



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẢNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11)



1-0030055

(51)⁷ C30B 29/14; C01B 33/24; A61L 27/12; (13) B
C01B 25/32

(21) 1-2015-00592

(22) 06/09/2013

(86) PCT/RU2013/000781 06/09/2013

(87) WO/2014/014392 23/01/2014

(30) 2012130118 16/07/2012 RU

(45) 25/11/2021 404

(43) 25/06/2015 327A

(73) FEDERAL STATE AUTONOMOUS EDUCATIONAL INSTITUTION OF
HIGHER EDUCATION "BELGOROD STATE NATIONAL RESEARCH
UNIVERSITY" (RU)

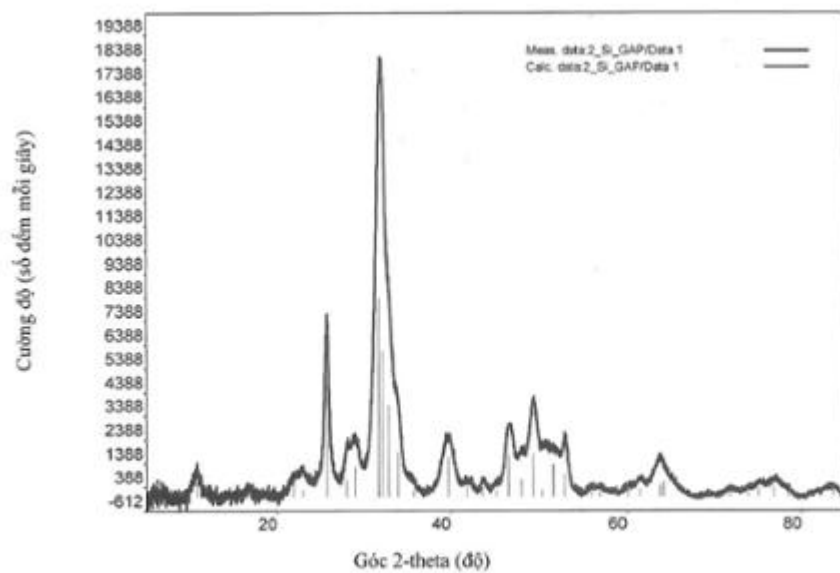
85, Pobedy St. Belgorod, 308015 (RU)

(72) TRUBITSYN, Mihail Alexandrovich (RU); GABRUK, Natalia Georgievna (RU);
DOAN, Van Dat (VN); LE, Van Tkhuon (VN).

(74) Công ty Cổ phần Sở hữu công nghiệp INVESTIP (INVESTIP)

(54) PHƯƠNG PHÁP TỔNG HỢP TINH THỂ NANO HYDROXYAPATIT BIẾN TÍNH
BỞI SILIC

(57) Sáng chế đề cập đến phương pháp tổng hợp tinh thể nano đơn pha hydroxyapatit biến tính bởi silic, phương pháp này bao gồm bước tổng hợp tinh thể bằng cách kết tinh từ dung dịch axit photphoric, canxi hydroxit và tetraetyl octosilicat trong môi trường pH không nhỏ hơn 9, bước lắng tạo pha, bước lọc và sấy kết tủa, và bước xử lý nhiệt kết tủa. Bước tổng hợp được tiến hành bằng cách cho từ từ dung dịch axit phosphoric 10-20% với tốc độ 0,2-0,8 ml/phút trên mỗi lít hỗn hợp dung dịch canxi hydroxit và tetraetyl octosilicat, được điều chế từ dung dịch canxi hydroxit nồng độ 0,08-0,16% và lượng tetraetyl octosilicat được tính toán vừa đủ để thu được sản phẩm Si-HA có hệ số thay thế silic $x = 1-2$, tỉ lệ mol $\text{Ca}/(\text{P}+\text{Si})$ bằng 1,67. Bước xử lý nhiệt được tiến hành ở nhiệt độ không nhỏ hơn 300°C, nhưng không cao hơn 400°C.



Giản đồ nhiễu xạ XRD của mẫu vật Si-HA với hệ số thay thế silic $x=2$

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến kỹ thuật tổng hợp vật liệu vô cơ, cụ thể là phương pháp sản xuất tinh thể nano hydroxyapatit biến tính bởi silic, có thể được sử dụng để sản xuất các vật liệu y tế dùng cho việc phục hồi, thay thế những khiếm khuyết, thương tổn của xương và khớp, đặc biệt là trong phẫu thuật chỉnh hình và nha khoa.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Trong những năm gần đây, trong lĩnh vực y học các vật liệu photphat - canxi được sử dụng hiệu quả với vai trò là vật liệu cấy ghép tương thích sinh học dùng cho việc phục hồi, thay thế những khiếm khuyết, thương tổn của xương và khớp, đặc biệt là trong phẫu thuật chỉnh hình và nha khoa.

Tuy nhiên, việc hạn chế các nguồn nguyên liệu tự thân và các rủi ro liên quan đến việc sử dụng các vật liệu có nguồn gốc từ người và động vật làm cho nhu cầu ứng dụng vật liệu xương tổng hợp trong nha khoa chỉnh hình trở nên cấp thiết. Yếu tố quyết định trong việc lựa chọn các nguồn nguyên liệu xương tổng hợp là phải có tính hoạt hóa và tương thích sinh học cao nhất, có khả năng tham gia vào quá trình tái tạo mô xương tự nhiên trong cơ thể.

Trong vòng 30-40 năm gần đây, hydroxyapatit (HA) có công thức hóa học $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ là một trong những vật liệu xương tổng hợp với thành phần photphat - canxi được sử dụng rộng rãi trong nha khoa và phẫu thuật chỉnh hình do có cấu trúc tinh thể tương tự như thành phần khoáng chất của mô xương người và động vật. Ngoài ra, nhờ các đặc tính quý giá như có hoạt tính và độ tương thích sinh học cao với các tế bào và các mô, tạo liên kết trực tiếp với xương non dẫn đến sự tái sinh xương nhanh mà không bị cơ thể đào thải cho nên HA được sử dụng làm vật liệu thay thế xương dưới dạng gốm sinh học [1]. Tuy nhiên, gốm HA tan không tốt cho cơ thể và không được hấp thụ trong khoảng thời gian hợp lý [2]. Thời gian lý tưởng cho việc hấp thụ hoàn toàn những vật liệu này là từ 1-3 năm. Trong khoảng thời gian đó các vật liệu này sẽ được thay thế bằng những xương non mới. Vì vậy, nhiệm vụ quan trọng trong việc tổng

hợp những vật liệu này là phải làm tăng hoạt tính sinh học cũng như khả năng tương tác giữa chúng với các mô xương. Một trong những phương pháp giải quyết vấn đề này là tổng hợp HA có kích thước nano cùng với việc xử lý nhiệt ở nhiệt độ thích hợp. Ngày nay để tổng hợp tinh thể nano HA người ta thường dùng phương pháp kết tinh HA từ những dung dịch có chứa ion canxi và photpho với tỉ lệ tương ứng. Phương pháp tương tự được mô tả trong bằng sáng chế RU số 2342938 [3].

Tuy nhiên, những kết quả nghiên cứu lâm sàng gần đây cho thấy những vật liệu y học được làm từ HA với công thức hóa học $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ ngoài những ưu điểm nổi bật kể trên, chúng còn có một số nhược điểm như: tốc độ nhả chậm thấp, tương tác yếu đến sự hình thành xương mới.

Một trong những phương hướng triển vọng để làm tăng tính nhả chậm cũng như khả năng tạo xương của vật liệu canxi-phosphat đó là biến tính hóa học hydroxyapatit bằng những ion tương thích sinh học cao như SiO_4^{4-} , CO_3^{2-} ... Một số nghiên cứu đã chỉ ra rằng hydroxyapatit được biến tính bởi anion silicat có khả năng cải thiện đáng kể tính tạo xương và làm tăng quá trình khoáng hóa của mô xương so với HA thông thường. Hydroxyapatit được biến tính anion silicat (viết tắt là Si-HA) thường được biết đến với công thức hóa học chung - $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_{6-x}(\text{SiO}_4)_x(\text{OH})_{2-x}$, với x – là hệ số hay mức độ thay thế silic [4-5].

I. R. Gibson và đồng nghiệp đã phát triển phương pháp tổng hợp Si-HA bằng cách kết tinh từ dung dịch hydroxit canxi $\text{Ca}(\text{OH})_2$ và axit phosphoric H_3PO_4 [6]. Phản ứng thực hiện ở nhiệt độ phòng, môi trường pH được giữ ở mức 10,5 bằng cách thêm hydroxit amoni NH_4OH . Nguồn Silic đưa vào trong cấu trúc HA được cung cấp từ dung dịch silic axetat $\text{Si}(\text{CH}_3\text{COO})_4$. Lượng tác nhân phản ứng được điều chế dựa trên điều kiện silic thay thế vào vị trí của photpho trong cấu trúc tinh thể HA với tỉ lệ hợp thức $\text{Ca}/(\text{P}+\text{Si})$ bằng 1,67. Kết tủa thu được đem nung ở nhiệt độ 1200°C trong 2 giờ. Nhược điểm của phương pháp này, một mặt là hệ số thay thế của silic thấp $x \leq 1$ (hàm lượng silic khoảng 0,8-1,5% khối lượng), mặt khác sản phẩm thu được sau khi xử lý nhiệt có chứa tạp chất canxi oxit hoặc tricanxi photphat khi hệ số thay thế cao, ví dụ $x > 1$.

Palard và cộng sự đã mô tả phương pháp tương tự dùng để thu nhận Si-HA bằng cách kết tủa từ dung dịch với tỉ lệ mol $\text{Ca}/(\text{P}+\text{Si})$ bằng 1,67 [7]. Tuy nhiên bột Si-HA

thu được bằng phương pháp này có chứa carbonat. Đồng thời tính chất của sản phẩm Si-HA với hệ số thay thế $x > 1$ và $x < 1$ có sự khác biệt tương đối lớn. Nếu hệ số $x < 1$, sản phẩm thu được sau khi xử lý nhiệt không còn chứa carbonat, trong khi đó bột Si-HA với hệ số thay thế $x > 1$ sau khi nung ở nhiệt độ lớn hơn 700°C xuất hiện hai pha: HA và α -tricanxi photphat. Đó cũng chính là nhược điểm được ghi nhận ở phương pháp của I. R. Gibson.

Gần nhất với quy trình kỹ thuật và kết quả thu được theo phương pháp theo sáng chế là phương pháp được mô tả trong công bố đơn sáng chế US20100173009A1 [8]. Theo phương pháp này Si-HA được tổng hợp từ dung dịch canxi hydroxit $\text{Ca}(\text{OH})_2$, axit phosphoric H_3PO_4 và silic tetraacetat $\text{Si}(\text{CH}_3\text{COO})_4$ với môi trường pH không nhỏ hơn 9. Trong đó các tác nhân phản ứng được cho vào bình phản ứng phải đảm bảo điều kiện tỉ lệ mol Ca/P trong khoảng từ 2,05 đến 2,55, lượng silic trong khoảng 2,9-6% khối lượng và tỉ lệ mol Ca/(P+Si) khoảng 1,50-1,66. Dung dịch axit phosphoric được cho vào bình và nhỏ từng giọt vào hỗn hợp $\text{Ca}(\text{OH})_2/\text{Si}(\text{CH}_3\text{COO})_4$ trong khoảng thời gian từ 60 đến 120 phút. Hỗn hợp phản ứng được khuấy đều trong 2 giờ và sau đó để già hóa trong vòng 24 giờ. Tất cả phản ứng diễn ra ở nhiệt độ phòng. Huyền phù được lọc qua giấy lọc bằng phễu Buchner với sự trợ giúp của máy hút chân không. Sau khi loại bỏ nước lọc, giấy lọc có chứa sản phẩm kết tủa được sấy ở nhiệt độ 90°C trong vòng 2 ngày. Sau đó, tách kết tủa và nghiền thành bột mịn bằng cối và chày dành cho phòng thí nghiệm. Bột mịn được đưa vào lò, nung ở áp suất không khí tại nhiệt độ $400\text{-}900^{\circ}\text{C}$ trong 1 giờ với tốc độ nung và làm nguội tương ứng là $2,5^{\circ}\text{C}/\text{phút}$ và $10^{\circ}\text{C}/\text{phút}$.

Phương pháp này cho phép thu được Si-HA đơn pha, đa tinh thể, cấu thành từ những hạt có kích thước 0,05-5 micro mét (50-5000 nm), có độ tan cao và có khả năng giải phóng lượng silic vừa đủ trong dung dịch.

Ưu điểm của phương pháp này là Si-HA thu được có độ tan khá cao so với gốm Si-HA cũng như HA không biến tính, và giải phóng lượng silic cao khi tiếp xúc với dung dịch. Đồng thời ghi nhận rằng lượng canxi được giữ ổn định hoặc tăng lên khi ngâm bột Si-HA trong dung dịch sinh lý. Đây chính là lợi thế khác biệt của sản phẩm thu được theo phương pháp này so với Si-HA có hệ số thay thế silic thấp.

Diện tích bề mặt của sản phẩm Si-HA nhận được theo phương pháp trên (từ 10-90 m²/g) tăng đáng kể so với diện tích bề mặt của HA thông thường khi nung các mẫu vật ở cùng một nhiệt độ. Ví dụ, sau khi nung ở nhiệt độ 900°C diện tích bề mặt Si-HA là 27 m²/g, còn của HA là 13 m²/g.

Trong khi đó, tác giả cũng đã chỉ ra rằng việc sử dụng tỉ lệ mol Ca/(P+Si) = 1,667 hoặc cao hơn có thể dẫn đến sự xuất hiện những pha không mong muốn trong sản phẩm. Chẳng hạn như sau khi nung ở 900°C, ngoài Si-HA người ta còn phát hiện sự hiện diện của pha thứ hai là CaO. Hơn nữa, sản phẩm thu được có thể có công thức $\text{Ca}_{10-\delta}(\text{PO}_4)_{6-x}(\text{SiO}_4)_x(\text{OH})_{2-x}$, với δ là sự thiếu hụt canxi do tỉ lệ mol Ca/(P+Si) nhỏ hơn 1,667.

Như vậy, những nhược điểm chính của phương pháp tổng hợp Si-HA nêu trên chính là sản phẩm thu được không có tính hoạt hóa cao, có nghĩa là tốc độ tan trong dung dịch sinh lý thấp; tính đơn pha của sản phẩm không được ổn định khi hệ số thay thế silic trong khoảng từ 1 đến 2 với tỉ lệ mol các tác nhân phản ứng Ca/(P+Si) từ 1,67 đến 1,69; và như một hệ quả, sản phẩm thu được có thể có sự thiếu hụt canxi lớn. Như đã biết, sự thiếu hụt canxi trong các mô xương của người và động vật có thể dẫn đến những vấn đề nghiêm trọng hơn là thiếu hụt silic. Cũng cần phải lưu ý rằng hydroxyapatit biến tính bởi ion silicat có công thức hóa học $\text{Ca}_{10-\delta}(\text{PO}_4)_{6-x}(\text{SiO}_4)_x(\text{OH})_{2-x}$ không đảm bảo nguyên tắc trung hòa điện tích. Đây chính là một trong những nguyên nhân dẫn đến sự xuất hiện của những tạp chất không mong muốn khi nung sản phẩm.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Nhiệm vụ của sáng chế này là đề xuất phương pháp tổng hợp tinh thể nano đơn pha hydroxyapatit biến tính bởi silic có hoạt tính sinh học và hệ số thay thế silic cao $x = 1-2$ với tỉ lệ mol các tác nhân phản ứng Ca/(P+Si) gần bằng 1,67.

Để giải quyết nhiệm vụ đặt ra là tổng hợp tinh thể nano Si-HA đơn pha với hệ số thay thế silic $x = 1-2$, tương ứng với lượng silic lên đến 6% theo khối lượng, tỉ lệ mol Ca/(P+Si) gần bằng 1,67, các tác giả sáng chế đề xuất phương pháp tổng hợp Si-HA bao gồm bước tổng hợp tinh thể bằng cách kết tinh từ dung dịch axit phosphoric, canxi hydroxit và tetraetyl octosilicat trong môi trường pH không nhỏ hơn 9 và tỉ lệ mol Ca/P trong khoảng từ 2,0 đến 2,5, bước lắng tạo pha, bước lọc và sấy kết tủa, và bước xử lý nhiệt kết tủa. Bước tổng hợp được tiến hành bằng cách cho từ từ dung dịch axit

phosphoric 10-20% với tốc độ 0,2-0,8 ml/phút trên mỗi lít hỗn hợp dung dịch canxi hydroxit và tetraetyl octosilicat, được điều chế từ dung dịch canxi hydroxit nồng độ 0,08-0,16% và lượng tetraetyl octosilicat được tính toán vừa đủ để thu được sản phẩm Si-HA có hệ số thay thế silic $x = 1-2$, tỉ lệ mol $\text{Ca}/(\text{P}+\text{Si})$ bằng 1,67. Bước xử lý nhiệt được tiến hành ở nhiệt độ không nhỏ hơn 300°C, nhưng không cao hơn 400°C.

Hiệu quả kỹ thuật đạt được:

- tổng hợp Si-HA đơn pha đúng tỉ lệ hợp thức có kích thước tinh thể trung bình khoảng 9,95-12,53 nm và diện tích bề mặt từ 108,7 đến 132,58 m²/g để đảm bảo cho sản phẩm thu được có hoạt tính sinh học cao.
- thu sản phẩm Si-HA, công thức $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_{6-x}(\text{SiO}_4)_x(\text{OH})_{2-x}$, với $1 \leq x \leq 2$, có tính đơn pha ổn định và khi nung không xuất hiện những pha phụ.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Hình 1: Giảm đồ nhiễu xạ XRD của Si-HA với hệ số thay thế silic $x=2$;

Hình 2: Giảm đồ nhiễu xạ XRD của Si-HA với hệ số thay thế silic $x=1$;

Hình 3: Phổ hồng ngoại của Si-HA với hệ số thay thế silic $x=2$;

Hình 4: Phổ hồng ngoại của Si-HA với hệ số thay thế silic $x=1$.

Mô tả chi tiết sáng chế

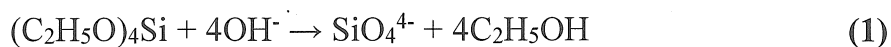
Nền tảng lý thuyết của sáng chế được đề xuất bao gồm những luận điểm sau:

Hydroxyapatit biến tính bởi silic có thể được biểu diễn bằng công thức hóa học $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_{6-x}(\text{SiO}_4)_x(\text{OH})_{2-x}$, với x là hệ số hoặc mức độ thay thế silic. Sự hiện diện của silic trong thành phần của mô xương có thể lên đến 6% khối lượng và đóng vai trò rất quan trọng trong sự hình thành xương tự nhiên với cấu trúc và chức năng cần thiết. Để đảm bảo lượng cần thiết của canxi và silic trong Si-HA tổng hợp thì hệ số thay thế silic phải nằm trong khoảng $x = 1-2$ với tỉ lệ mol $\text{Ca}/(\text{P}+\text{Si})$ gần 1,67.

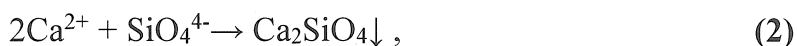
Tuy nhiên, theo những nghiên cứu của các tác giả trên thế giới, cho đến thời điểm hiện nay việc tổng hợp tinh thể đơn pha Si-HA, sở hữu những tính chất ưu việt giống như HA tự nhiên được hình thành trong xương người và động vật vẫn còn là một vấn đề lớn chưa được giải quyết. Để tổng hợp Si-HA có thành phần xác định thì trong dung

dịch với môi trường pH lớn hơn 9 cần phải chứa các ion canxi, photphat và silicat ở dạng tự do theo đúng tỉ lệ cần thiết. Tuy nhiên, không giống với ion canxi Ca^{2+} và photphat PO_4^{3-} , ion silicat có tính chất hóa học đặc biệt khi ở trong dung dịch nước, cụ thể hơn là chúng có xu hướng polyme hóa hình thành oligomer và xa hơn là hình thành các hạt silic dạng keo. Hơn nữa, tốc độ polyme hóa tăng theo độ tăng của nồng độ ion silicat SiO_4^{4-} và độ giảm tính kiềm của môi trường.

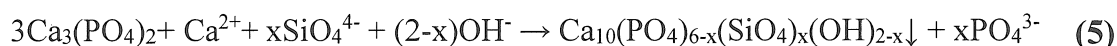
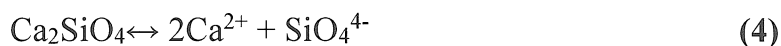
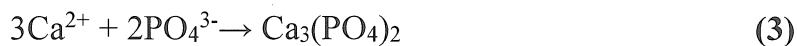
Trong phương pháp được đề xuất, cũng như trong các phương pháp mẫu được mô tả trong bằng sáng chế US20100173009A1, nguồn ion silicat được cung cấp từ dung dịch tetraethyl octosilicat (TEOS), được thêm vào trong dung dịch (hay huyền phù) canxi hydroxit ở giai đoạn đầu của quá trình tổng hợp. Các ion silicat được tạo ra từ quá trình thủy phân TEOS trong môi trường kiềm theo phản ứng:



Tiếp theo, ion silicat SiO_4^{4-} lập tức tham gia vào phản ứng với lượng dư ion Ca^{2+} hình thành nên chất ít tan canxi silicat theo phản ứng sau:



Ở giai đoạn hai của quá trình tổng hợp, dung dịch axit được cho vào hỗn hợp phản ứng với tốc độ xác định. Trong giai đoạn này hình thành nên các sản phẩm trung gian – canxi photphat vô định hình $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$. Hợp chất này sau đó chuyển thành hợp chất ít tan, bền hơn về mặt nhiệt động học trong hệ $\text{CaO-P}_2\text{O}_5\text{-H}_2\text{O}$ đó là hydroxyapatit. Do Ca_2SiO_4 có độ tan cao nhất so với $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ và HA cho nên canxi silicat bắt đầu tan và giải phóng ion SiO_4^{4-} . Những ion silicat này đi vào mạng tinh thể của pha mới vừa tạo nên và hình thành Si-HA.



Khi tổng hợp Si-HA đơn pha đúng theo tỉ lệ hợp thức với hệ số thay thế $x = 1-2$ (đến 6% silic theo khối lượng) theo cơ chế kể trên thì tất cả các giai đoạn của quá trình tổng hợp cần phải đồng bộ tốc độ phản ứng của các quá trình liên hợp 3-5. Nếu một phần ion silicat SiO_4^{4-} được phân ly từ Ca_2SiO_4 chưa kịp đi vào cấu trúc HA, thì sẽ hình thành nên hạt keo nano silicat bởi quá trình polyme hóa. Các hạt keo này không thể thay

thể photpho mà kết tinh lên bề mặt của các hạt $\text{Ca}(\text{OH})_2$ hoặc lên bề mặt các hạt HA vừa được tạo thành. Cùng với pha Si-HA trong sản phẩm thu được xuất hiện các sản phẩm phụ như là Si-HA không đúng tỉ lệ hợp thức $\text{Ca}_{10-x}(\text{PO}_4)_{6-x}(\text{SiO}_4)_x(\text{OH})_{2-x}$, không tuân theo định luật trung hòa điện. Sản phẩm không bền này có thể bị phá hủy và hình thành nên tricanxi photphat $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ canxi hydroxit $\text{Ca}(\text{OH})_2$ hoặc là canxi oxit CaO .

Để giải quyết nhiệm vụ đặt ra là tổng hợp tinh thể nano Si-HA đơn pha với hệ số thay thế silic $x = 1-2$, tương ứng với lượng silic lên đến 6% theo khối lượng, tỉ lệ mol $\text{Ca}/(\text{P}+\text{Si})$ gần bằng 1,67, các tác giả sáng chế đề xuất phương pháp tổng hợp Si-HA bao gồm bước tổng hợp tinh thể bằng cách kết tinh từ dung dịch axit phosphoric, canxi hydroxit và tetraetyl octosilicat trong môi trường pH không nhỏ hơn 9 và tỉ lệ mol Ca/P trong khoảng từ 2,0 đến 2,5, bước lắng tạo pha, bước lọc và sấy kết tủa, và bước xử lý nhiệt kết tủa. Bước tổng hợp được tiến hành bằng cách cho từ từ dung dịch axit phosphoric 10-20% với tốc độ 0,2-0,8 ml/phút trên mỗi lít hỗn hợp dung dịch canxi hydroxit và tetraetyl octosilicat, được điều chế từ dung dịch canxi hydroxit nồng độ 0,08-0,16% và lượng tetraetyl octosilicat được tính toán vừa đủ để thu được sản phẩm Si-HA có hệ số thay thế silic $x = 1-2$, tỉ lệ mol $\text{Ca}/(\text{P}+\text{Si})$ bằng 1,67, Bước xử lý nhiệt được tiến hành ở nhiệt độ không nhỏ hơn 300°C , nhưng không cao hơn 400°C .

Phương pháp này bao gồm các đặc điểm mới sau:

Tốc độ cấp dung dịch axit phosphoric nồng độ 10-20% là 0,2-0,8 ml/phút trên mỗi lít hỗn hợp dung dịch canxi hydroxit và tetraetyl octosilicat, được điều chế từ dung dịch canxi hydroxit nồng độ 0,08-0,16% và một lượng xác định etraethyorthosilicat, xử lý nhiệt được tiến hành ở nhiệt độ không nhỏ hơn 300°C , nhưng không cao hơn 400°C , tại vì việc xử lý nhiệt thấp hơn 300°C có thể làm giảm hoạt tính sinh học của sản phẩm, còn nếu vượt quá 400°C sẽ không có lợi về mặt kinh tế do tiêu tốn thêm năng lượng.

Việc sử dụng dung dịch canxi hydroxit với nồng độ thấp hơn 0,08% khối lượng không có lợi về mặt kinh tế vì hiệu suất sản phẩm không cao. Đồng thời sử dụng dung dịch canxi hydroxit có nồng độ vượt quá 0,16% khối lượng cũng không khả thi do canxi hydroxit có độ tan thấp.

Tốc độ cấp dung dịch axit phosphoric nồng độ 10-20% nhỏ hơn 0,2 ml/phút trên mỗi lít hỗn hợp canxi hydroxit và tetraethyl octosilicat không mang lại hiệu quả do hiệu suất thành phẩm sẽ không cao.

Tốc độ cấp dung dịch axit phosphoric nồng độ 10-20% lớn hơn 0,8 ml/phút trên mỗi lít hỗn hợp canxi hydroxit và tetraethyl octosilicat có thể dẫn đến sự hình thành Si-HA $\text{Ca}_{10-8}(\text{PO}_4)_{6-x}(\text{SiO}_4)_x(\text{OH})_{2-x}$ không bền, không đúng tỉ lệ hợp thức, không tuân theo định luật trung hòa điện, và sản phẩm này có thể bị phân hủy bởi nhiệt tạo nên tricanxi photphat $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$, canxi hydroxit $\text{Ca}(\text{OH})_2$ hoặc là canxi oxit CaO .

Các phương pháp dùng để phân tích

Phương pháp phân tích tinh nhiễu xạ tia X (XRD) được thực hiện trên máy nhiễu xạ Rigaku Ultima IV (Nhật Bản) với đầu dò D/teX Ultra. Khảo sát được tiến hành trong chế độ phản xạ (Brag-Brentano) với tia bức xạ $\text{CuK}\alpha$ (bước sóng $\lambda = 1,54178 \text{ \AA}$). Thông số làm việc của máy phát: điện thế gia tốc 40 kV, cường độ dòng điện 250 mA. Khảo sát được thực hiện trong Cuvette thạch anh. Không sử dụng dung môi khi cố định mẫu vật bột. Thông số khảo sát: góc quay $2\Theta = 5-85^\circ$, tốc độ ghi phổ $3^\circ/\text{phút}$. Phân tích định tính giản đồ nhiễu xạ và hồ sơ phổ cũng như việc xác định các thông số của mạng tinh thể được thực hiện bằng chương trình PDXL Qualitative Analysis dựa trên cơ sở dữ liệu ICDD (PDF 2008).

Phân tích định tính sự hiện diện của ion silicat ở những vị trí khác nhau trong cấu trúc tinh thể được thực hiện bằng phương pháp đo phổ hồng ngoại trên máy phân tích phổ hồng ngoại Nicolet 6700 (Thermo Electron Corporation, CHIA) với đầu dò MCT-A ($50 \mu\text{M}$).

Phổ hấp thụ hồng ngoại của các mẫu vật được ghi trong khoảng $400-4000 \text{ cm}^{-1}$ với những thông số sau: số lần quét 32; độ phân giải 4.000; độ tăng tốc 8,0. Phân tích phổ hồng ngoại, xác định giá trị số bước sóng được thực hiện bởi chương trình OMNIC (phiên bản 7.3) có sử dụng chức năng lọc tự động.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1:

Tổng hợp Si-HA với tỉ lệ mol $\text{Ca}/(\text{P}+\text{Si}) = 1,67$ và hệ số thay thế $x=2$ (gần 5,8% silic hay 19% ion silicat theo khối lượng) trong trường hợp nồng độ dung dịch canxi hydroxit-0,08% theo khối lượng, còn nồng độ dung dịch axit phosphoric 20% theo khối lượng.

Mẫu cân canxi hydroxit có khối lượng 0,8 g ở nhiệt độ phòng được thêm vào 1000 ml nước cất, khuấy trộn bởi máy khuấy điện từ trong 10-15 phút và để lắng trong 6 giờ cho đến khi tan hoàn toàn canxi hydroxit. Sau đó, thêm 0,44 ml TEOS (0,42 g, $\omega=99\%$) vào 1000 ml dung dịch canxi hydroxit 0,08%, dung dịch được khuấy mạnh nhờ máy khuấy điện từ trong 5-10 phút.

1,72 ml axit phosphoric (1,96 g, $\omega = 20\%$) cho vào phễu chia độ và thêm từng giọt vào dung dịch có chứa hỗn hợp canxi hydroxit/TEOS với vận tốc 0,6 ml/phút. Sau khi nhỏ hết thể tích axit phosphoric cần phải kiểm tra môi trường pH của hỗn hợp phản ứng và pH phải lớn hơn 10 vì tỉ lệ mol Ca/P cao. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 30 phút, sau đó để lắng tạo pha và già hóa trong 24 giờ. Tất cả các phản ứng diễn ra ở nhiệt độ phòng. Dung dịch keo tạo thành được lọc trên phễu Buchner với sự trợ giúp của máy hút chân không và giấy lọc. Sau đó kết tủa cùng với giấy lọc được cho vào bát sứ và sấy ở 90°C trong lò sấy cho đến khối lượng không đổi. Sau giai đoạn này Si-HA được nghiền nhỏ thành bột mịn bởi cối và chày dùng cho phòng thí nghiệm. Bột thu được cho vào lò nung ở nhiệt độ 300°C trong 2 giờ với tốc độ nung $10^{\circ}\text{C}/\text{phút}$. Giảm đồ nhiễu xạ XRD của mẫu vật Si-HA với hệ số thay thế $x = 2$ được biểu diễn trên hình 1. Phổ hồng ngoại của mẫu Si-HA với $x=2$ được biểu diễn trên hình 3.

Ví dụ 2

Tổng hợp Si-HA với tỉ lệ mol $\text{Ca}/(\text{P}+\text{Si}) = 1,67$ và hệ số thay thế $x=2$ (gần 5,8% silic hay 19% ion silicat theo khối lượng) trong trường hợp nồng độ dung dịch canxi hydroxit 0,18% theo khối lượng, còn nồng độ dung dịch axit phosphoric 10% theo khối lượng.

Mẫu cân canxi hydroxit có khối lượng 1,6 g ở nhiệt độ phòng được thêm vào 1000 ml nước cất, khuấy trộn bởi máy khuấy điện từ trong 10-15 phút và để lắng trong 6 giờ cho đến khi tan hoàn toàn canxi hydroxit. Sau đó, thêm 0,88 ml TEOS (0,84 g, $\omega = 99\%$) vào 1000 ml dung dịch canxi hydroxit 0,16%, dung dịch được khuấy mạnh nhờ máy khuấy điện từ trong 5-10 phút.

7,4 ml axit phosphoric (7,84 g, $\omega = 10\%$) cho vào phễu chia độ và thêm từng giọt vào dung dịch có chứa hỗn hợp canxi hydroxit/TEOS với vận tốc 0,6 ml/phút. Sau khi nhỏ hết thể tích axit phosphoric cần phải kiểm tra môi trường pH của hỗn hợp phản ứng và pH phải lớn hơn 10 vì tỉ lệ mol Ca/P cao. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 30 phút, sau đó để lắng tạo pha và già hóa trong 24 giờ. Tất cả các phản ứng diễn ra ở nhiệt độ phòng. Dung dịch keo tạo thành được lọc trên phễu Buchner với sự trợ giúp của máy hút chân không và giấy lọc. Sau đó kết tủa cùng với giấy lọc được cho vào bát sứ và sấy ở 90°C trong lò sấy cho đến khối lượng không đổi. Sau giai đoạn này Si-HA được nghiền nhỏ thành bột mịn bởi cối và chày dùng cho phòng thí nghiệm. Bột thu được cho vào lò nung ở nhiệt độ 350°C trong 2 giờ với tốc độ nung $10^{\circ}\text{C}/\text{phút}$.

Ví dụ 3

Tổng hợp Si-HA với tỉ lệ mol $\text{Ca}/(\text{P}+\text{Si}) = 1,67$ và hệ số thay thế $x = 2$ (gần 5,8% silic hay 19% ion silicat theo khối lượng) trong trường hợp nồng độ dung dịch canxi hydroxit 0,16% theo khối lượng, còn nồng độ dung dịch axit phosphoric 10% theo khối lượng và tốc độ cấp axit là 0,8 ml/phút.

Mẫu cân canxi hydroxit có khối lượng 1,6 g ở nhiệt độ phòng được thêm vào 1000 ml nước cất, khuấy trộn bởi máy khuấy điện từ trong 10-15 phút và để lắng trong 6 giờ cho đến khi tan hoàn toàn canxi hydroxit. Sau đó, thêm 0,88 ml TEOS (0,84 g, $\omega = 99\%$) vào 1000 ml dung dịch canxi hydroxit 0,16%, dung dịch được khuấy mạnh nhờ máy khuấy điện từ trong 5-10 phút.

7,4 ml axit phosphoric (7,84 g, $\omega = 10\%$) cho vào phễu chia độ và thêm từng giọt vào dung dịch có chứa hỗn hợp canxi hydroxit/TEOS với vận tốc 0,8 ml/phút. Sau khi nhỏ hết thể tích axit phosphoric cần phải kiểm tra môi trường pH của hỗn hợp phản ứng và pH phải lớn hơn 10 vì tỉ lệ mol Ca/P cao. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 30 phút, sau đó để lắng tạo pha và già hóa trong 24 giờ. Tất cả các phản ứng diễn ra ở nhiệt

độ phòng. Dung dịch keo tạo thành được lọc trên phễu Buchner với sự trợ giúp của máy hút chân không và giấy lọc. Sau đó kết tủa cùng với giấy lọc được cho vào bát sứ và sấy ở 90°C trong lò sấy cho đến khối lượng không đổi. Sau giai đoạn này Si-HA được nghiền nhỏ thành bột mịn bởi cối và chày dùng cho phòng thí nghiệm. Bột thu được cho vào lò nung ở nhiệt độ 300°C trong 2 giờ với tốc độ nung 10°C/phút.

Ví dụ 4

Tổng hợp Si-HA với tỉ lệ mol $\text{Ca}/(\text{P}+\text{Si}) = 1,67$ và hệ số thay thế $x = 2$ (gần 5,8% silic hay 19% ion silicat theo khối lượng) trong trường hợp nồng độ dung dịch canxi hydroxit 0,16% theo khối lượng, còn nồng độ dung dịch axit phosphoric 10% theo khối lượng và tốc độ cấp axit là 0,2 ml/phút.

Mẫu cân canxi hydroxit có khối lượng 1,6g ở nhiệt độ phòng được thêm vào 1000 ml nước cất, khuấy trộn bởi máy khuấy điện từ trong 10-15 phút và để lắng trong 6 giờ cho đến khi tan hoàn toàn canxi hydroxit. Sau đó, thêm 0,88 ml TEOS (0,84 g, $\omega = 99\%$) vào 1000 ml dung dịch canxi hydroxit 0,16%, dung dịch được khuấy mạnh nhờ máy khuấy điện từ trong 5-10 phút.

7,4 ml axit phosphoric (7,84 g, $\omega = 10\%$) cho vào phễu chia độ và thêm từng giọt vào dung dịch có chứa hỗn hợp canxi hydroxit/TEOS với vận tốc 0,2 ml/phút. Sau khi nhỏ hết thể tích axit phosphoric cần phải kiểm tra môi trường pH của hỗn hợp phản ứng và pH phải lớn hơn 10 vì tỉ lệ mol Ca/P cao. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 30 phút, sau đó để lắng tạo pha và già hóa trong 24 giờ. Tất cả các phản ứng diễn ra ở nhiệt độ phòng. Dung dịch keo tạo thành được lọc trên phễu Buchner với sự trợ giúp của máy hút chân không và giấy lọc. Sau đó kết tủa cùng với giấy lọc được cho vào bát sứ và sấy ở 90°C trong lò sấy cho đến khối lượng không đổi. Sau giai đoạn này Si-HA được nghiền nhỏ thành bột mịn bởi cối và chày dùng cho phòng thí nghiệm. Bột thu được cho vào lò nung ở nhiệt độ 300°C trong 2 giờ với tốc độ nung 10°C/phút.

Ví dụ 5

Tổng hợp Si-HA với tỉ lệ mol $\text{Ca}/(\text{P}+\text{Si}) = 1,67$ và hệ số thay thế $x = 2$ (gần 5,8% silic hay 19% ion silicat theo khối lượng) trong trường hợp nồng độ dung dịch canxi

hydroxit-0,16% theo khối lượng, còn nồng độ dung dịch axit phosphoric 10% theo khối lượng và tốc độ cấp axit là 1,0 ml/phút.

Mẫu cân canxi hydroxit có khối lượng 1,6 g ở nhiệt độ phòng được thêm vào 1000 ml nước cất, khuấy trộn bởi máy khuấy điện từ trong 10-15 phút và để lắng trong 6 giờ cho đến khi tan hoàn toàn canxi hydroxit. Sau đó, thêm 0,88 ml TEOS (0,84 g, $\omega=99\%$) vào 1000 ml dung dịch canxi hydroxit 0,16%, dung dịch được khuấy mạnh nhờ máy khuấy điện từ trong 5-10 phút.

7,4 ml axit phosphoric (7,84 g, $\omega=10\%$) cho vào phễu chia độ và thêm từng giọt vào dung dịch có chứa hỗn hợp canxi hydroxit/TEOS với vận tốc 1,0 ml/phút. Sau khi nhỏ hết thể tích axit phosphoric cần phải kiểm tra môi trường pH của hỗn hợp phản ứng và pH phải lớn hơn 10 vì tỉ lệ mol Ca/P cao. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 30 phút, sau đó để lắng tạo pha và già hóa trong 24 giờ. Tất cả các phản ứng diễn ra ở nhiệt độ phòng. Dung dịch keo tạo thành được lọc trên phễu Buchner với sự trợ giúp của máy hút chân không và giấy lọc. Sau đó kết tủa cùng với giấy lọc được cho vào bát sứ và sấy ở 90°C trong lò sấy cho đến khối lượng không đổi. Sau giai đoạn này Si-HA được nghiền nhỏ thành bột mịn bởi cối và chày dùng cho phòng thí nghiệm. Bột thu được cho vào lò nung ở nhiệt độ 300°C trong 2 giờ với tốc độ nung 10°C/phút.

Từ bảng 1 nhận thấy rằng khi tăng tốc độ cấp axit dẫn đến sự xuất hiện của pha phụ thứ hai.

Ví dụ 6

Tổng hợp Si-HA với tỉ lệ mol Ca/(P+Si) = 1,67 và hệ số thay thế $x=1$ (gần 2,85% silic hay 9,35% ion silicat theo khối lượng) trong trường hợp nồng độ dung dịch canxi hydroxit 0,16% theo khối lượng, còn nồng độ dung dịch axit phosphoric 10% theo khối lượng và tốc độ cấp axit là 0,6 ml/phút.

Mẫu cân canxi hydroxit có khối lượng 1,6 g ở nhiệt độ phòng được thêm vào 1000 ml nước cất, khuấy trộn bởi máy khuấy điện từ trong 10-15 phút và để lắng trong 6 giờ cho đến khi tan hoàn toàn canxi hydroxit. Sau đó, thêm 0,44 ml TEOS (0,42 g, $\omega=99\%$) vào 1000 ml dung dịch canxi hydroxit 0,16%, dung dịch được khuấy mạnh nhờ máy khuấy điện từ trong 5-10 phút.

9,3 ml axit phosphoric (9,8g $\omega = 10\%$) cho vào phễu chia độ và thêm từng giọt vào dung dịch có chứa hỗn hợp canxi hydroxit/TEOS với vận tốc 0,6 ml/phút. Sau khi nhỏ hết thể tích axit phosphoric cần phải kiểm tra môi trường pH của hỗn hợp phản ứng và pH phải lớn hơn 10 vì tỉ lệ mol Ca/P cao. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 30 phút, sau đó để lắng tạo pha và già hóa trong 24 giờ. Tất cả các phản ứng diễn ra ở nhiệt độ phòng. Dung dịch keo tạo thành được lọc trên phễu Buchner với sự trợ giúp của máy hút chân không và giấy lọc. Sau đó kết tủa cùng với giấy lọc được cho vào bát sứ và sấy ở 90°C trong lò sấy cho đến khối lượng không đổi. Sau giai đoạn này Si-HA được nghiền nhỏ thành bột mịn bởi cối và chày dùng cho phòng thí nghiệm. Bột thu được cho vào lò nung ở nhiệt độ 300°C trong 2 giờ với tốc độ nung $10^{\circ}\text{C}/\text{phút}$.

Giản đồ nhiễu xạ XRD và phổ hồng ngoại mẫu vật Si-HA với hệ số thay silic $x = 1$ được biểu diễn tương ứng ở hình 2 và 4.

Ví dụ 7

Tổng hợp Si-HA với tỉ lệ mol $\text{Ca}/(\text{P}+\text{Si}) = 1,67$ và hệ số thay thế $x = 2$ (gần 5,8% silic hay 19% ion silicat theo khối lượng) trong trường hợp nồng độ dung dịch canxi hydroxit 0,08% theo khối lượng, còn nồng độ dung dịch axit phosphoric 20% theo khối lượng và tốc độ cấp axit là 0,6 ml/phút.

Mẫu cân canxi hydroxit có khối lượng 0,8 g ở nhiệt độ phòng được thêm vào 1000 ml nước cất, khuấy trộn bởi máy khuấy điện từ trong 10-15 phút và để lắng trong 6 giờ cho đến khi tan hoàn toàn canxi hydroxit. Sau đó, thêm 0,44 ml TEOS (0,42 g, $\omega = 99\%$) vào 1000 ml dung dịch canxi hydroxit 0,08%, dung dịch được khuấy mạnh nhờ máy khuấy điện từ trong 5-10 phút.

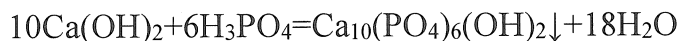
1,72 ml axit phosphoric (1,96 g, $\omega = 20\%$) cho vào phễu chia độ và thêm từng giọt vào dung dịch có chứa hỗn hợp canxi hydroxit/TEOS với vận tốc 0,6 ml/phút. Sau khi nhỏ hết thể tích axit phosphoric cần phải kiểm tra môi trường pH của hỗn hợp phản ứng và pH phải lớn hơn 10 vì tỉ lệ mol Ca/P cao. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 30 phút, sau đó để lắng tạo pha và già hóa trong 24 giờ. Tất cả các phản ứng diễn ra ở nhiệt độ phòng. Dung dịch keo tạo thành được lọc trên phễu Buchner với sự trợ giúp của máy hút chân không và giấy lọc. Sau đó kết tủa cùng với giấy lọc được cho vào bát sứ và sấy ở 90°C trong lò sấy cho đến khối lượng không đổi. Sau giai đoạn này Si-HA

được nghiền nhỏ thành bột mịn bởi cối và chày dùng cho phòng thí nghiệm. Bột thu được cho vào lò nung ở nhiệt độ 250°C trong 2 giờ với tốc độ nung 10°C/phút.

Từ bảng 2 nhận thấy rằng, mặc dù hàm lượng silic chứa trong mẫu Si-HA được tổng hợp theo ví dụ 7 (5,8% khối lượng) cao hơn so với mẫu Si-HA được tổng hợp theo ví dụ 6 (2,85% khối lượng) nhưng lượng silic giải phóng ra khi chúng được ngâm trong dung dịch SBF là gần như nhau. So sánh với các mẫu Si-HA của ví dụ 1-4 có chứa cùng một hàm lượng silic trong tinh thể nhưng lượng silic được giải phóng ra khi ngâm trong dung dịch SBF gấp 1,5 lần so với mẫu ở ví dụ 7. Điều này được khẳng định bằng sự giảm tính hoạt hóa sinh học khi nung mẫu vật ở nhiệt độ thấp hơn 300°C.

Ví dụ 8

Tổng hợp hydroxyapatit theo bằng sáng chế RU số 2342938. Do một số đặc điểm, tính chất của hydroxyapatit không được đưa ra trong sáng chế này nên các tác giả sáng chế đã xác định chúng bằng thực nghiệm. Tinh thể nano HA được tổng hợp theo phương pháp ướt bằng cách cho từ từ dung dịch axit phosphoric H_3PO_4 vào dung dịch bão hòa $Ca(OH)_2$ với tốc độ cấp 1 ml/phút. Phương trình phản ứng có thể được biểu diễn như sau:



Giá trị pH khi kết thúc phản ứng đạt khoảng 10,2. Hỗn hợp phản ứng được để lắng kết tinh trong 24 giờ. Huyền phù thu được có nồng độ khoảng 2% khối lượng đem sấy khô trong máy sấy ở nhiệt độ 95°C, sau đó được nung ở 350°C trong 2 giờ.

Ví dụ 9 (theo mẫu)

Tổng hợp Si-HA theo công bố đơn sáng chế US 20100173009 A1.

Do một số đặc điểm, tính chất của Si-HA không được đưa ra trong sáng chế này nên các tác giả sáng chế đã xác định chúng bằng thực nghiệm. Theo phương pháp được mô tả trong công bố đơn sáng chế này, các tác giả sáng chế đã tiến hành tổng hợp Si-HA với tỉ lệ mol $Ca/P = 2,5$; $Ca/(P+Si) = 1,67$ và hàm lượng silic khoảng 5,8% khối lượng (19% khối lượng ion silicat).

0,495 mol canxi hydroxit (36,679 g) được thêm vào 1000 ml nước cất và khuấy đều trong 15 phút với sự trợ giúp của máy khuấy điện từ. Sau đó, thêm trực tiếp 0,099 mol TEOS (20,800 g, $\omega = 99\%$) vào huyền phù canxi hydroxit. Hỗn hợp này được khuấy trong 15 phút. Dung dịch axit phosphoric H_3PO_4 nồng độ 2% theo khối lượng được điều chế bằng cách cho 0,198 mol (22,828 g) axit phosphoric 85% vào 1000 ml nước cất và khuấy đều. Dung dịch axit thu được cho vào phễu chia độ và thêm từng giọt vào dung dịch có chứa hỗn hợp canxi hydroxit/TEOS với vận tốc 16 ml/phút. Sau khi nhỏ hết thể tích axit phosphoric cần phải kiểm tra môi trường pH của hỗn hợp phản ứng và pH phải lớn hơn 10. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 60 phút, sau đó để lắng tạo pha và già hóa trong 24 giờ. Tất cả các phản ứng diễn ra ở nhiệt độ phòng. Dung dịch keo tạo thành được lọc trên phễu Buchner với sự trợ giúp của máy hút chân không và giấy lọc. Sau đó kết tủa cùng với giấy lọc được cho vào bát sứ và sấy ở $90^\circ C$ trong lò sấy trong khoảng thời gian 2 ngày. Sau giai đoạn này Si-HA được nghiền nhỏ thành bột mịn bởi cối và chày dùng cho phòng thí nghiệm. Bột thu được cho vào lò nung ở nhiệt độ $900^\circ C$ trong 1 giờ với tốc độ nung và làm nguội tương ứng là $2,5^\circ C/phút$ và $10^\circ C/phút$.

Các mẫu Si-HA thu được ở các ví dụ 1-9 được phân tích xác định diện tích bề mặt, thể tích và kích thước trung bình của lỗ trống, cũng như độ hoạt hóa sinh học.

Diện tích bề mặt của hạt, thể tích và kích thước trung bình của lỗ trống của các mẫu vật được xác định bằng phương pháp hấp thụ nitơ lỏng (phương pháp BET) trên máy hấp thụ tự động TriStar II 3020 (sản xuất bởi công ty Micromeritics tại Mỹ). Diện tích bề mặt được tính dựa theo đường đẳng nhiệt hấp thụ hơi nitơ bằng phương pháp một điểm BET tại điểm $P/P_0 = 0,318937093$.

Độ hoạt tính sinh học được xác định như sau: Lượng chính xác 0,3g mẫu vật được cho vào 50 ml dung dịch mô phỏng dịch thể cơ thể SBF (pH = 7,4; cation: Na^+ - 142 mM, K^+ - 5 mM, Ca^{2+} - 2,5 mM, Mg^{2+} - 1,5 mM; anion: Cl^- - 125 mM, HCO_3^- - 27 mM, HPO_4^{2-} - 1 mM, SO_4^{2-} - 0,5 mM). Thời gian tiếp xúc – 1 giờ.

Hàm lượng ion Ca^{2+} trong dung dịch được xác định bằng phương pháp tạo phức với Trilon B và chất chỉ thị Eriochrome black T.

Hàm lượng silic trong dung dịch được xác định bằng phương pháp huỳnh quang tia X trên máy phân tích “Spectroscan”.

Bảng 1 trình bày các đặc tính lý hóa của các mẫu thu được trong các ví dụ 1-9.

Bảng 1. Đặc tính lý hóa của các mẫu thu được trong các ví dụ 1-9							
Tên mẫu vật	Phần trăm khối lượng silic, %	Hệ số thay thế, x	Tỉ lệ mol Ca/P	Tỉ lệ mol Ca/(P+Si)	Số lượng pha	Thông số mạng tinh thể, nm	
						trục a	trục c
Ví dụ 1	5,8	2	2,5	1,67	1	0,9430	0,6932
Ví dụ 2	5,8	2	2,5	1,67	1	0,9435	0,6931
Ví dụ 3	5,8	2	2,5	1,67	1	0,9433	0,6932
Ví dụ 4	5,8	2	2,5	1,67	1	0,9432	0,6935
Ví dụ 5	5,8	2	2,5	1,67	2	0,9429	0,6934
Ví dụ 6	2,85	1	2,5	1,67	1	0,9428	0,6930
Ví dụ 7	5,8	2	2,5	1,67	1	0,9434	0,6931
Ví dụ 8 (theo bằng sáng chế RU 2349381)	0	0	1,67		1	0,9414	6,8660
Ví dụ 9 (theo công bố đơn sáng chế US 20100173009 A1)	5,8	2	2,5	1,67	2	0,9431	6,9330

Bảng 2. Chỉ số thuộc tính của các mẫu thu được theo ví dụ 1-9

Tên mẫu vật	Kích thước trung bình của tinh thể, mn	Diện tích bề mặt, m ² /g	Nồng độ ion Ca sau khi ngâm 1 giờ trong dung dịch SBF*, µg/ml	Nồng độ ion Si sau khi ngâm 1 giờ trong dung dịch SBF, µg/ml
Ví dụ 1	11,68	122,22	89	34
Ví dụ 2	12,53	120,34	89	33
Ví dụ 3	10,89	125,62	90	37
Ví dụ 4	9,95	132,58	94	38
Ví dụ 5	14,31	120,52	78	27
Ví dụ 6	11,37	108,97	81	20
Ví dụ 7	12,4	125,97	70	22
Ví dụ 8 (theo bằng sáng chế RU 2349381)	65,5	67,7	67	0
Ví dụ 9 (theo công bố đơn sáng chế US 20100173009 A1)	87,6	47	58	17

*SBF (synthetic body fluid) – môi trường mô phỏng dịch cơ thể người.

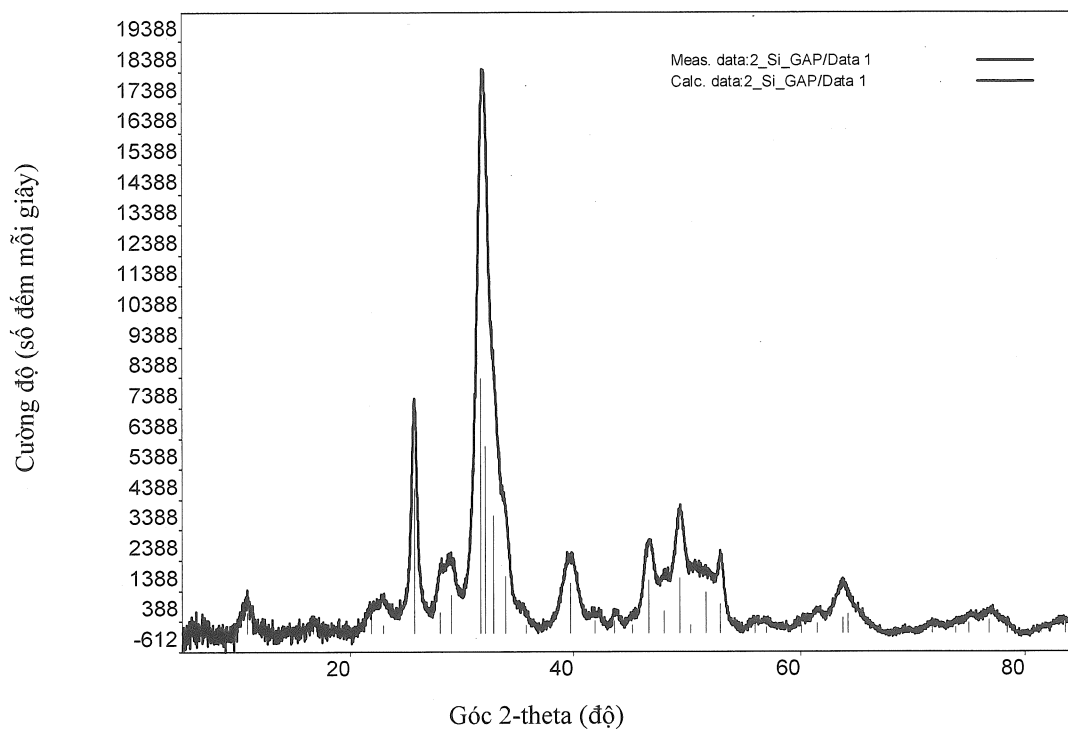
Từ bảng 1 và 2 cho thấy rằng, nhiệm vụ đề xuất phương pháp tổng hợp tinh thể nano hydroxyapatit biến tính bởi silic với hệ số thay thế silic $x = 1-2$ (tương ứng với hàm lượng silic đến 6% khối lượng) có tỉ lệ mol $\text{Ca}/(\text{P}+\text{Si})$ gần bằng 1,67, và xử lý nhiệt ở nhiệt độ dưới nhiệt độ thiêu kết đã được giải quyết. Sản phẩm thu được theo phương pháp đề xuất đáp ứng đầy đủ yêu cầu kĩ thuật đã đặt ra, tức là thu được tinh thể nano đơn pha Si-HA $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_{6-x}(\text{SiO}_4)_x(\text{OH})_{2-x}$ ($1 \leq x \leq 2$) đúng theo tỉ lệ hợp thức có kích thước trung bình của tinh thể từ 9,95-12,53 nm, diện tích bề mặt của hạt 108,97 -132,58 m^2/g , hoạt tính sinh học cao và không tạo pha phụ khi nung.

Tài liệu tham khảo

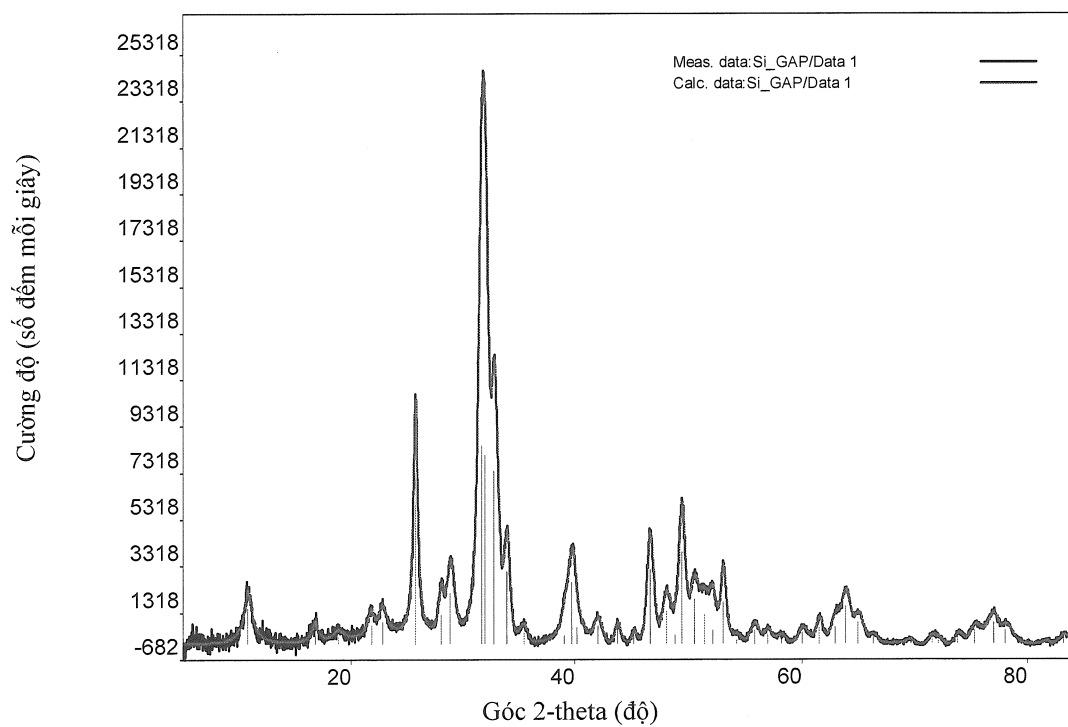
1. Barinov S.M., Komlev B.C. Bioceramics based on calcium phosphate. - M.: Science, 2005. - 187 p.
2. S.R.A.T Klein et al., J. Biomed. Mater. Res., 1983, 17, 769.
3. Patent RU 2342938, IPC (2006.01): A61K 33/42 , A61K 33/06 , A61K 9/10 , A61K6/033, A61L 27/12, B82B 3/00, C01B 25/32, published on 10.01.2009
4. N.Patel, S.M.Best, W.Bonfield et al. A comparative study on the in vivo behavior of hydroxyapatite and silicon substituted hydroxyapatite granules. Journal of materials science: Materials in medicine 13 (2002), p.1199- 1206.
5. N.Patel et al. In vivo assessment of hydroxyapatite and silicate-substituted hydroxyapatite granules using an ovine defect model. Journal of materials science: Materials in medicine 16 (2005), p.429- 440.
6. I.R.Gibson, S.M.Best, and W.Bonfield. Chemical characterization of silicon-substituted hydroxyapatite. Journal of Biomedical Materials Research, 44:422-428, 1999.
7. Palard et al. Journal of Solid State Chemistry, 181 (in 2008), p.1950- 1960.
8. US Patent 20100173009 A1. Silicate-substituted hydroxyapatite. I.R.Gibson et al

Yêu cầu bảo hộ

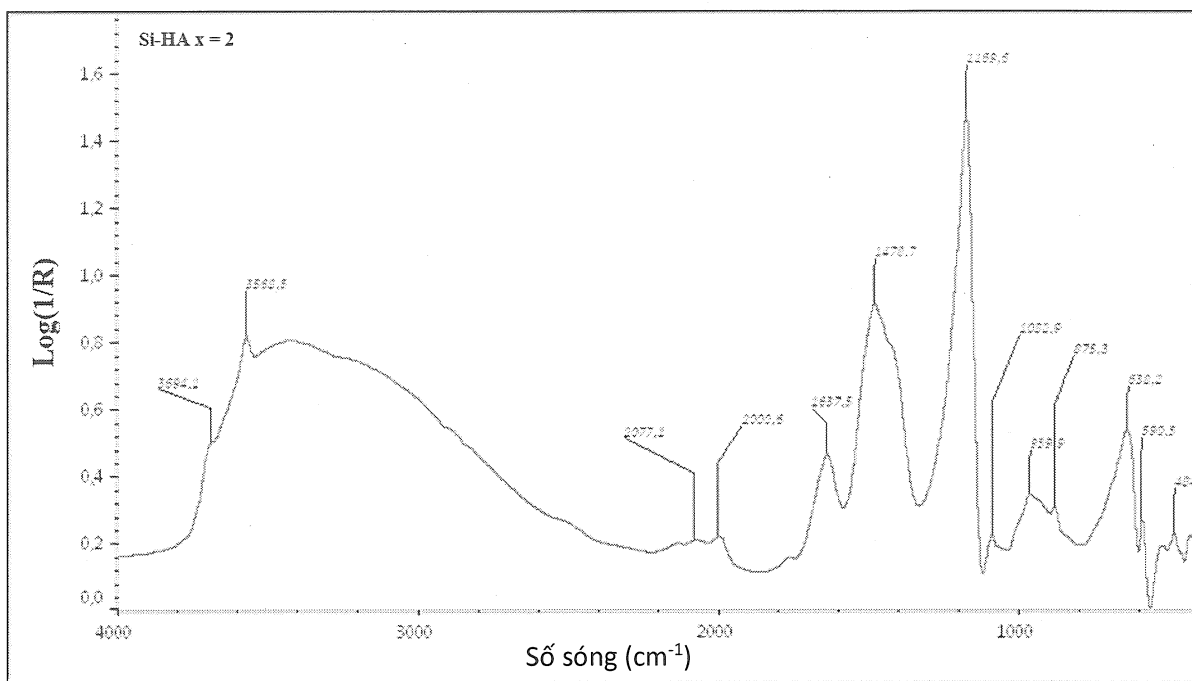
1. Phương pháp tổng hợp tinh thể nano đơn pha hydroxyapatit biến tính bởi silic bao gồm: bước tổng hợp tinh thể bằng cách kết tinh từ dung dịch chất phản ứng chứa axit phosphoric, canxi hydroxit và tetraetyl octosilicat trong môi trường pH không nhỏ hơn 9 và tỉ lệ mol Ca/P trong khoảng từ 2,0 đến 2,5; bước lắng tạo pha; bước lọc và sấy kết tủa, và bước xử lý nhiệt kết tủa, khác biệt ở chỗ: bước tổng hợp được tiến hành bằng cách cho từ từ dung dịch axit phosphoric 10-20% với tốc độ 0,2-0,8 ml/phút trên mỗi lít hỗn hợp dung dịch canxi hydroxit và tetraetyl octosilicat, được điều chế từ dung dịch canxi hydroxit nồng độ 0,08-0,16% và lượng tetraetyl octosilicat được tính toán vừa đủ để thu được sản phẩm Si-HA có hệ số thay thế silic $x = 1-2$, tỉ lệ mol Ca/(P+Si) bằng 1,67, và bước xử lý nhiệt được tiến hành ở nhiệt độ không nhỏ hơn 300°C, nhưng không cao hơn 400°C.



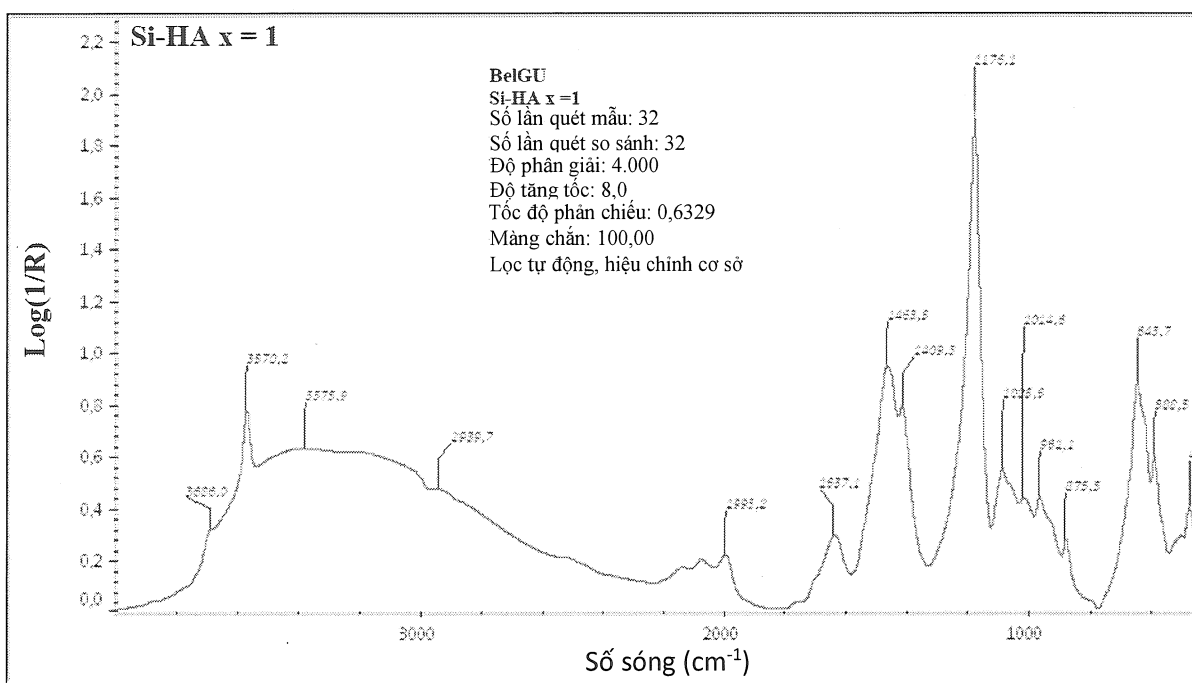
Hình 1: Giảm đồ nhiễu xạ XRD của mẫu vật Si-HA với hệ số thay thế silic $x=2$



Hình 2: Giảm đồ nhiễu xạ XRD của mẫu vật Si-HA với hệ số thay thế silic $x=1$



Hình 3: Phổ hồng ngoại của mẫu vật Si-HA với hệ số thay thế silic x = 2



Hình 4: Phổ hồng ngoại của mẫu vật Si-HA với hệ số thay thế silic x = 1