

Synthesis parameters of hydroxyapatite preparation by a precipitation process

Sung Wook Moon and Byeong Woo Lee[†]

Department of Ocean Advanced Materials Convergence Engineering, Korea Maritime and Ocean University, Busan 49112, Korea

(Received May 31, 2022)

(Revised June 10, 2022)

(Accepted June 13, 2022)

Abstract Hydroxyapatite (HAp) was synthesized from calcium hydroxide ($\text{Ca}(\text{OH})_2$) reacting with phosphoric acid (H_3PO_4) in aqueous solution. HAp powders were synthesized from extremely high concentration of precursor solutions over 3 M of $\text{Ca}(\text{OH})_2$ aqueous suspension using modified process parameters such as phosphoric acid (H_3PO_4) pouring rate, aging time and post ball milling process. Regardless of phosphoric acid pouring rate, the DCPD (dicalcium phosphate dihydrate) was formed at room temperature and when heated above 700°C , β -TCP (tricalcium phosphate) was synthesized and the amount reached its maximum at 900°C . When the synthesized powder was sintered at 1150°C , β -TCP, a high temperature impurity phase, remained. The single HAp phase without DCPD was obtained from post ball-milled precipitates followed by 3 day aging. For the ball-milled precipitates even without the aging process, the desired single HAp phase without β -TCP could be obtained by heat treatment above 500°C . The post ball milling process provided a convenient route for HAp synthesis.

Key words Hydroxyapatite, Powder synthesis, Synthesis parameters, Precipitation

합성조건이 침전법에 의한 Hydroxyapatite 제조에 미치는 영향

문성욱, 이병우[†]

한국해양대학교 해양신소재융합공학과, 부산, 49112

(2022년 5월 31일 접수)

(2022년 6월 10일 심사완료)

(2022년 6월 13일 게재확정)

요약 수산화칼슘($\text{Ca}(\text{OH})_2$)과 인산(H_3PO_4) 수용액을 반응시켜 수산화아파타이트(hydroxyapatite, HAp)를 합성하였다. 3 M 이상의 고농도 수산화칼슘원료를 전구체로 사용하고 인산 첨가속도, 반응용액 유지시간, 반응생성물에 대한 볼밀링, 합성 후 열처리 같은 합성조건을 변화시켜 HAp를 합성하였다. 인산 첨가속도에 관계없이 상온에서 합성할 경우 주된 불순물 상(phase)인 DCPD(dicalcium phosphate dihydrate)가 형성되었고, 700°C 이상 가열 시 β -TCP(tricalcium phosphate)가 합성되기 시작해 900°C 에서 그 양이 최대가 되었다. 합성된 분말을 1150°C 에서 소결 할 경우에도 고온안정 불순물 상인 β -TCP 상은 없어지지 않고 남아있었다. 합성 수용액에 대한 볼밀링 후 3일 간 그 용액을 유지할 경우 DCPD 상이 없는 단일 HAp 상을 얻을 수 있었으며, 유지시간 없이 합성물에 대한 볼밀링 과정만을 거친 경우에도 500°C 이상 열처리를 통해 β -TCP 상이 없는 단일상의 HAp를 얻을 수 있었다. 이러한 추가적인 볼밀링 과정을 적용함으로써 HAp를 손쉽게 합성할 수 있었다.

1. 서론

인산칼슘(calcium phosphate)계 생체활성 소재들은 인공 골로써 그 유용성이 높게 평가되고 있어 골 대체제로 다양한 분야에서 사용되고 있다[1,2]. 인산칼슘계중 가장 대표적인 생체친화성 세라믹 소재인 Ca/P 비가 1.67인 수산화아파타이트(HAp, $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$)는 골 미네랄과의 화학적 구조적 유사성으로 인해 골 조직 재생을 위

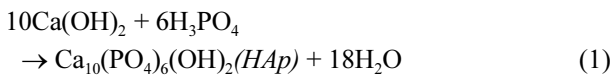
한 효과적인 대체재로 여겨지고 있으며 다양한 바이오분야로 그 응용분야가 넓어지고 있다[3,4].

HAp 분말을 합성하기 위한 방법으로는 여러 가지가 있는데 그 중 수산화칼슘($\text{Ca}(\text{OH})_2$)과 인산(H_3PO_4)을 이용한 침전법은 수용액상에서 HAp를 합성하는 가장 간단한 방법이다[3-6]. 이러한 침전법은 일반적으로 균일한 결정상을 갖는 고용체나 화합물의 제조가 용이하고, 분산성이 좋으며, 상온이나 비교적 저온에서 합성이 가능한 장점을 가지고 있다. 인산칼슘계 소재의 경우 침전법을 통해 나노분말로 합성될 경우 소재는 그 분말자체로도 생체 활성도가 뛰어나 약물전달 생체재료 및 인공티

[†]Corresponding author
E-mail: bwlee@kmou.ac.kr

슈 등으로 응용이 될 수 있으며, 큰 비표면적으로 인해 높은 소결능을 갖게 됨으로써 HAp 같은 OH기를 갖는 생체소재도 비교적 저온에서 OH기의 손실 없이 소결이 가능하며, 높은 소결밀도로 기계적 강도도 높일 수 있는 대안이 될 수 있다.

수산화칼슘과 인산을 이용한 HAp의 합성은 다음과 같은 반응식(1)에서 유도될 수 있으며 이 반응의 장점은 간단한 합성반응과 함께 반응 후 생성되는 주요 부산물이 단지 물이라는 점이다.



화학적으로는 단순한 합성이지만 HAp의 합성에는 수용액 상에서 화학적 평형달성이 어려워 단일상의 HAp의 합성이 쉽지 않고, 전구체(precursor) 농도, 원료 투입 시간, 반응 후 유지(aging)시간, 기계화학적(mechanochemical) 후 처리 여부 및 열처리 온도에 따라 상이 크게 변하게 된다[7-13]. 이러한 합성조건에 따른 반응생성물의 상안정성에 대한 체계적인 연구개발 결과는 아직 미흡한 실정이다.

본 연구에서는 일반적으로 Ca의 농도 1 M 이하의 낮은 농도조건에서 합성되는 HAp를 3.16 M의 고농도 용액에서 합성을 수행하였다. 본 연구의 목적은 일반적인 수용액합성법에서 사용되는 방법에 비해 고농도 원료용액을 사용하여 HAp 합성에 미치는 인산 수용액 투입속도, 반응생성물 유지시간(aging), 볼밀링(ball milling) 및 열처리 온도 등 전반적인 합성변수들의 영향에 대해 이해하는 것이며, 경제성 있는 HAp 수용액 대량합성공정을 개발하는 것이다.

2. 실험 방법

Ca원으로 1 mole의 수산화칼슘(calcium hydroxide, $\text{Ca}(\text{OH})_2$)을 상온에서 225 ml의 증류수에 섞어 슬러리 용액을 만들었다. Ca/P 비가 1.67에 맞도록 조절된 인산(phosphoric acid, H_3PO_4 85%)수용액에 50 ml의 물을 더 첨가한 후 수산화칼슘 슬러리 용액에 첨가하였다. 수산화칼슘의 물에 대한 용해도가 낮아 투명한 용액을 만들 수는 없지만 슬러리 용액의 반응초기 Ca의 농도는 4.4 M에서 시작하여 인산 수용액을 모두 첨가한 후 3.16 M이 되는 HAp 합성에서는 상당한 고농도를 사용하였다. 이때 인산 수용액을 1분 안에 투입하는 빠른(fast) 속도, 20분 동안 서서히 투입하는 느린(slow) 속도를 사용하여 서로 다른 투입속도에 따른 상 합성 결과를 비교하였다. 이때 반응온도는 따로 조절하지 않았고 반응에 의해 생성된 온도는 조절하지 않고 그대로 합성에 이용하였다. 이렇

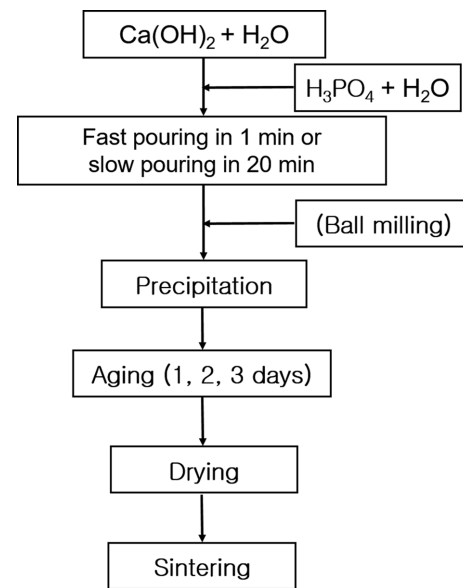


Fig. 1. The HAp preparation process used to conduct this study.

게 1차 합성된 결과물들은 1일에서 3일 동안 유지하여 상변화를 관찰하였고 또한 기계화학적 추가반응을 유도하기 위해 12시간 동안 볼밀링(ball milling, 260 rpm)하여 반응생성물 유지시간과 볼밀링이 상합성에 미치는 효과에 대해 실험하였다.

이렇게 합성된 분말들은 부가 생성물인 물만 필터링하여 거른 후 60°C에서 12시간 동안 건조하였다. 건조분말들은 500, 700 및 900°C에서 1시간 동안 열처리 하여 온도에 따른 상변화를 알아보고, 지름 13 mm 몰드를 이용하여 pellet 형태로 성형 한 후 1150°C에서 2시간 소결하여 소결물성을 측정하였다. 이러한 분말합성 공정 및 조건을 Fig. 1에 나타내었다.

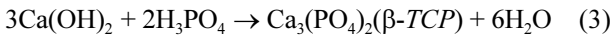
여러 합성조건을 적용하여 제조된 분말과 소결체의 결정상을 X선 회절분석기(X-ray diffractometer(XRD, $\text{Cu-K}\alpha$))를 사용하여 분석하였고, 미세구조는 주사전자현미경(scanning electron microscope, SEM)을 사용하여 관찰하였다.

3. 실험결과 및 고찰

수산화칼슘($\text{Ca}(\text{OH})_2$)과 인산(H_3PO_4)을 이용한 HAp의 수용액합성은 식(1)과 같은 간단한 반응을 통해 합성이 가능한 장점을 가지고 있으나 합성 시 용액의 불안정성이 매우 커 합성물의 조성이 원료농도, 원료투입속도, 반응시간 등에 따라 크게 변할 수 있다.

$\text{Ca}(\text{OH})_2$ 와 H_3PO_4 를 이용한 HAp 합성시 낮은 pH 및 낮은 온도에서는 식(2)에서 보이는 DCPD가 합성될 수 있다고 알려져 있으며[8,9,11,12], 700°C 이상에서는 β -

삼인산삼칼슘(tricalcium phosphate($\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$), β -TCP) 이 생성될 수 있다고 알려져 있다(식(3))[14].



따라서 불순물 없이 HAp 단일상을 합성하기 위해서는 0.6 M 이하의 낮은 Ca 전구체 농도를 사용하고, 분

당 몇 방울 정도의 느린 인산 수용액 첨가와 함께 오랜 기간 반응된 용액을 유지시켜야 되는 등의 조건들이 보고되고 있다[7-13]. 이에 비해 본 연구에서 사용한 합성 후 Ca의 농도는 3.16 M로 1 M 이하인 일반적인 합성조건[10,13] 보다 고농도임을 알 수 있고 대량생산을 위한 기초연구가 될 수 있을 것이다.

Figure 2에 본 연구를 통해 각기 다른 방법에 의해 합성된 분말들에 대한 XRD 분석결과를 나타내었다. 본

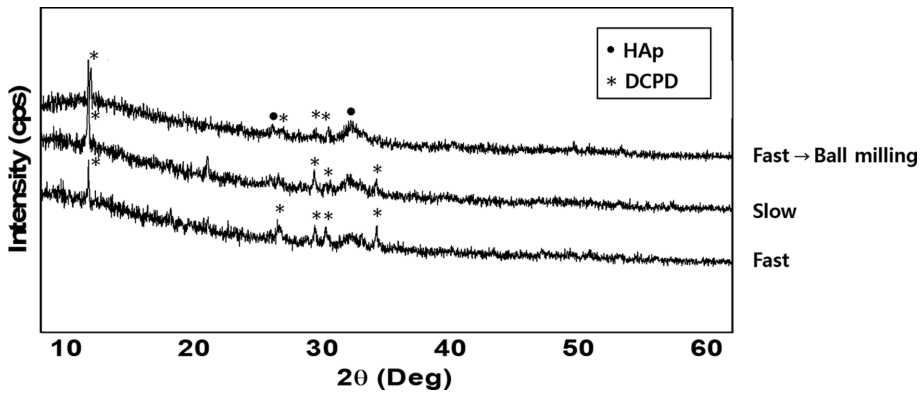


Fig. 2. XRD patterns of synthesized powders from the different precipitation processes: fast-pouring in 1 min, slow-pouring in 20 min and ball milling 12 h with fast-pouring process sample.

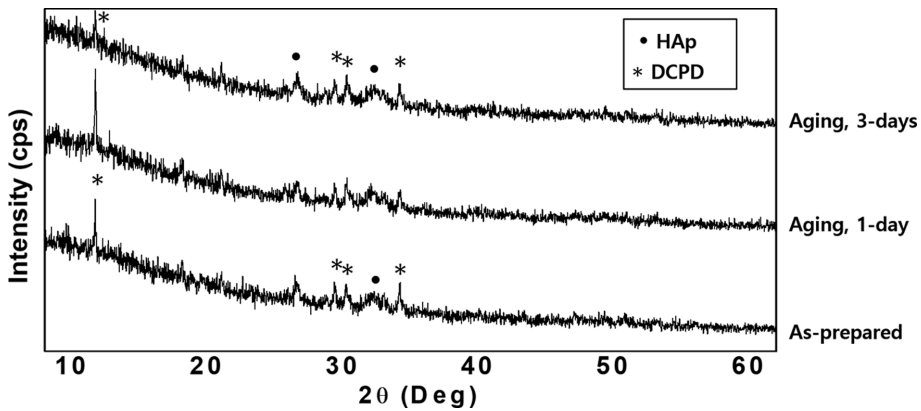


Fig. 3. XRD patterns of aged powders from the fast pouring process sample.

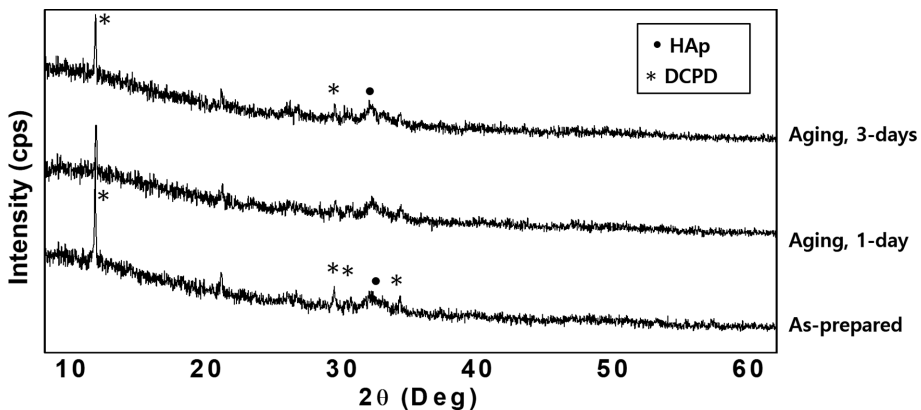


Fig. 4. XRD patterns of aged powders from the slow pouring process sample.

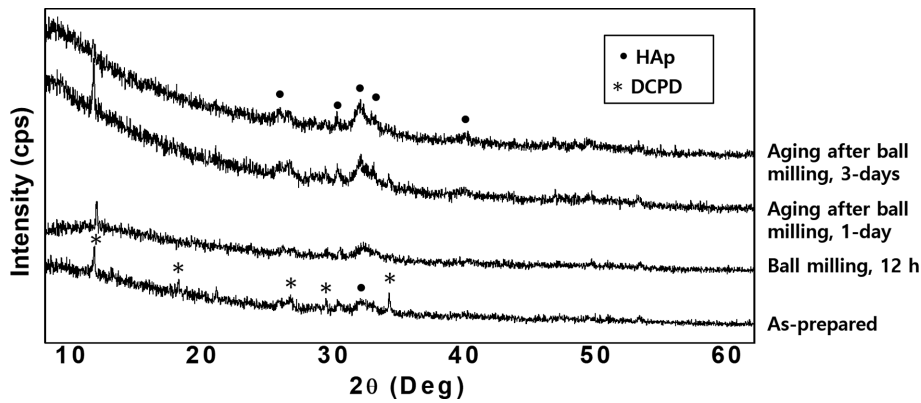


Fig. 5. XRD patterns of aged powders from the ball-milled powders with fast-pouring process sample.

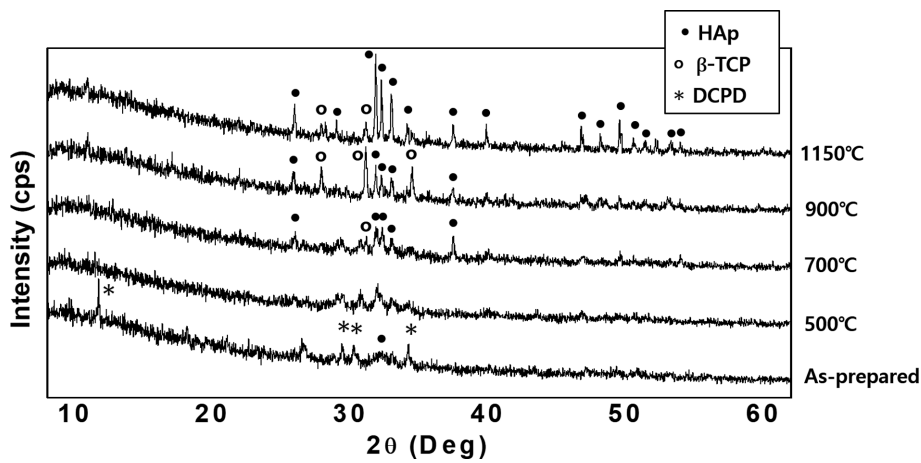


Fig. 6. XRD patterns of prepared powders from the fast pouring process heat-treated at different temperatures.

과제와 같은 고농도 전구체를 사용할 경우 HAp의 Ca/P 비율인 1.67에 맞추어 원료를 반응시킬 경우에도 용액중 균질한 합성반응을 얻기 어려워 모든 합성물에서 원하는 HAp(JCPDS 9-432)와 함께, 낮은 pH와 저온에서 우선 합성 상인 DCPD(JCPDS 9-77) 상이 동시에 관찰되었다. 본 연구에서 사용된 조건에서는 합성반응이 끝난 후 pH가 11 이상으로 일반적으로 DCPD가 안정상인 pH 6 이하보다 상당히 높으나 고농도로 인한 용액의 불안정성과 불균질성으로 인해 HAp에 비해 DCPD의 양이 상당히 큼을 알 수 있다. 합성 후 곧바로 12시간 동안 불밀링한 경우에도 XRD 상 큰 차이를 보이지는 않았다. 1분(fast)과 20분(slow) 동안 합성 후 3일 동안 유지한 합성물에 대한 XRD 결과를 각각 Fig. 3과 4에 나타내었다. DCPD에 비해 HAp 상의 상대 강도가 약간 증가하였으나 3일 동안의 유지시간에 따른 큰 차이는 보이지 않았다. 하지만 Fig. 5에 보이는 결과와 같이 빠른 합성 후 불밀링한 경우 반응생성물을 3일 동안 유지한 경우 DCPD가 대부분 없어지고 결정상의 강도는 약하지만 단일 상의 HAp가 얻어짐을 알 수 있다. 이러한 결과는 불밀링을 통해 합성용액의 균질성이 높아져 유지 시간 동

안 추가적인 반응이 일어난 결과로 여겨진다.

Figure 6과 7은 각각 1분과 20분 동안 빠르고 느리게 합성 한 분말에 대해 500, 700, 900, 1150°C로 열처리한 후 측정된 XRD 결과를 보여준다. 빠르게 합성된 결과인 Fig. 6의 경우 합성물을 1150°C까지 가열하여도 단일상의 HAp 상이 합성되지 않았다. 상온 합성시 보이는 DCPD는 500°C에서 거의 사라지나, 700°C 이상에서는 불균질한 반응의 결과로 β-TCP(JCPDS 9-169)[14]가 합성되기 시작하여, 900°C에서 가장 많은 양을 보이고 1150°C에서는 그 양이 감소하기는 하나 완전히 없어지는 않는다. 느리게 합성된 결과인 Fig. 7의 경우도 저온 안정상인 DCPD가 500°C에서 대부분 사라져 단일상의 HAp처럼 보이나 700°C 이상에서 β-TCP가 나타나 900°C에서 가장 많은 양을 보이고 1150°C에서 그 양이 빠른 합성의 경우보다 감소하기는 하나 완전히 없어지는 않는다.

이러한 결과들에 비해 빠른 합성과정을 거친 반응생성물을 불밀링하고 열처리한 결과(Fig. 8)를 보면 저온 안정상인 DCPD가 500°C에서 완전히 사라져 단일상의 HAp를 형성하고 700°C 이상에서 생성되는 β-TCP가 전혀 보

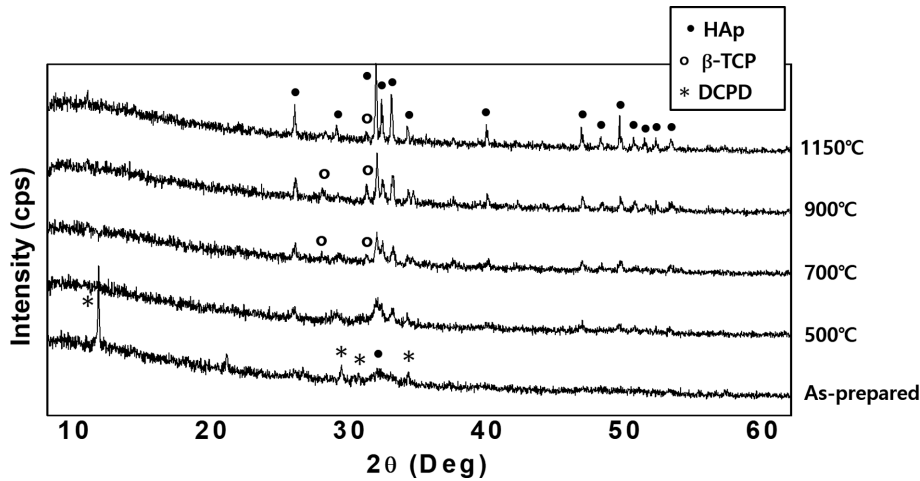


Fig. 7. XRD patterns of prepared powders from the slow pouring process heat-treated at different temperatures.

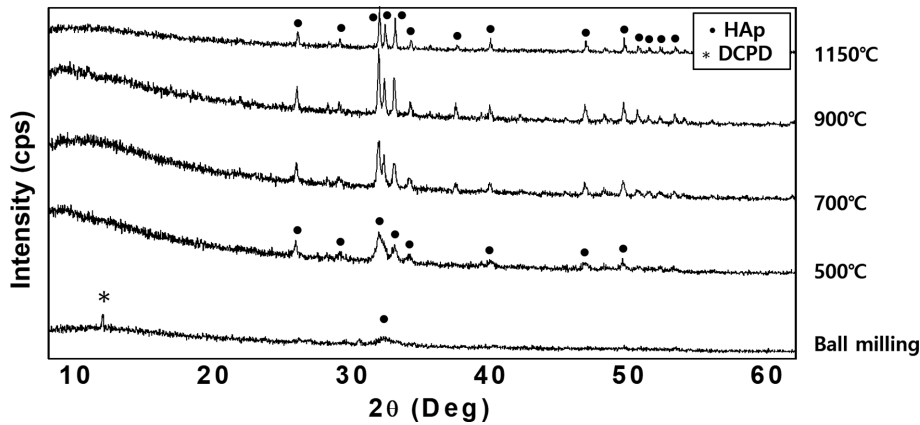


Fig. 8. XRD patterns of ball-milled powders from the fast pouring process heat-treated at different temperatures.

이지 않으며 1150°C까지 가열에서 단일상의 HAp를 유지하고 있다. 이러한 결과는 대량생산을 위한 고농도 원료를 사용할 경우 단일상의 HAp를 합성하기 위해서는 반응의 균질성을 부여하기 위한 추가적인 불밀과정 같은 기계화학적 합성과정이 필요하다는 것을 알 수 있다.

본 연구에서 사용된 Ca/P=1.67은 HAp(Ca₁₀(PO₄)₆(OH)₂)의 Ca/P 비율에 해당하나 1차 반응생성물은 원하지 않은 저온 안정상인 DCPD(Ca/P=1)가 섞여 있었고, 추가적인 균질화 불밀과정을 거치지 않을 경우 열처리 온도 증가에 따라 700°C부터 불순물 β-TCP(Ca/P=1.5) 상이 형성되어 소결온도인 1150°C에서도 원하는 단일상인 HAp가 얻어지지 않고 일부 β-TCP가 남아있었다. 따라서 한번 합성된 β-TCP 상이 매우 안정하여 고온 열처리를 통해서도 쉽게 변화하지 않음을 알 수 있다. 일반적인 HAp 합성에서 흔히 적용하는 aging 과정은 본 연구의 고농도 조건에서는 3일까지 유지하여도 HAp 합성에 큰 영향을 주지 않았고 빠른 시간에 합성한 경우에도 aging 과정 없이 12시간에 걸친 불밀링과 열처리를 통해 손쉽게

게 HAp 단일상으로의 합성이 가능함을 보여주고 있다.

Figure 9는 합성된 분말에 대한 SEM 미세구조를 보여주고 있다. 합성속도별 및 불밀링한 경우 모두 수용액을 사용한 습식화학적 합성법에서 일반적으로 보이는 미세한 일차입자가 큰 응집(agglomeration)을 이루고 있음을 알 수 있다. 1150°C에서 소결한 소결체의 미세구조를 Fig. 10에 나타내었다. 일반적인 합성온도인 1200°C [15] 미만의 저온 소결로 인해 1 μm 이하의 미세한 입경을 가지는 소결체가 형성되었음을 확인할 수 있었으며, 단일상을 가지는 불밀을 거친 경우(Fig. 10(c)) 결정립(grain)성장이 좀 더 균일하고 커 보임을 확인할 수 있었다.

4. 결 론

수산화칼슘을 전구체로 사용하고 빠르고 느린 인산 첨가속도, 합성용액 유지시간을 변화시켜 HAp를 합성하였다. Ca/P 비가 1.67에 맞도록 조절된 수산화칼슘 슬러리

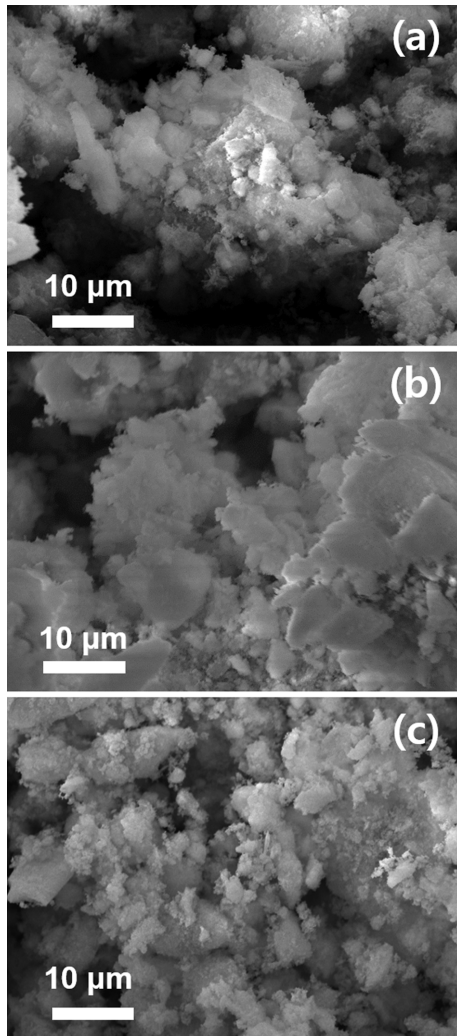


Fig. 9. SEM micrographs of the prepared powders from the different precipitation processes: (a) fast pouring in 1 min, (b) slow pouring in 20 min, and (c) ball milling 12 h with fast pouring process sample.

용액에 인산 수용액을 첨가하였으며 합성 시 최종 Ca 농도가 3.16 M이 되는 고농도 원료를 사용하였다. 이러한 상온 합성의 경우 DCPD가 주된 불순물로 나타났으며 3일 까지의 aging을 통해서도 제거되지 않았다. 저온 안정 DCPD는 500°C 이상 열처리할 경우 제거가 가능하였으나 700°C 이상에서는 고온 생성 불순물 상인 β -TCP가 합성되어 소결온도인 1150°C까지 없어지지 않고 남아있었다.

빠른 인산 첨가로 1차 반응된 용액을 12시간 동안 볼 밀링 하여 기계화학적 추가반응을 유도 할 경우 저온 안정상인 불순물 DCPD가 약하게 발견되나 3일 간 그 용액을 유지할 경우 DCPD 상이 없는 단일 HAp 상을 얻을 수 있었다. 이때 볼밀링 후 유지시간이 없어도 500°C로 열처리할 경우 저온 안정상인 DCPD를 제거할 수 있었으며 소결온도인 1150°C까지 불순물 없는 HAp 단일

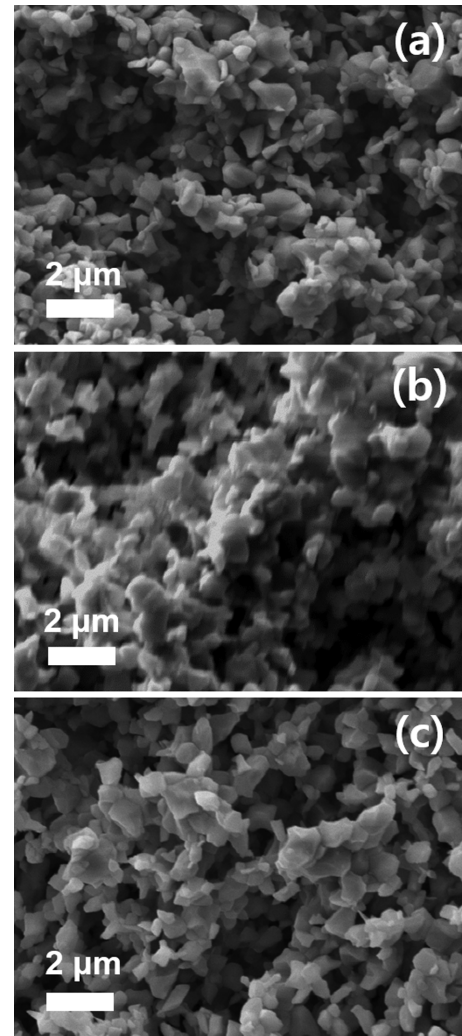


Fig. 10. SEM micrographs of the sintered ceramics at 1,150°C for 2 h using the prepared powders from the different precipitation processes: (a) fast pouring in 1 min, (b) slow pouring in 20 min, and (c) ball milling 12 h with fast pouring process sample.

상이 유지되었다. 이러한 고농도 원료를 사용한 합성에서 균질화 불밀과정을 적용하여 경제성 있는 대량의 단일상 HAp를 얻을 수 있었다.

References

- [1] M. Jarcho, "Calcium phosphate ceramics as hard tissue prosthetics", Clin. Orthop. Relat. Res. (1981) 157.
- [2] N. Eliaz and N. Metoki, "Calcium phosphate bioceramics: a review of their history, structure, properties, coating technologies and biomedical applications", Mater. 10 (2017) 334.
- [3] A. Szcze, L. Hołysz and E. Chibowski, "Synthesis of hydroxyapatite for biomedical applications", Adv. Colloid Interface Sci. 249 (2017) 321.
- [4] M. Okada and T. Furuzono, "Hydroxyapatite nanoparti-

- cles: fabrication methods and medical applications”, *Sci. Technol. Adv. Mater.* 13 (2012) 064103.
- [5] A.K. Nayak, “Hydroxyapatite synthesis methodologies: an overview”, *Inter. J. Chem. Tech. Res.* 2 (2010) 903.
- [6] E. Bouyer, F. Gitzhofer and M.I. Boulos, “Morphological study of hydroxyapatite nanocrystal suspension”, *J. Mater. Sci. Mater. Med.* 11 (2000) 523.
- [7] D.S. Gouveia, A.H.A. Bressiani and J.C. Bressiani, “Phosphoric acid rate addition effect in the hydroxyapatite synthesis by neutralization method”, *Mater. Sci. Forum* 530-531 (2006) 593.
- [8] O. Mekmene, S. Quillard, T. Rouillon, J.M. Bouler, M. Piot and F. Gaucheron, “Effects of pH and Ca/P molar ratio on the quantity and crystalline structure of calcium phosphates obtained from aqueous solutions”, *Dairy Sci. Technol.* 89 (2009) 301.
- [9] M.V. Nikolenko, K.V. Vasylenko, V.D. Myrhorodska, A. Kostyniuk and B. Likoza, “Synthesis of calcium orthophosphates by chemical precipitation in aqueous solutions: the effect of the acidity, Ca/P molar ratio, and temperature on the phase composition and solubility of precipitates”, *Processes* 8 (2020) 1009.
- [10] L.T. Bang and R. Othman, “Aging time and synthesis parameters of nanocrystalline single phase hydroxyapatite produced by a precipitation method”, *Ceram.-Silikaty* 58 (2014) 157.
- [11] C. Reynaud, C. Thomas, S. Casale, S. Nowak and G. Costentin, “Development of a thermodynamic approach to assist the control of the precipitation of hydroxyapatites and associated calcium phosphates in open systems”, *Cryst. Eng. Comm.* 23 (2021) 4857.
- [12] K. Labgairi, A. Borji, M. Kaddami and A. Jourani, “Kinetic study of calcium phosphate precipitation in the system H_3PO_4 - $Ca(OH)_2$ - H_2O at $30^\circ C$ ”, *Inter. J. Chem. Engin.* 2020 (2020) 1.
- [13] M. Sokolova, I. Kreicbergs, V. Zalite and L. Berzina-Cimdina, “The impact of $Ca(OH)_2$ suspension concentration on hydroxyapatite synthesis”, *Eurasia Conference on Chemical Sciences Proc.* (2012) 1-1.
- [14] S.C.K. Janeth, Z.M. Juan, L.R. Jose and R.M. Teodoro, “Effect of thermal decomposition of hydroxyapatite on the thermoluminescent response”, *XIV International Symposium on Solid State Dosimetry Proc.* (2014) 993.
- [15] S. Ramesh, K.L. Aw, R. Tolouei, M. Amiriyani, C.Y. Tan, M. Hamdi, J. Purbolaksono, A. Hassan and W.D. Teng, “Sintering properties of hydroxyapatite powders prepared using different methods”, *Ceram. Int.* 39 (2013) 111.