг. 3), которые согласно [Lebre F., Sridharan R., Sawkins M.J. et al. The shape and size of hydroxyapatite particles dictate inflammatory responses following implantation // Sci. Rep. 2017. Vol. 7, № 1: P. 2922] являются наиболее биосовместимыми для внутривнутрибрюшинной инъекции.

По примерам 1-3, представленным в таблице 2 видно, что увеличение концентрации цитрат-ионов, вводимых в ходе синтеза БМГАП приводит к уменьшению размера частиц готового продукта, и как следствие, способствует повышению удельной поверхности с 132,60 до 192,50 м²/г, что позволяет успешно регулировать биосовместимость и биорезорбируемость синтезированного материала.

Таким образом, поставленная задача по созданию способа получения наноразмерного БМГАП, структура и состав которого максимально приближен по химическому составу и структуре костям человека и животных, решена, и при реализации предложенного способа достигнут заявленный технический результат, заключающийся в том, что получен БМГАП формулы $Ca_{10-d}(HPO_4)_x(PO_4)_{6-x-y-z}(CO_3)_y(SiO_4)_z(OH)_{2+x+y-z-2d} \cdot nH_2O$, где d - степень дефицитности ионов Ca²⁺; y – коэффициент или степень замещения фосфат ионов карбонат-анионами, z - коэффициент или степень замещения фосфат ионов силикат-анионами, со средним размером кристаллов от 12 до 65 нм, удельной поверхностью 132,60 - 193,50 м²/г и обладающий хорошей биосовместимостью, регулируемой биорезорбцией, за счет того, что частицы БМГАП имеют сферическую форму, которая обладает лучшей биосовместимостью для предупреждения инициации воспалительной реакции в организме.

(57) Формула изобретения

Способ получения однофазного наноразмерного биомиметического гидроксиапатита, допированного силикат- и карбонат-анионами формулы $Ca_{10-d}(HPO_4)_x(PO_4)_{6-x-y-z}(CO_3)_y(SiO_4)_z(OH)_{2+x+y-z-2d} \cdot nH_2O$, где d - степень дефицитности Ca²⁺; y - коэффициент или степень замещения фосфат ионов карбонат-анионами, z - коэффициент или степень замещения фосфат ионов силикат-анионами и молярном соотношении

$C_{Ca^{2+}} / (C_{PO_4^{3-}} + C_{CO_3^{2-}} + C_{SiO_4^{4-}}) < 1.67$, включающий приготовление композиции из нитрата

кальция/лимонной кислоты/тетраэтоксисилан/карбоната аммония, для чего к раствору нитрата кальция при перемешивании добавляют раствор лимонной кислоты по молярному соотношению 10:1 и с помощью раствора гидроксида аммония pH данной системы доводят до 10-11, продолжая перемешивание, осуществляют допирование силикат- и карбонат-анионами для получения готового продукта со степенью замещения карбоната и кремния y=z=1, для чего последовательно добавляют расчетные количества сначала тетраэтоксисилана, затем карбоната аммония (NH₄)₂CO₃ и интенсивно

перемешивают в течение 5-10 минут, затем в композицию из нитрата кальция/лимонной кислоты/ГЭОС/карбоната аммония добавляют по каплям со скоростью 4÷5 мл/мин раствор гидрофосфата аммония $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ для получения готового продукта с молярным соотношением $C_{\text{Ca}^{2+}} / (C_{\text{PO}_4^{3-}} + C_{\text{CO}_3^{2-}} + C_{\text{C}_3\text{O}_4^{2-}})$ в диапазоне от 1,50 до 1,60, поддерживая рН реакционной смеси равным 10-11 с помощью гидроксида аммония, и перемешивают в течение 30 минут, отстаивают в течение 24 часов при комнатной температуре, после чего осадок отделяют, промывают и сушат при 100 - 120°C до постоянной массы с последующим измельчением.

10

15

20

25

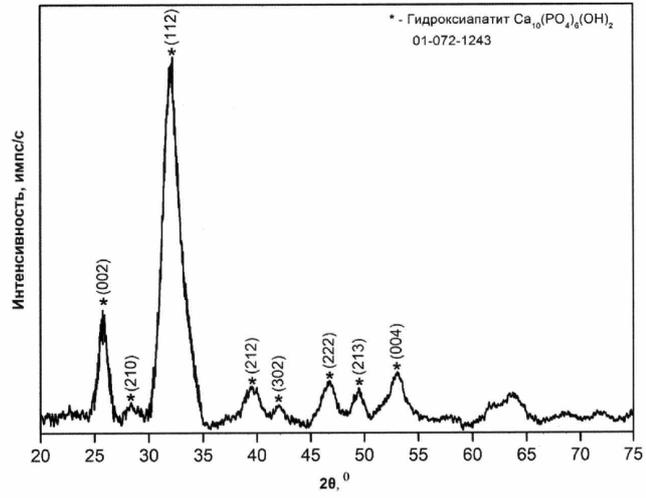
30

35

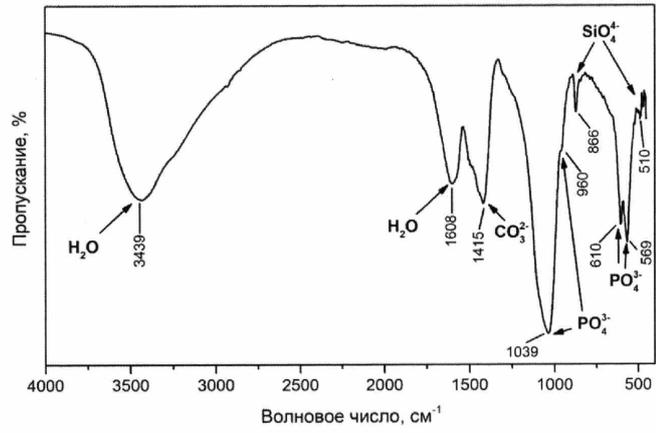
40

45

1

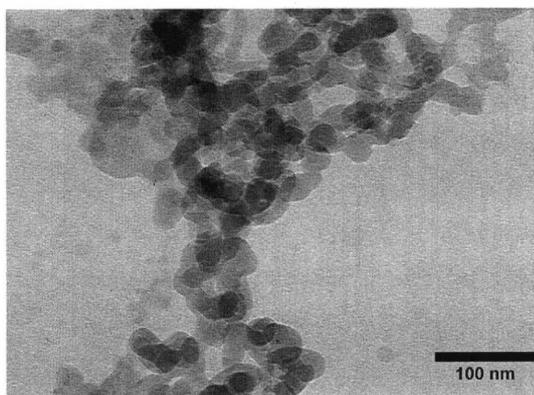


Фиг.1

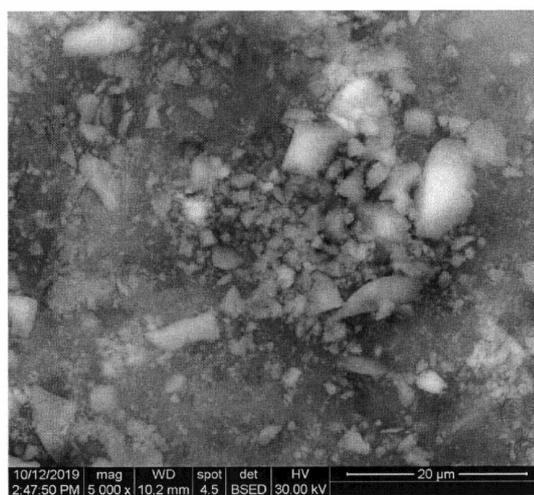


Фиг.2.

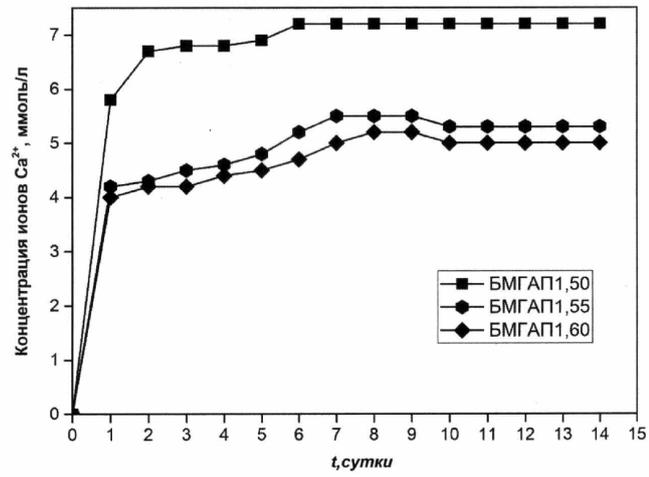
2



Фиг.3



Фиг.4



Фиг. 5