

XIII. Erdélyi Tudományos Diákköri Konferencia
Kolozsvár. 2010. május 14-16

**A hidroxipatit kristályosodását befolyásoló
reakcióparaméterek meghatározása és a kristályosodásra
gyakorolt hatásuknak a tanulmányozása**

Vezetőtanárok:

Dr. Ing. Barabás Réka, Adjunktus

Drd. Dejeu Valentina

Szerző:

Pruker Emánuel István

IV év vegyészmérnöki

2010. MÁJUS
KOLOZSVÁR

ELMÉLETI RÉSZ

1. Bevezető

1.1. Apatitok

A kalciumfoszfátok iránt nagy az érdeklődés. Több kutatás témájául is szolgáltak a múltban. Már a XIX. században Berzelius nehézségekbe ütközött a sztöchiometriai meghatározásuk során. Később Hansen bevezette a különböző kalcium-foszfát kristály fázisok gondolatát. A legfontosabb fázisok vizes oldatban az *1. táblázatban* vannak feltüntetve, csökkenő oldhatósági sorrendben. ^[1]

Molecular Type	Ca/P ratio	Name
$\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$	0.5	Monohydrate Calcium Phosphate, (MCPH)
$\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$	0.5	Monocalcium Phosphate, (MCP)
$\text{Ca}(\text{HPO}_4) \cdot \text{H}_2\text{O}$	1	Dicalcium Phosphate Dihydrate, (DCPD)
$\text{Ca}_8\text{H}_2(\text{PO}_4)_6 \cdot \text{H}_2\text{O}$	1.33	Octacalcium Phosphate, (OCP)
	1.40-1.50	Amorphous Calcium Phosphate, (ACP)
a- and b- $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$	1.5	Tricalcium Phosphate, (TCP)
$\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3(\text{OH})$	1.67	Hydroxyapatite, (HAP)

1. táblázat. Kalcium-foszfát sók vizes oldatban, szobahőmérsékleten ^[1]

Az apatitok a foszfát ásványok egy csoportja, amely alatt leginkább a hidroxiapatit, fluorapatit, klórapatit illetve brómapatit értendő, melyek nevüket a magas OH^- , F^- , Cl^- , vagy Br^- iontartalmuk miatt kapták. Ezen apatitok általános képlete $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH}, \text{F}, \text{Cl}, \text{Br})_2$, a kristályrács egy-egy cellája $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$, $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{F})_2$, $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{Cl})_2$ illetve $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{Br})_2$ egységekből áll. Az apatitok azon kevés ásványok közé tartoznak, melyeket biológiai mikro-környezeti rendszerekben állítanak elő és alkalmaznak. Az apatitnak létezik egy olyan ritka formája, amelyben az OH csoportok nagy része hiányzik valamint sok karbonát és savas foszfát szubsztituenst tartalmaz; ez nagy mennyiségben fordul elő a csontok felépítésében.

A fluorapatit jobban ellenáll a savas támadásnak, mint a hidroxiapatit. Ebből az okból kifolyólag a fogkrémekre jellemző, hogy fluorid anion forrást (NaF , Na_2PFO_3) tartalmaznak. Hasonlóan a fluorozott víz a fogakban lévő apatit hidroxil csoportjának cseréjét teszi lehetővé fluorid ionra.

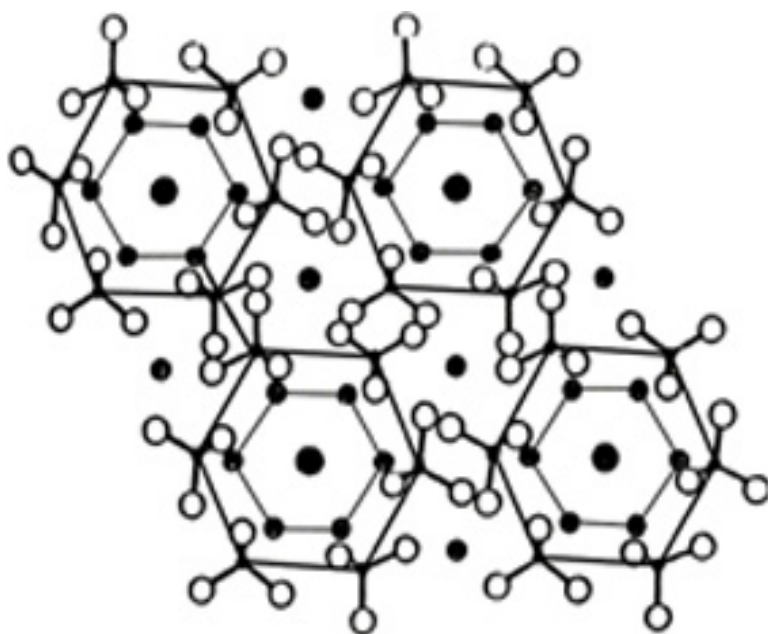
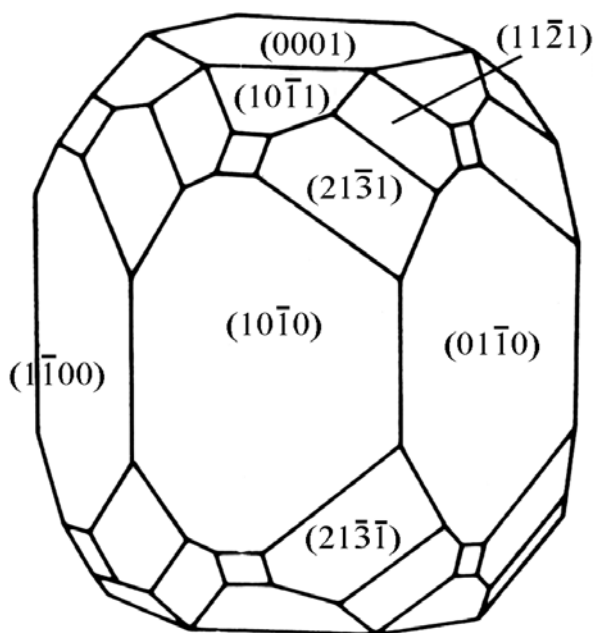
A túl sok fluorid a fogazatban és/vagy csontozatban idült fluormérgezéséhez vezethet.

1.1.1. Hidroxiapatit általános jellemzői

A hidroxiapatit a kalcium-apatit természetben előforduló ásványi formája, melynek képlete $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3(\text{OH})$, de az általános formája $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$, amely rávilágít arra, hogy a kristályrács egy cellája két egységből áll. Úgy a természetes, mint a szintetikus hidroxiapatit tulajdonságai széles körben változnak. A részecskék mérete 10^2 és 10^6 nm között változhat, míg a Ca/P molarány 1.2 és 2.0 között, oldhatósági állandók eltérhetnek 10^{11} fölötti értékkel is.^[2]

Az OH^- ion helyettesíthető fluorid, klorid vagy karbonát ionnal, ezáltal fluorapatit illetve klórapatit képződik. A szerkezete hexagonális dipiramisos ionkristály. Molekulatömege 502.31 gm, relatív sűrűsége 3.08, a Mohs-féle keménységi skálán 5 értékű, sűrűsége pedig 3.156 g/cm^3 . A tiszta HAp por fehér színű, de a természetben barna, sárga vagy sárgászöld színben is előfordulhat.

Jellemző rá az ionszubsztitúció, a kalcium ion két vegyértékű Cd, Cu, Zn, Pb, Hg, Sr, Mg ionokkal helyettesíthető. Reagál savakkal: HCl , H_2SO_4 , H_3PO_4 , HNO_3 .^[3]



1.ábra. Hidroxiapatit kristály morfológiája, (x,y) levetítése a (001) hidroxiapatit síknak (4 cella)

1.1.2. A hidroxiapatit előfordulása

A hidroxiapatit a gerincesek csontozatának legfontosabb alkotó eleme, ezen kívül megtalálható még a korallak, kagylók és más tengeri élőlényekben, valamint a tojáshéjban is. Az emberi test össztömegének 1.5%-a kalcium, ennek 99%-a a fogakban, csontokban található, melynek 98%-a hidroxiapatit formájában fordul elő. A HAp beépül a csontszövetbe, amely sok foszfát csoportot tartalmaz. A gerincesek csontjainak közel 50%-a a szervesen ásványi HAp egy módosult formájából épülnek fel. A dentinben, csontban 20-60 nm x 20 nm-es, a zománcban 500-600 nm x 30 nm-es kristályok fordulnak elő.

1.1.3. A hidroxiapatit felhasználása

A hidroxiapatit termodinamikailag legstabilabb kalcium-foszfát só. Fontos vegyület a műtrágyaiparban, a protein kromatográfiában, vízkezelési eljárásokban, bioaktív anyagok előállításában, főleg annak köszönhetően, hogy a gerincesek kemény szöveteinek (csontok és fogak) szervesen kristályos alkotó eleme. Továbbá, a HAp nagy mennyiségű lerakódása a szervezetben olyan rendellenességekhez vezethet mint például: porc ízületi gyulladás, vese-, hólyag- és epekő képződés, az átültetett szívbillentyűk elmeszesedése, stb.

A biológiai kalcinálási folyamatokban való részvételének köszönhetően, a HAp mintavegyületnek tekinthető a biomineralizáció jelenségének fizikai-kémiai tanulmányozásában.^[1]

A hidroxiapatit jó bioaktivitással és biokompatibilitással rendelkező, a kemény vagy lágy szövetbe könnyen beépülő csontszerű anyag, melyet implantátumok, foggyökér, műcsontok előállítására használnak. A csonttal hasonló összetételű hidroxiapatit hozzájárul, a csontok újraképződésében mikor beépítik a sérült vázba ^[4]. Nagy felszíne bioaktívan hat, elősegíti az oszteoblasztok megtelepedését, 4-6 hónap alatt teljesen reszorbeálódik. Élettani szerepe a csontok keménységének és szilárdságának fenntartása. A hidroxiapatit olyan mikrokristály, amely megköti a kalciumot.

Kimutatták, hogy szilícium hozzáadása növeli csontok megjavítási folyamatának a sebességét. A hidroxipapatitot az utóbbi harminc évben nagy sikerrel alkalmazzák az ortopédiában, sebészetben, fogászatban stb. A nagy tisztaságú HAp-ot különböző formában és különböző alkalmazásra használják: - kerámiában (foggyökér, fülimplantátum)

- granulátum és por alakban (fogak és csontok üres üregének tömésére),

- implantátumok felületének beborítása.

Az implantátum reszorpciós fokát befolyásolják:

- fizikai tényezők (érintkezési felület, a kristályok nagysága)
- kémiai tulajdonságok (ionok és atomok szubsztitúciója a kristályrácsba)
- biológiai faktorok (kor, nem, szomszédos sejtek típusa)

Hidroxipapatittal bevont titánimplantátum könnyebben beépül a szervezetbe.

A HAp kerámia kompozitokat fogbevonatként használják. Ezek az emberi csonthoz hasonló szilárdsággal, szívóssággal és porozitással rendelkeznek.

A hidroxipapatitból készült térfogatpótlók előnye, hogy teljesen biokompatibilisek és rendkívül lassú lebomlási idővel rendelkeznek.

HAp porózus kompozitok kiváló víztisztító tulajdonsággal rendelkeznek. Olyan szűrőket tudnak előállítani hidroxipapatitból, amely ioncserés eljárással jól tisztítja a vizeket. Ennek ipari alkalmazása a közeljövőben komoly mértékeket ölthet.

A hidroxipapatitot még felhasználják a fogpaszták előállítására valamint adszorbensként (proteinek kromatográfiás szétválasztására) és katalizátorként (alkoholok dehidratációjánál és dehidrogénezésénél) ^[5].

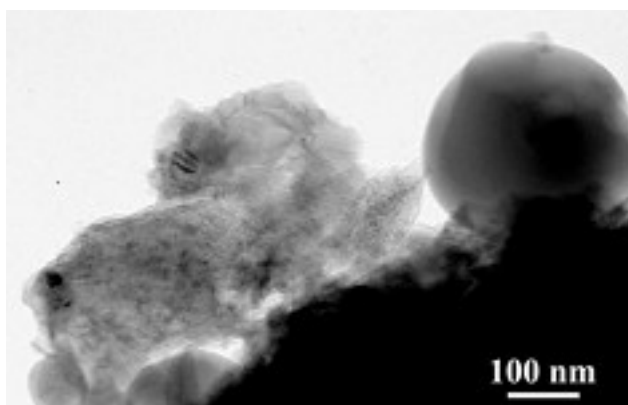
Az elmúlt pár évtizedben a biokeramikus anyagokból készített implantátumokkal számos ember életminőségének javulását érték el a kutatók és az orvosok. Ezeket a speciális anyagokat (alumínium oxid, hidroxipapatit (HAp), amelyeket cirkónium oxid, illetve bioaktív üvegekkel stabilizálnak) sikeresen alkalmazzák a test sérülései, sok esetben csontok rekonstrukciója során. A hidroxipapatit kémiai szempontból nagymértékben hasonlít a csont fő alkotó elemére, így ennek köszönhetően a szervezet jól befogadja. Ezért ha különböző fém implantátumok felületét hidroxipapatittal bevonjuk, a gyógyulási folyamat sokkal hamarabb végbemegy. A bevonat nélkül a szervezet könnyen "idegen testnek" tekinti a beültetett implantátumot, viszont HAp bevonattal könnyebben a "magáénak" érzi. Ezen kívül a HAp-ot por, pórusos alakos test és hibrid kompozit formájában is használják, leginkább térkitöltő anyagként, kivált arc és szájsebészeti eljárásoknál



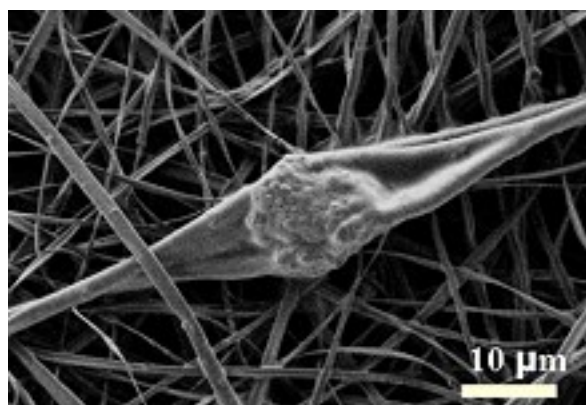
2. ábra. Hidroxiapatit és forrása: (A): tojánhéj, (B): kiégetett tojánhéj (elektronmikroszkópos kép), (C): HAp por (elektronmikroszkópos kép)^[11]

A hidroxiapatit kinyerhető tojánhéjból és kagylóból (2. ábra). Az alapanyagokat mechanokémiai eljárásnak kitéve nanoszerkezetű hidroxiapatitot nyerünk. Az eljárás előnye, hogy környezetvédelmi szempontból is hasznos, hiszen egy egyébként eldobandó melléktermék hasznosítása történik meg ezáltal. A nano méretű szemcsékből álló hidroxiapatitból biokerámia termékek és biopolimer kompozitok előállítására van lehetőség.

Biopolimerekbe a hidroxiapatit nanoszemcséket belekeverve, orvosi szempontból nagyon érdekes, vattaszerű anyag állítható elő egy "elektrospinning" (elektromos fonás) nevű eljárással. Ez a vattaszerű anyag a nanoméreték tartományába eső vastagságú szálakat tartalmaz, melyek egy 3-dimenziós szerkezetet alkotnak (3. és 4. ábra). Bioaktivitása, biokompatibilitása és térkitöltő szerepe miatt egyaránt érdekes.



3. ábra. Tojánhéjból készített nanokristályos kettős szerkezetű hidroxiapatit.



4. ábra. A hidroxiapatit-polimer kompozit szálak szerkezete.^[11]

Abban az esetben, ha a csontnak el kell távolítani egy részét, mert például rákos lett, akkor a hiányzó csont pótlására alakos termékeket használnak. Ezek megfelelő pórusokkal kell rendelkezzenek (4. ábra) annak érdekében, hogy a gyógyulási folyamatban szorosabban és gyorsabban át tudják szőni a sejtek.



5. ábra. Pórusos szerkezetű implantátum, mely "rapid prototyping"-gal, azaz gyors prototípus eljárással készült.



6. ábra. A sérült részek helyreállítására használt polimer töltőanyagok a megfelelő hatóanyagokkal^[11]

Kiegészítő, vagy alternatív megoldásként hidroxipatit szemcséket tartalmazhatnak, melyek szövetbarát tulajdonságukkal segítik a gyors sejtképződést és ezáltal a gyógyulást, továbbá nagymértékben csillapítják a kilökődési immunreakciókat is. Mindezek mellett az implantátumokba hatóanyagok is elhelyezhetők, így ezek a hatásukat közvetlenül ki tudják fejteni (5. ábra).^[11]

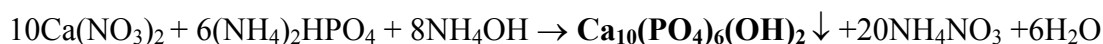
1.2. A hidroxipatit előállítása

A hidroxipatit előállítására sok módszer ismert, de az, hogy egyre több mindenre használják fel, megköveteli a jól kontrollált tulajdonságokkal rendelkező anyagok minél kedvezőbb körülmények közti szintézisét.

Az előállítási módszer határozza meg az anyag sztöchiometriáját, kristályszerkezetét, morfológiáját, porozitását és fajlagos felületét, amelyek mindegyike a felhasználás egy-egy fontos paramétere. Attól függően választjuk meg a szintézist, hogy milyen tulajdonságokat várunk el az anyagtól, és a körülmények szigorú szabályozásával egyre közelebb kerülhetünk a kívánt jellemzőkhöz.

1.2.1. Csapadékos módszer

A legegyszerűbb és általánosabb a csapadékos módszer, a reakció a következő:



Felhasznált anyagok:

A Ca^{2+} és PO_4^{3-} ionokat tartalmazó vizes oldatokat bázikus pH-n elegyítjük, majd a csapadékot megfelelő körülmények közt tartjuk a következő néhány órában. Ca^{2+} forrásként felhasználhatunk még: CaCl_2 , $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$, $\text{Ca}(\text{OH})_2$, CaCO_3 , $\text{CaSO}_4 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, $(\text{CH}_3\text{COO})_2\text{Ca}$ stb. Lehetséges PO_4^{3-} források: H_3PO_4 , $\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$, $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$, Na_3PO_4 , K_3PO_4 stb. [6]

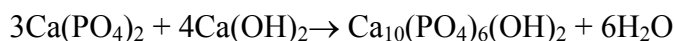
Az oldat bázikusságát ammónia gáz, NaOH vagy az ammónia vizes oldatával biztosítjuk. Ez azért fontos, mert a HAp képződése csak 10-10,5 pH feletti tartományban lehetséges. A reakció első részében a képződött csapadék szerkezetileg jelentősen eltér a sztöchiometrikus HAp-tól, ahogy hagyjuk a csapadékot öregedni folytatva a keverést, úgy nő a Ca/P arány 1,67-ig. [7]

A csapadékolttatás először a nukleáció dominál (csupán rövid ideig), majd ezután a kristálynövekedési fázis. Mindkettőnek a sebessége bizonyos paraméterektől függ, amelyek aztán így meghatározzák a végtermék fizikai-kémiai sajátosságait: **kezdeti reagens koncentrációja**, keverés sebessége, **reakció-hőmérséklet** és **idő** valamint a kutatások által igazoltan egyik legbefolyásosabb a pH. [8]

A csapadékos módszer hátrányai: a folyamat sok változót tartalmaz (oldatok kémhatása, reakció hőmérséklet és reakció idő), ezért nehéz reprodukálni az adott körülményeket és megtartani a sztöchiometrikus Ca/P arányt, valamint megfelelően kontrollált kémiai és fizikai tulajdonságú HAp-ot előállítani.

1.2.2. A száraz módszer szilárd fázisú diffúzió alapszik megfelelő arányú Ca^{2+} és PO_4^{3-} ionokat tartalmazó keverékből.

Reakcióegyenlet:



A reakció hőmérséklet 1000 és 1300 °C közt változhat. OH^- forrásként vízgőzt is használnak.

E módszer előnye az, hogy garantálja az 1,67-es Ca/P arányt, hátrányai viszont a magas hőmérséklet, nagy energiára használat és hosszú reakcióidő, és általában nem kapunk homogén terméket.

1.2.3. A hidrotermális módszer nagy energiaigénye miatt (magas hőmérséklet -500 °C- és nyomás -80Mpa-) nem túl használatos.

Általában arany kapszulákban dolgoznak és a csapadékos módszer kiinduló anyagaival dolgoznak.

2. Az anyag jellemzésére használt módszerek

2.1. Infravörös spektroszkópia (IR)

Az infravörös spektroszkópiát az anyagok szerkezetének vizsgálatára használják.

Az anyagok szerkezetének vizsgálatára a valódi infravörös tartomány (2500- 25000 nm, 400- 4000 cm^{-1}) alkalmas. Az IR-színkép, tulajdonképpen egy rezgési színkép, melyet a molekulával kölcsönhatásban lépő IR- fény energiája okoz a molekula rezgési energiájában.^[9] Adott molekulák rezgésének energiája és frekvenciája jellemző diszkrét értékeket vesz fel. Ezen diszkrét energia szintek közötti átmenet kiváltható gerjesztéssel, amikor a molekulát megfelelő hullámhosszú sugárzás éri, a sugárzás eközben szóródik vagy elnyelődik. Abból, hogy milyen hullámhosszak nyelődnek el következtetni lehet az anyag összetételére. Ezen elven működik az IR spektroszkópia.^[10]

A kovalens kötéssel összekapcsolt atomok többféle rezgést végezhetnek, ezek két alaptípusa:

- vegyértékrezgések (nyújtási): az elmozdulás a kötési irányban történik, a kötéshossz periódikus változásával jár,
- deformációs rezgések: az atomok elmozdulása a kötéstengelyeken kívülre történik, a kötésszögek megváltoztatásával jár.

Az abszorpciós hullámhossz nő a kötés rendjével és csökken az atomtömeg növekedésével.

Az IR- spektrum alkalmas ismeretlen vegyületek elemzésére, a színképből a funkciós csoportok jelenléte vagy hiánya állapítható meg, valamint a már ismert anyagok gyors felismerésére, azonosítására ujjenyomat jellege miatt.

A szilárd anyagot egy inert anyaggal kezeljük (kálium-bromiddal). A spektroszkópiai tisztaságú vízmentes kálium-bromid vákuumban, nagy nyomáson átlátszó tablettává préselhető. A jól elporított anyagot összekevertük a kálium-bromiddal és együtt préseljük. Ezután ezt a pasztillát beteszünk két üveglemez közé és mérjük a jelét fél-automatikus

tartományban az IR készülékkel. Majd 10-15 perc elteltével leolvassuk a számítógépen megjelent jelet. Az IR spektroszkópiás vizsgálatot azért végezzük, hogy megállapítsuk, hogy a HAp helyett még valamilyen melléktermék jelen van-e.

Az általunk használt készülék: *Jasco FT/IR-615*

2.2. Pásztázó elektronmikroszkóp (SEM)

A pásztázó elektronmikroszkóp (SEM, Scanning Electron Microscope) alapját a televíziós elv képezi, melynek lényege, hogy egy adott tárgyat vékony pásztázó sugárral soronként képpontokra bontja, ezzel egyidejűleg időben változó elektromos jellánccá alakítja át, majd egy leképező monitorban szinkron működő pásztázással újra összefüggő képpé állítja össze.

Ez az egyik leghatékonyabb, legnagyobb nagyítási tartományt ($\sim 10X$ - néhány $100.000X$)

átfogó (folyamatosan megjelenítő) eszköz a szabad szemmel láthatatlan tárgyaknak illetve tárgyrészeknek nagy mélységélességgel és sztereo jelleggel való megjelenítésére. A vizsgálandó tárgy pásztázandó területe igen kicsiny, de azt nagyszámú finom képpontra bontja fel. A nagyfelületű képernyőn megjelenő kép ugyanannyi képpontból áll, a kép, viszont sokszorosan nagyobb. A pásztázó elektronmikroszkóp nagyítása tehát két terület közötti arányból adódik.^[13,14]

A műszerrel nagy felbontású fekete –fehér képet kapunk, mivel az elektronok esetében nem értelmezhető szín, a kapott kép fekete-fehér lesz.

A SEM segítségével nagy felbontású képeket készíthetünk és meghatározható a részecskék mérete, az anyag porozitása, és megállapítható, hogy mennyire durvák a molekulák.

Az általunk használt készülék: *Philips XL30 ESEM-FEG*.

2.3. Röntgendiffrakció (XRD)

A röntgen diffrakciós mérés célja: a kristály pontos szerkezetének, azaz az elemi cella paramétereinek valamint a cellában elhelyezkedő atomok helyének meghatározása.

A röntgen diffrakció felfedezése (1912) a huszadik század egyik legjelentősebb tudományos eredményének tekinthető. *Max von Laue* arra következtetett, hogy a röntgensugarak a kristályokon áthaladva valószínűleg diffrakciót szenvednek, mivel a hullámhosszuk összemérhető a rácssíkok közötti távolsággal.

A röntgensugarak (angolul X-rays) elektromágneses hullámok, jellemző foton energiájuk 100 eV – 100 keV, így az elektromágneses színekben az UV- és a γ -sugarak régiója között helyezkednek el. Diffrakciós vizsgálatokhoz csak a rövid hullámhossztartományba eső sugárzást alkalmazzuk (úgynevezett „kemény” sugárzás, hard X-ray), amely hullámhossza a 100 pm-es ($0.1\text{ nm} = 1 \text{ \AA}$) tartományba esik, így megfelelő a kristályokon való elhajlási (diffrakciós) jelenségek előidézésére.

Vannak nagyenergiájú röntgensugarak, ezek képesek „mélyen” (több μm , de akár több száz μm vastagságban is) behatolni az anyagba, így az XPS (röntgen-fotoelektronspektroszkópia) módszerétől eltérően az XRD nemcsak a felület közeli 1-2 nm-es rétegre, hanem a tömbfázisra is jellemző információt ad.^[12]

A **diffraktogramokon** a röntgensugarak intenzitását ábrázoljuk az úgynevezett 2θ szög függvényében, ahol a θ a kristálysíkok és a beesési sugár által bezárt szög.

Az általunk használt készülék: XRD-6000 – General-purpose X-Ray Diffractometer

2.4. CoulterCounter módszer



7. ábra. CoulterCounter SALD-7101

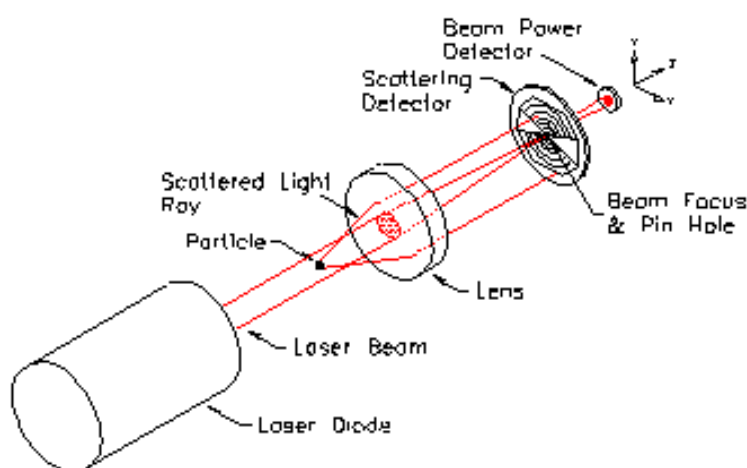
A CoulterCounter a lézerfény szóródásán alapuló módszer (lézer diffrakció), mely alkalmas a szemcsék méretének széles tartományú: a nagyon finomtól a nagyon durva szemcsék meghatározására.

A berendezés fél automatikus üzemmódban működik, a szemcsék méreteit a 0.010-300 μm intervallumon méri.

A mérés elve:

A lézersugár, amikor a szemcsével találkozik, irányt változtat, megtörik. A törési szög a szemcsemérettől függ, a nagy szemcsék kis szögben, a kis szemcsék pedig nagyobb szögben, az azonos méretűek pedig azonos szögben törik meg a lézerfényt.

A diszpergált szemcsék és a beeső fénynyaláb kölcsönhatása az egyes szögirányokban különböző fényintenzitással jellemezhető fényszóródási mintázatot eredményez. A teljes szögintenzitás – eloszlást, amely magába foglalja mind a direkt, mind a szórt fényt egy gyűjtőlencsével fókuszálnak, a lencse pedig leképezi a szóródási mintázatot (8. ábra.).



8.ábra. A lézerfény diffrakciója

A szemcsék által eltérő szögben szórt fényt multielemens detektorokkal mérik, és a szóródási képhez tartozó numerikus értékeket tárolják a további értékeléshez, majd ezeket az értékeket a megfelelő optikai modell és matematikai eljárás alkalmazásával úgy alakítják, hogy a teljes térfogat diszkrét számú méret szerinti felosztásával arányosan egy térfogat, felület, hossz vagy szám szerinti szemcseméret eloszlást eredményezzen.

A lézer diffrakciós technika nem tud különbséget tenni az egyedi részecskék fényszórása és az elsődleges szemcsékből képződő agglomerátumok (cementálódott szemcse halmaz) illetve aggregátumok (lazán, adhézióval kötődő szemcse halmaz) fényszórása között.

Az általunk használt készülék: **SHIMADZU CoulterCounter SALD-7101 Nano** Particle Size Analyser

3. Matematikai modellezés-kinetikai paraméterek meghatározása

A növekedési jelenség globális leírásához a kristályméret-eloszlás modellezése szükséges, felhasználva a populációs mérlegegyenletet (Population Balance Equation – PBE).^[15,16] Ezen egyenlet általános formája Randolph és Larson szerint:

$$\frac{\partial n}{\partial t} + G \frac{\partial n}{\partial L} = B_{aggl} + B_{disr} - D_{aggl} - D_{disr} - \frac{nQ}{V} \quad (1)$$

A kezdeti agglomeráció és visszaoldódás kifejezése:

$$B_{aggl} + B_{disr} = \frac{L^2}{2} \int \frac{K_{aggl} n(L_u) n(L_v) dL_u}{L_v^2} + \int K_{disr} S(L_u, L_v) n(L_u) n(L_v) dL_u \quad (2)$$

A végső agglomeráció és visszaoldódás egyenlete:

$$D_{aggl} + D_{disr} = n(L) \int K_{aggl} n(L_u) dL_u + K_{disr} n(L) \quad (3)$$

A túltelítettséget meghatározó kifejezés:

$$S = \left(\frac{C_A^{\nu_A} C_B^{\nu_B}}{K_{sp}} \right)^{1/(\nu_A + \nu_B)} \quad (4)$$

A kristálynövekedési sebesség az ipari kristályosodásban általában korrelálva van empirikusan a környezeti feltétekkel, mint például a koncentráció és hőmérséklet melyet a következő törvény ír le:

$$G = k_g (\sigma + 1)^g \quad (5)$$

A növekedési egyenletben a g hatványkitevő nem függ az egyenlet alakjától, és ez általában egy 1 és 2 közötti szám. A g és k_g állandók hőmérséklet-függőek, és általában behelyettesítik az Arrhenius-egyenletbe, hogy megkapjanak egy általános kifejezést a növekedési sebességre, amely a hőmérséklet függvénye. Az Arrhenius-egyenlet a következőképpen írható fel:

$$k_g = A \exp(-E_a / RT) \quad (6)$$

ahol A konstans, E_a - aktiválási energia. Az aktiválási energia információt nyújt arról, hogy a sebesség meghatározó lépés a diffúzió vagy az adszorpció-e a sebesség meghatározó lépés. A teljes kristályfejlődést leíró egyenlet, amely magába foglalja mind a hőmérséklet, mind a túltelítettség növekedési sebességre gyakorolt hatását, a következő formában fogalmazható meg:

$$G = A \exp(-E_a / RT)(\sigma + 1)^g \quad (7)$$

Az agglomeráció és visszaoldódás látszólag függ a túltelítettségtől a következő törvény szerint:

$$K_{aggl} = \beta_{aggl} f(\varepsilon) \sigma^g \quad (8)$$

$$K_{disr} = \beta_{disr} g(\varepsilon) \sigma^g \quad (9)$$

A átlag kristály tartózkodási idő:

$$\tau = \frac{V}{Q} \quad (10)$$

A Hulbert es Katz által leírt metódust felhasználták a PBE megoldására (parciálisan integrál-differical egyenletekre). Ennek a metódusnak a felhasználásával az (1)-es egyenlet átalakul egy általános pillanatnyi differenciális egyenlet sorozattá. Ez, a j pillanatra felírva:

$$\mu_j = \int_0^\infty L^j n(L) dL \quad (11)$$

Az alacsonyabb rendű pillanatok, momentumok, a szemcseméret eloszlás fizikai leírásával kapcsolatosak, μ_0 az össz-szemcse számra vonatkozik vagy az összes szemcsék összegére, μ_1 a szemcse teljes átmerőjére, μ_2 az össz-szemcse felületére, μ_3 az össz-szemcse térfogatára. Egy jól keverő szakaszos reaktorra, melyben a visszaoldódás és agglomeráció elhanyagolható, elnézhető, a populáció mérleg alkalmazása parciális differenciálegyenletekhez vezet, melyek úgy írjak le a kristálméret-eloszlást $n(L,t)$ mint egy mindkét kristály méretét és idejét leíró függvény, ahol G a teljes lineáris növekedési arány (dL/dt), tehát az (1) egyenlet a következőképpen fog kinézni:

$$\frac{\partial n}{\partial t} + \frac{\partial(Gn)}{\partial L} = 0 \quad (12)$$

Például, ha a kristálynövekedési sebesség nem változik a mérettel, visszaoldódás és agglomeráció hiányában, a pillanatnyi átalakulás után a (12)-es egyenletet egy sor ODE fejezi ki a következő feltételek mellett:

$$\frac{\partial \mu_0}{\partial t} = 0 \quad (13)$$

$$\frac{\partial \mu_1}{\partial t} = G\mu_0$$

$$\frac{\partial \mu_2}{\partial t} = 2G\mu_1$$

$$\frac{\partial \mu_3}{\partial t} = 3G\mu_2$$

$$c(t) = c(0) - \rho_c k_v \mu_3(t) \quad (14)$$

Annak érdekében, hogy a folytonos rendszer időfüggő viselkedését modellezzük, a tömegegyensúlyi egyenletet (14) együtt oldjuk meg az (5)-ös egyenlettel és a populáció mérlegegyenleteket egy bizonyos időintervallumban vesszük vagy oldjuk meg. A g és kg értékeit egy pontos optimalizálás során kaptuk.

KÍSÉRLETI RÉSZ

A dolgozat célja

A cél az volt, hogy megvizsgáljam a részecskeméret időbeni változását különböző reakcióparaméterek mellett. A hidroxipatitot adalékanyag nélkül állítottam elő négy különböző kezdeti koncentrációval, illetve négy különböző hőmérsékleten.

4.1. Felhasznált anyagok, berendezések

4.1.1. Kiinduló anyagok:

- ◇ kalcium-nitrát kristályhidrát: $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (PENTA);

$$M_{\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}} = 236.15$$

- ◇ ammónium-hidrogén-foszfát: $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ (MERCK);

$$M_{(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4} = 132$$

- ◇ ammónia vizes oldata: NH_3 (25%);
- ◇ desztillált víz: H_2O

4.1.2. A berendezés alkotóelemei (9.ábra.):

- ◇ 2 L reakcióedény;
- ◇ mechanikus keverő (3 szárú csavaros propeller);
- ◇ Y-típusú adagoló (Y-mixer - a két anyag egyszerre folyik a tartályba, nem csepegtetjük egyiket a másikba);
- ◇ Perisztaltikus pompa (a jobb sztöchiometriai arány elérése –ugyanis ez egyszerre adagolja mindkét kiindulóanyagot- érdekében);
- ◇ Olajfürdő;
- ◇ Melegítő egység



9. *ábra.* Az összeállított berendezés

4.1.3. Reakció körülmények:

- ◇ reakcióhőmérséklet: 23, 40, 60, 80°C;
- ◇ pH = 10 – 11;
- ◇ reakcióidő: 20 óra;
- ◇ keverési sebesség: 600 fordulat/perc;
- ◇ adagolási hozam: 1900ml/perc,;
- ◇ szárítási hőmérséklet: t = 105 °C.

4.2. A kísérlet menete

A hidroxipatitot a következő reakcióegyenlet alapján állítottam elő:



A hidroxiapatit előállítására analitikai tisztaságú anyagokat használtam: $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (PENTA), $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ (Merck), és 25%-os NH_3 oldatot. A kísérletet négy különböző koncentráció és reakcióhőmérséklet értéken végeztük el, ezek a következő táblázatban vannak feltüntetve:

Kísérlet				$C_{\text{Ca}_3(\text{NO}_3)_2}$	$C_{(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4}$
23 °C	40 °C	60 °C	80 °C	M	M
1	5	9	13	0,15	0,09
2	6	10	14	0,075	0,045
3	7	11	15	0,018	0,011
4	8	12	16	0,009	0,0054

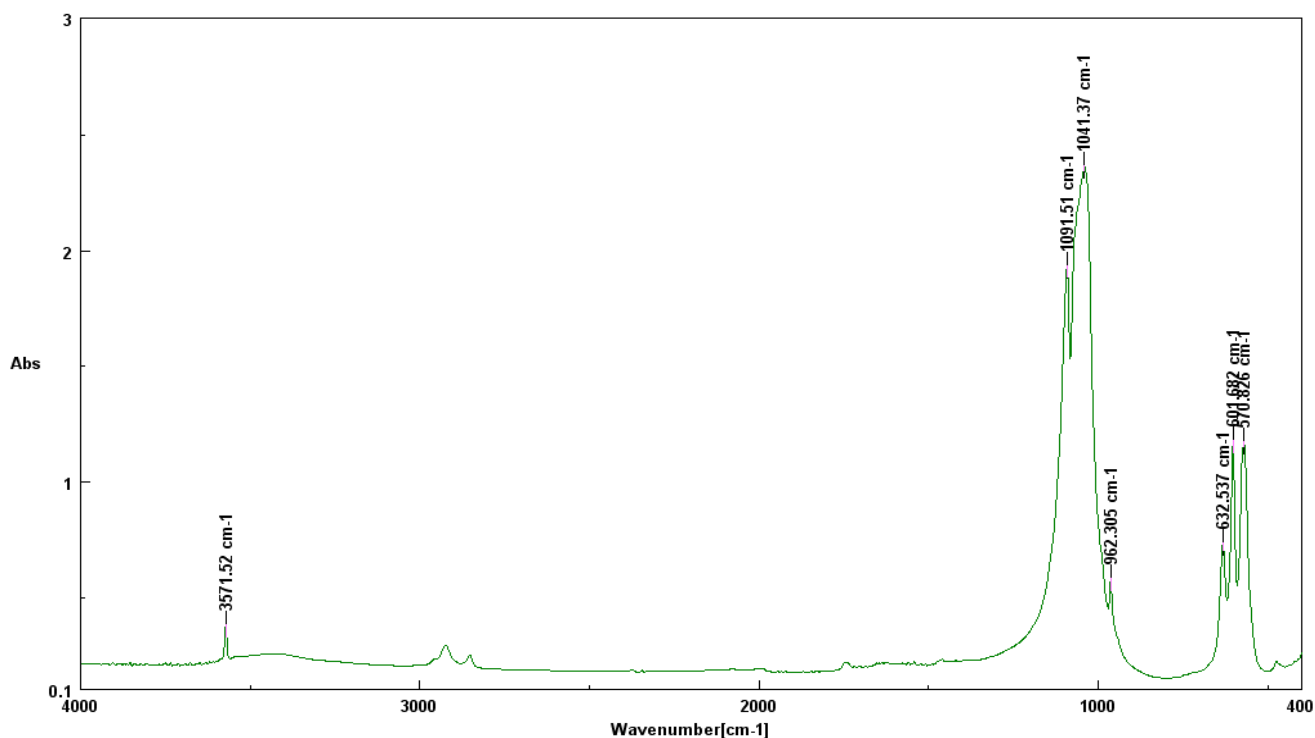
2. táblázat. A reakció körülmények (koncentráció és hőmérséklet)

Úgy a $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, mint a $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ oldat pH értékét 11-re állítottam be 25%-os ammónia oldat hozzáadásával. Az anyagok feloldódása után, mindkét oldat teljesen színtelen volt. A pompa segítségével megkezdődött az adagolás, ekkor szemmel láthatóan, már az „Y mixer”-ben is, a két oldat találkozásánál, megfigyelhető volt a kristályosodás ugyanis fehér színű lett az oldat. Az ammónia veszteséget meggátoltuk úgy, hogy a reaktort légmentesen lezártuk. A szuszpenzió 600 fordulat/perc sebességgel volt kevertetve.

Termosztató fűrdő segítségével a hőmérsékletet állandó értéken tartottuk. Bizonyos időközönként a reakcióedényből mintát vettünk, és megmértük a részecskék átmérőjét a CoulterCounter-berendezéssel. A reakció végén a keletkezett csapadékot leszűrtük, desztillált vízzel mostuk, majd 105 °C-on szárítottuk.

4.3. Következtetések és magyarázatok

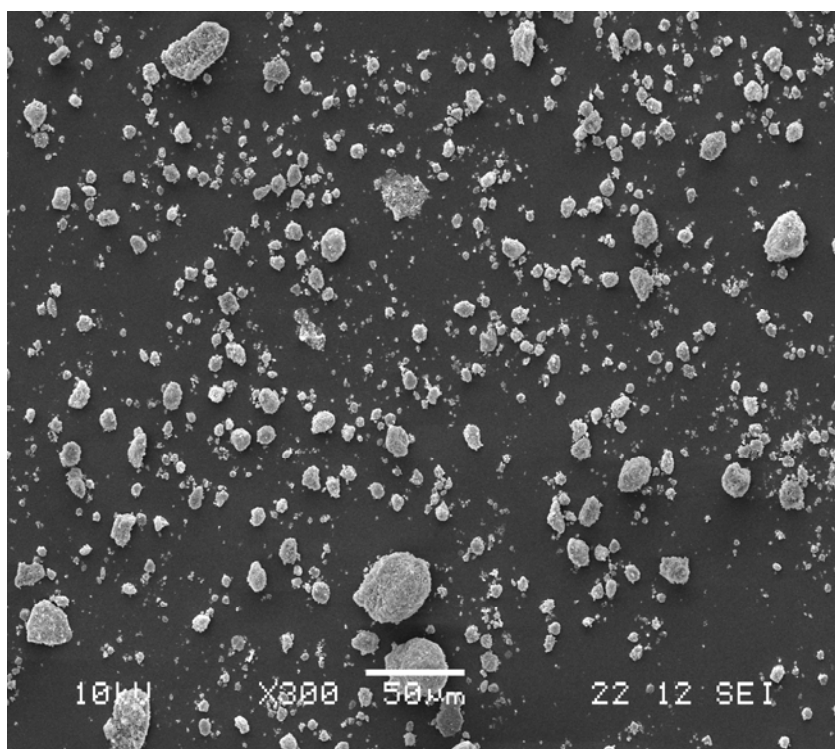
4.3.1. Infravörös spektroszkópia (IR)



10. ábra. A hidroxiapatit IR- spektruma 400 – 4000 cm⁻¹ között

Az infravörös spektrum (10. ábra) igazolta a PO₄³⁻ (1091-1041 cm⁻¹ és 601-570 cm⁻¹), az OH⁻ (3571cm⁻¹), valamint a HPO₄²⁻ (962 cm⁻¹) jelenlétét, amelyek megjelennek a nem-sztöchiometrikus hidroxiapatitban.

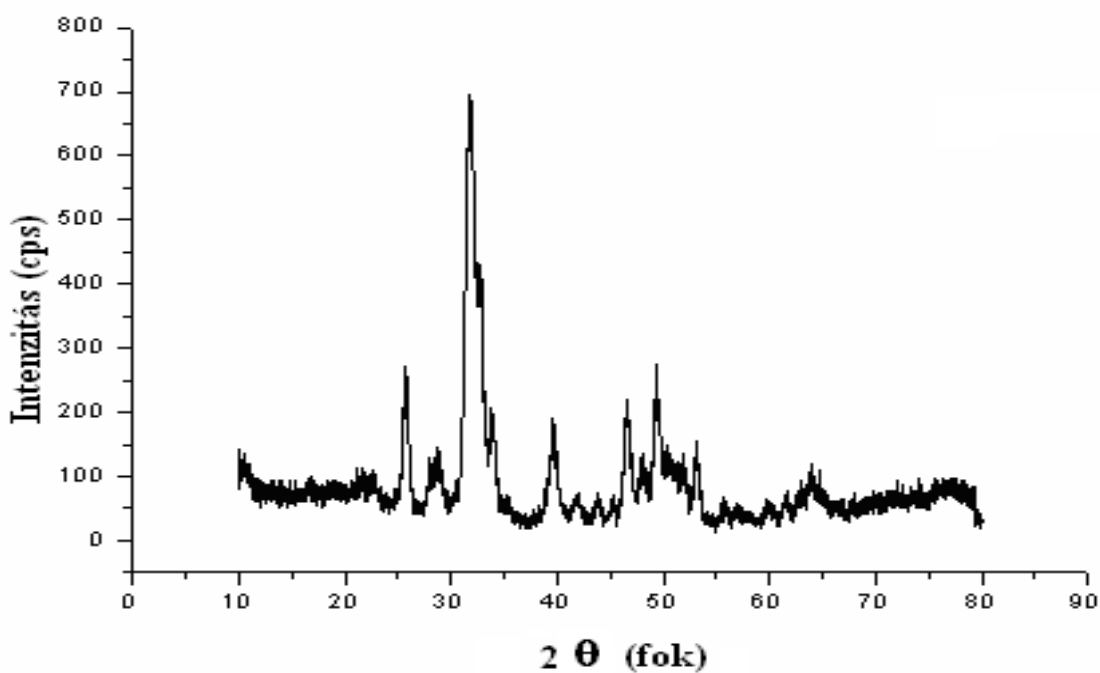
4.3.2. Pásztázó elektronmikroszkóp (SEM)



11. ábra. A hidroxiapatit pásztázó elektronmikroszkópos felvétele.

A fenti SEM képen látható a HAp morfológiája. A szemcsék kicsik, finomak, a homogenitás viszonylag nagy.

4.3.3 Röntgendiffrakció (XRD)

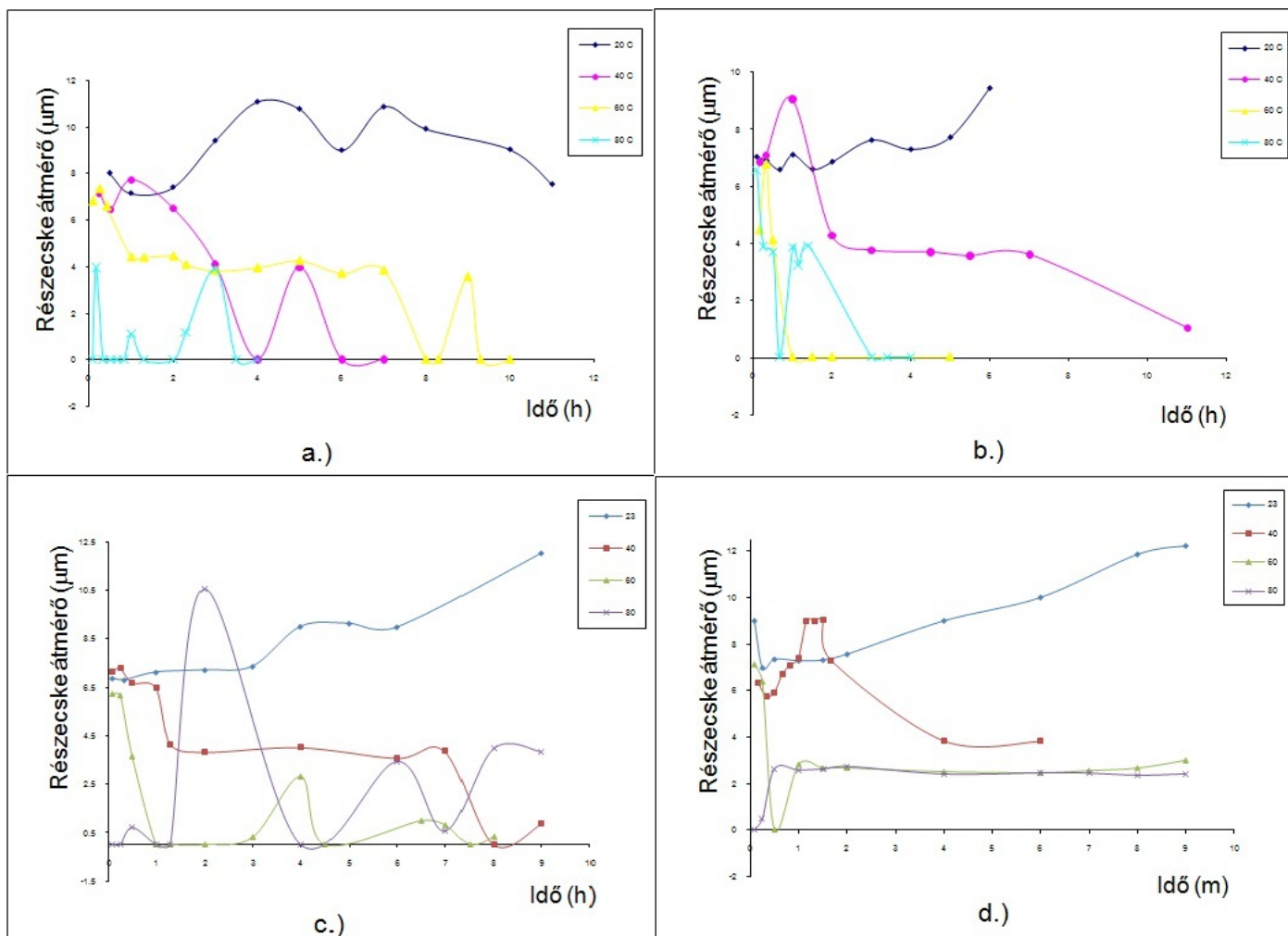


12. ábra. A hidroxiapatit röntgendiffrakciós felvétele

Az arzénal szárított por X-sugár diffrakciós adatai (8. Ábra) gyenge kristályosságot mutattak ki. Az előállított porok gyenge kristályszerkezetűek, különböző összetételűek és morfológiai állapotúak, ami kiterjesztette az orvosi biológia terén való alkalmazhatóságukat.

4.3.4 CoulterCouner

A 13. ábra a részecskék átlag-átmérőjének változását mutatja be, a koncentráció és a hőmérséklet függvényében. Amikor kisebb koncentrációknál bekövetkezik a csapadékképződés, a nukleáció sebessége kicsi a növekedési sebesség nagy (a diffúzió jelensége fontos szerepet tölt be a folyamatban), és a részecskék növekednek. Nagyobb koncentrációknál a nukleáció sebessége nagyobb, stabil nukleuszok alakulnak ki, és nem figyelhető meg részecskeátmérő-változás.



13. ábra. A részecskeméret változása időben a négy koncentrációnál

A CoulterCounter-rel összegyűjtött adatok alapján történő részecskeméret-eloszlás analízise közel oszcilláló viselkedést mutatott ki (13. a.) és (b., c., d.) ábra), ami az agglomerációnak és a visszaoldódásnak köszönhető. Először növekedik egy maximumig, majd csökken, végül megközelít egy állandó állapotot 20 óra után. A csapadékképződés első törvénye alapján az egymással reagáló oldatok koncentrációjának progresszív növelésével a különálló csapadékkristályok átlagmérete egy maximumon megy át. Az eloszlás fokozatosan kisebb

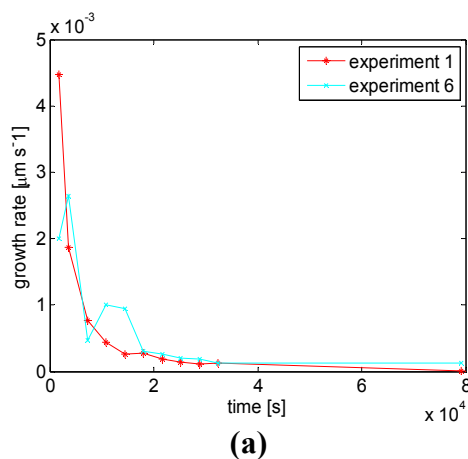
méretetek felé mozdul el, ahogy a nagyobb részecskék szétesnek vagy elmorzsolódnak. Ugyanez a viselkedés figyelhető meg minden koncentrációra és hőmérsékletre.

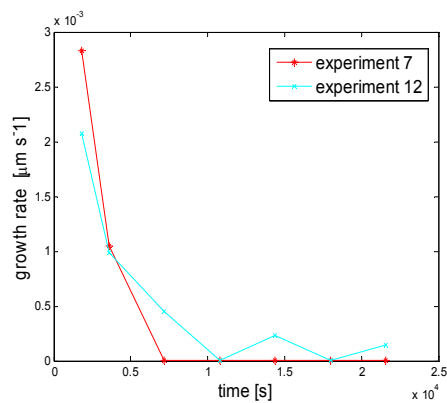
4.4. A matematikai modell

A növekedési sebesség közvetlenül meghatározható a harmadik pillanattól, feltételezve, hogy a méretfüggetlen növekedés és a harmadik pillanat (tömeg) beletartozik az agglomeráció és visszaoldódás folyamatába. Ismerve az eloszlás pillanatait, a G növekedési sebesség kiszámolható a következő összefüggésből:

$$G = \frac{\mu_3}{3\mu_2\tau} \quad (15)$$

A 14. a.) és b.) ábrán a növekedési sebesség az idő függvényében van feltüntetve két különböző koncentráció és hőmérséklet értékre. Eleinte a sebesség időbeni növekedése figyelhető meg minden körülményre. A részecskék agglomerálódnak, ahogy ez várható a magasabb túltelítettségi szinteken. Ezek az aggregátumok tovább aggregálódnak részecskék közötti kötéseket létrehozva. Ezután, a szétesésnek vagy morzsolódásnak köszönhetően egy csökkenés figyelhető meg.

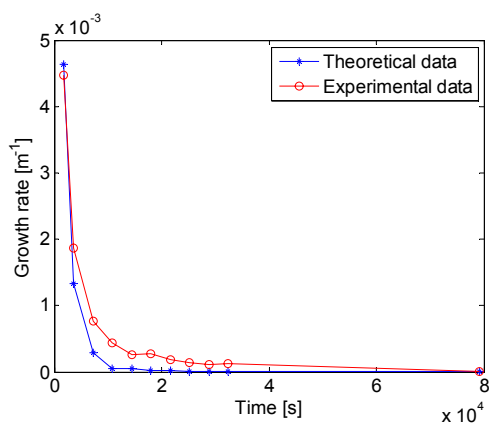




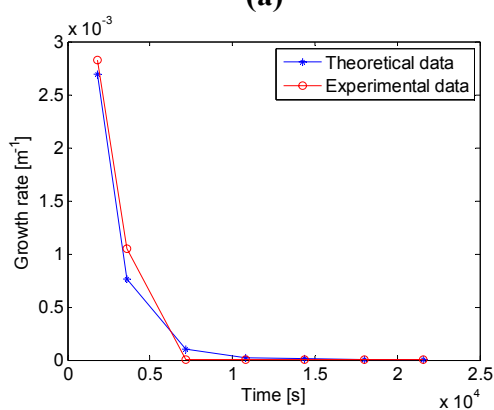
(b)

14. ábra. Növekedési sebesség az idő függvényében 20°C (a) és 60°C-on (b)

Kombinálva a folyamat modelljét egy optimalizálási algoritmussal, a növekedés kinetikájának mechanizmusa és paraméterei a kísérleti adatokból vonhatók ki. A 15. a.) és b.) ábrán a kísérleti és a modell alapján megjósolt növekedési sebességek kerültek összehasonlításra. Megfigyelhető az, hogy a kísérleti úton kapott értékek a szimulációs adatok tartományán belül voltak. Figyelembe kell venni, hogy a kinetikai adatok közvetlen összehasonlítása nem mindig lehetséges.



(a)



(b)

15. ábra. Kísérleti és szimulált növekedési sebesség az idő függvényében 20°C (a) és 60°C-on (b)

A legkisebb négyzet minimalizáción alapuló optimalizálási algoritmust felhasználva meghatározhatók a g és k_g növekedési paraméterek az (5) egyenlethől; ezen értékek a 3. táblázatban vannak feltüntetve. Elméleti szempontból, diffúzió-kontrollált növekedés esetén $g =$

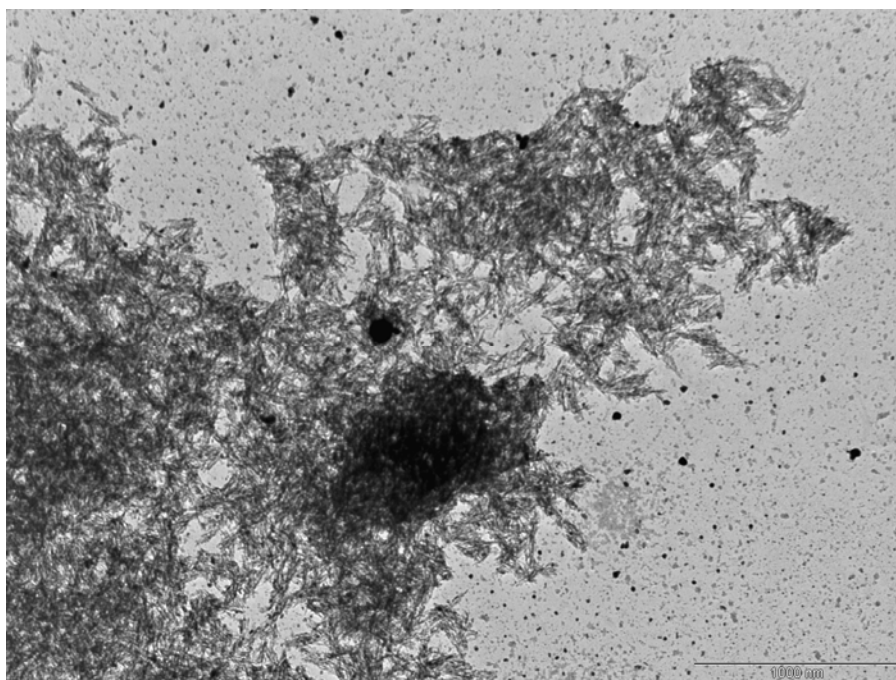
1, csavaros eltolódásból származó kristálynövekedésre $g = 1 - 2$, és polinukleáris növekedés esetén pedig $g > 2$.

kísérlet	g	k_g
1	1.79	$9.0 \cdot 10^{-13}$
2	1.68	$4.1 \cdot 10^{-12}$
3	1.92	$3.0 \cdot 10^{-13}$
4	1.95	$3.0 \cdot 10^{-13}$
5	1.95	$3.0 \cdot 10^{-13}$
6	1.98	$3.0 \cdot 10^{-13}$
7	1.74	$1.1 \cdot 10^{-12}$
8	2	$1.0 \cdot 10^{-13}$
9	1.90	$3.0 \cdot 10^{-13}$
10	1.54	$1.0 \cdot 10^{-13}$
11	1.83	$9.0 \cdot 10^{-13}$
12	1.98	$3.0 \cdot 10^{-13}$

3. táblázat. A növekedési paraméterekhez használt értékek

4. 5. Következtetések

Egy újszerű kémiai csapadékképzési technikával hidroxipapatit porokat állítottak elő különböző munkakörülmények mellett. Az előállított porok gyenge kristályszerkezetűek, változó az összetételük és a morfológiájuk, ami az orvosi biológia terén való alkalmazhatóságuk körét szélesíti. A szintetizált porok kinézete hasonlít a tipikus apatit külső megjelenéséhez, ahogy az az 16. ábrán látható.



16. ábra. Transzmissziós elektronmikroszkóp felvétel (TEM)

A hidroxiapatit előállítási folyamatába egy már ismert technikát vezettek be, hogy meghatározzák a növekedési kinetikát kísérleti csapadékképződési adatokból. A modell képes volt meglehetősen jól előre jelezni a növekedési sebességeket különböző munkakörülményekre (koncentrációk és hőmérsékletek), és felhasználható a kristályosítási kísérleti adatok elemzésére.

A bemutatott eredmények azt bizonyítják, hogy a csapadékképződési reakciókban a kristályméret-eloszlás erősen függ a tápoldat koncentrációjától és a hőmérséklettől. E ténynek köszönhetően kis részecskék nyerhetők magas hőmérséklet és túltelítettség értékeknél. Amiatt, hogy az növekedési sebesség nő a túltelítettséggel, és a szétesés nő a magasabb keverési fokozatokkal, további kísérletek elvégzése szükséges, hogy kimutassuk a kristályméret-eloszlás keveréstől való függését.

Jelmagyarázat

B_{aggl}	agglomeráció miatti kezdeti sebesség, $m^{-4} s^{-1}$
B_{disr}	szétesés miatti kezdeti sebesség, $m^{-4} s^{-1}$
C	reagens koncentrációja, g, $mol\ m^{-3}$
D_{aggl}	agglomeráció miatti végső sebesség, $m^{-4} s^{-1}$
D_{disr}	szétesés miatti végső sebesség, $m^{-4} s^{-1}$
g	kinetikai növekedési rend, dimenzió nélküli
G	molekula növekedési sebesség, $m\ s^{-1}$
k_v	térfogati alak faktor
K_g	növekedési sebesség koefficiense, $m\ s^{-1}$
K_{aggl}	agglomerációs sebesség, $m^3\ s^{-1}$
K_{disr}	szétesési sebesség, s^{-1}
K_{sp}	termék oldhatósága, $mol^2\ m^{-6}$
L	részecske méret, m
n	populáció sűrűség, $\#\ m^{-4}$
Q	térfogathozam, $m^3\ s^{-1}$
S	(relatív) túltelítettség, dimenzió nélküli
t	idő, s
V	reaktor térfogata, m^3

Görög betűk

μ_j	eloszlás a j-ik pillanatban, m^{j-3}
β_{aggl}	agglomeráció magja
β_{disr}	szétesés magja
ε	egységnyi térfogatra eső energia, $W\ kg^{-1}$
ρ	szuszpenzió sűrűsége, g/l
σ	(abszolút) túltelítettség (S^{-1}), dimenzió nélküli
τ	átlag tartózkodási idő, s

Bibliográfia:

1. S.H.J., B.G.M., Y.G.J., W.S.L., *Removal of lead ion sin aqueus solution by hydroxiapatit/polyutran composite foams*, 2007
2. Birkhäuser Basel, *Hydroxyapatite: Preparation and Propertise, Cellular and Molecular Life Sciences*, 2005
3. <http://www.chemistry.upatras.gr/studs/sotk/hap.htm>
4. J.H. Lee, K.S. Lee, J.S. Chang, W.S. Cho, **Biocompatibility of Si-Substitued Hydroxyapatite**, *Key Engineering Materials Vols. 254-256 (2004) pp 135-138*
5. A. Yasukawa, T. Yokoyama, K. Kandori, T. Ishikawa, **Ion-exchange of magnesium-calcium hydroxiapatit solid solution particles with Cd²⁺ ion**, *Colloids and Surfaces A Physicochem.Eng Aspects* 317 (2008) 123-124
6. „**Hydroxyapatite and Hydroxyapatite-Based Ceremics**”: V. P. Orlovskii, V. S. Komlev, S. M. Barinov, *Inorganic Materials vol 38, Np 10.2002 pp 973-984. Translated from Neorganic Materialy vol 38, No 10.2002. pp 1159-1172*
7. „**Kinetics of hydroxyapatite precipitation at pH 10 to 11**”: C. Liu, Y. Huang, W. Shen, J. Cui, *Biomaterials* 22(2001): 301-306
8. „**Nanostructure Processing of Hydroxyapatite-based Bioceramics**”: E.S. Ahn, N.J. Glenson, A. Nakahira, J. Y. Ying, *Nano Letters*(2001) voll. No. 3. 149-159
9. Bódis Jenő: **A szeves kémia alapjai**, *Presa Universitară Clujeana*, Kolozsvár, 2006
10. Wikipédia [http://hu.wikipedia.org/wiki/Infravörös spektroszkópia](http://hu.wikipedia.org/wiki/Infravörös_spektroszkópia) 2008
11. http://alag3.mfa.kfki.hu/mfa/nyariiskola/09_Hidroxiapatit/index.htm
12. koll1.chem.u-szeged.hu/colloids/Hallgatoi/xrdsilabusz.pdf
13. Wikipedia [www.wikipedia/pasztázó elektronmikroszkóp](http://www.wikipedia/pasztázó_elektronmikroszkóp) 2008
14. www.nanoscience.hu/education/anyagtudomany/08_pasztazo.pdf
15. Kibby C.L., Hall. W.K., “**The Chemistry of Biosurfaces Vol. 2**”, M.L. Hair ed., Dekker, New York, **1972**, 663
16. Leckie, J.O., Stumm, W., “**In the changing chemistry of the oceans**”, D. Dyrssen and D. Jagner, Eds. Almquist and Wiksell, Stockholm, **1972**