



УКРАЇНА

(19) UA (11) 76578 (13) C2
(51) МПК (2006)
A61F 2/28
A61L 27/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) СПОСІБ ОТРИМАННЯ ІМПЛАНТАТА

1

(21) 20040806561
(22) 05.08.2004
(24) 15.08.2006
(46) 01.08.2006, Бюл. №8, 2006р.
(72) Крижановська Олександра Сергіївна, Саввін Юрій Миколайович, Толмачов Олександр Володимирович
(73) ІНСТИТУТ МОНОКРИСТАЛІВ НАН УКРАЇНИ
(56) UA, C2, 63556, 15.01.2004
UA, A, 51269, 15.11.2002
SU, A1, 1 428 367, 07.10.1988
RU, C1, 2 204 964, 27.05.2003
EP, B1, 0 104 186, 09.10.1985
WO, A, 99/11202, 11.03.1999
US, A, 4 223 412, 23.09.1980
US, A, 5 080 671, 14.01.1992
(57) Спосіб отримання імплантата, що включає модифікацію поверхні основи імплантата з наступним її висушуванням в потоці повітря та нанесенням на неї покриття з перенасиченого водного

2

розчину прекурсорів, який містить солі кальцію і фосфору при їх мольному співвідношенні 1,5:1,7, при температурі 20-40°C з наступним висушуванням покриття в потоці повітря, який відрізняється тим, що як основу імплантата використовують оксид алюмінію або цирконію, а модифікацію проводять шляхом витримування основи імплантата протягом 0,1-0,2 години в суспензії розчинених в органічному полімері боросилікатного скла і біосумісного фосфорно-кислого кальцію, взятих у співвідношенні 1,4:1, після чого модифіковану основу імплантата контрольовано нагрівають зі швидкістю 100-150град/год. до температури 350-400°C, витримують при цій температурі 1-1,5 години, знову підвищують температуру до 1000-1100°C, витримують модифіковану основу при цій температурі 4,5-5 годин та після висушування в потоці повітря здійснюють нанесення на неї вказаного покриття.

Винахід має відношення до медицини, а саме до ортопедії та травматології і може використати при виготовленні медичних імплантатів.

Сучасні імплантати, як правило, складаються з серцевинної основи (титан та його сплави, хром-молібденові сплави, карбід титану, алюмінієва і цирконієва оксидна кераміка) з нанесеним на них покриттям, що захищають організм людини від хімічного впливу серцевинної основи.

Медико-біологічні дослідження показали, що високотемпературна оксидна кераміка (оксид алюмінію, цирконію і т.ін.) у якості серцевинної основи імплантатів не є токсичною, не має канцерогенних, мутагенних і інших видів віддалених дій. На відміну від металевої основи, електричне нейтральна оксидна кераміка не приймає участі в електрохімічних реакціях в організмі і не приводить до демінералізації прилеглої кісткової тканини.

Відомий спосіб отримання імплантата [патент США №4223412, A61F1/24, A61C13/30], який включає нанесення на основу імплантата з оксиду

алюмінію плазмовим напиленням шару з суміші керамічного матеріалу і гідросилікату.

Отриманий таким чином імплантат має невелику шорсткість та не забезпечує необхідну приживаність імплантату в організмі. Наявність великої кількості дрібних пор, утворених в процесі плазмового напилення стичними частками алюмінію, утворює додаткові труднощі в дотриманні вимог асептики.

Відомий спосіб отримання імплантата [А.с. №1428367, A61F2/02], який включає нанесення на основу імплантата з оксиду алюмінію механічним шляхом шару суспензії товщиною 0,5-1,2мм, яка складається з 30-50% віс. хімічно чистого полікристалічного оксиду алюмінію з дисперсним складом 1-20мкм, 50-70% віс. монокристалічного оксиду алюмінію з дисперсним складом 0,2-0,5мм і рідкого скла в кількості, необхідній для отримання суспензії, з наступним нагріванням виробу в вакуумі до температури 1450-1550°C та охолодженням його до кімнатної зі швидкістю 700-800град/год.

(13) C2

(11) 76578

(19) UA

Отримані таким чином імпланти не володіють біоактивністю (а тільки біоінертністю) через те, що покриття з суспензії, яка складається з оксиду алюмінію в рідкому склі, не забезпечує утворення прямих хімічних зв'язків між поверхнею імплантату та кістковою тканиною, що знижує приживаність імплантату з кістковою тканиною в процесі остеогенезу і веде до погіршення фіксації імплантата в організмі.

Відомий спосіб отримання імплантата [пат. України №63556А, А61L27/32], який включає модифікацію поверхні металевої основи імплантату з наступним її висушуванням в потоці повітря і нанесення на неї покриття з перенасиченого водного розчину прекурсорів, що містить солі кальцію та фосфору при їх мольному співвідношенні 1,5:1,7 при температурі 20-40°C з наступними висушуванням покриття в потоці повітря. Модифікацію поверхні основи імплантата в даному способі проводять моношаром жирних кислот за методом Ленгмюра-Блоджет.

Недоліком способу є необхідність застосування спеціальної методики і обладнання для отримання ленгмюрівських моношарів, трудоемність, довготривалість, а також складність отримання моношарових покриттів на шорсткій поверхні імплантатів.

Спроби отримання імплантату на оксидній кераміці та монокристалах з використанням модифікації зазначеної основи моношаром жирних кислот за методом Ленгмюра-Блоджет результатів не дали через недостатню адгезію модифікуючого шару до основи імплантату.

Відомий спосіб отримання імплантата [заявка WO №9911202, А61F2/28], який включає модифікацію поверхні металевої основи імплантату з наступною її промивкою і висушуванням та нанесення на неї покриття з перенасиченого водного розчину прекурсорів, який містить солі кальцію і фосфору, з наступною промивкою і висушуванням покриття в потоці повітря. Модифікація поверхні металевої основи імплантату в даному способі включає оксидування основи в розчині пероксида водороду, хемisorбування нуклеюючого агента на поверхні імплантату і обробку в розчині хлорида кальція. В якості нуклеюючого агента використовують фосфорорганічну сполуку - фосфосерин, яка містить фосфатні кислотні групи. Поверхня металевої основи імплантату реагує з кислотними функціональними групами наносимої органічної сполуки, в результаті чого утворюється щільний хемisorбований шар нуклеюючого агента на поверхні основи імплантату.

До загальних недоліків вказаних способів отримання імплантатів, які включають модифікацію поверхні металевої основи імплантату, треба віднести той факт, що незважаючи на широке використання металевої основи імплантатів, вона не є фізіологічною, оскільки може взаємодіяти з тканинами організму, змінювати імунні реакції, тощо. Навіть в разі використання найбільш інертного з металів - титану, через декілька місяців після імплантації його комплекси можуть бути знайдені в легенях, печінці, нирках та лімфатичних узлах.

Прототипом за багатьма загальними ознаками обрано третій з наведених аналогів.

В основу винаходу поставлено задачу розробки способу отримання імплантата, який забезпечує покращення показників фіксації та приживаності імплантата.

Рішення поставленої задачі забезпечується тим, що в способі отримання імплантату, що включає модифікацію поверхні основи імплантату з наступним її висушуванням в потоці повітря та нанесення на неї покриття з перенасиченого водного розчину прекурсорів, який містить солі кальцію і фосфору при їх мольному співвідношенні 1,5:1,7 при температурі 20-40°C з наступним висушуванням покриття в потоці повітря, згідно з винаходом, у якості основи імплантату використовують оксид алюмінію або цирконію, а модифікацію проводять шляхом витримання основи імплантата протягом 0,1-0,2 години в суспензії розчинених в органічному полімері боросилікатного скла і біосумісного фосфорнокислого кальцію, взятих у співвідношенні 1,4 : 1, після чого модифіковану основу імплантата контролювано нагрівають зі швидкістю 100-150град/год до температури 350-400°C, витримують при цій температурі 1-1,5 години, знову підвищують температуру до 1000-1100°C, витримують модифіковану основу при ній 4,5-5 годин та після висушування в потоці повітря здійснюють нанесення на неї вказаного покриття.

Проведення модифікації суспензією розчинених в органічному полімері боросилікатного скла і біосумісного фосфорно-кислого кальцію, взятих у співвідношенні 1,4:1, протягом 0,1-0,2 години забезпечує адсорбцію шару суспензії на поверхні основи імплантату з оксиду алюмінію. З одного боку, використання боросилікатного скла, завдяки близькості значень коефіцієнтів термічного розширення скла до матеріалу основи імплантата (оксиду алюмінію або цирконію) і біосумісного фосфорнокислого кальцію, забезпечує високу адгезію модифікуючого шару до основи імплантату, з іншого - на модифікованій основі індуктує швидке утворення біосумісного покриття, що призводить до покращення приживаності та фіксації імплантата в організмі людини.

Витримання основи імплантата в суспензії менше 0,1 години та зменшення бісового вмісту біосумісного фосфорно-кислого кальцію у суміші дисперсій боросилікатне скло - фосфорно-кислий кальцій веде до зниження концентрації центрів зародкоутворення в модифікуючому шарі і, як наслідок, до збільшення часу вирощення покриття на основі імплантату з оксиду алюмінію; витримання основи імплантата в суспензії більше 0,2 годин та збільшення бісового вмісту біосумісного фосфорно-кислого кальцію у суміші дисперсій боросилікатне скло - фосфорно-кислий кальцій веде до втрати механічної міцності модифікуючого шару до основи.

Повне видалення органічного зв'язуючого з модифікованої основи імплантату можливе тільки при нагріванні її до температури 350-400°C та витриманні при цій температурі 1-1,5 години.

Зменшення температури нижче 350°C та часу витримання модифікованої основи імплантату

менше 1 години веде до неповного видалення органічного зв'язуючого з поверхні модифікованої основи імплантату, збільшення температури понад 400°C та часу витримування більше 1,5 години - не є раціональним через великі енерговитрати.

Нагрівання до вказаної температури зі швидкістю більше 150град/год може привести до утворення пустот і тріщин на поверхні модифікованої основи імплантату через надто швидке зростання температури, зменшення швидкості нагрівання менше 100град/год веде до зростання часу нагріву до необхідної температури і, як наслідок, до збільшення енерговитрат в процесі отримання імплантату.

Подальша термообробка у повітрі протягом 4,5-5 годин модифікованої основи імплантату при температурі 1000-1100°C з одного боку забезпечує високу концентрацію центрів зародкоутворення на поверхні імплантату і значне зниження міжфазної поверхневої енергії для зародкоутворення, з іншого - надійну адгезію і високі механічні властивості модифікуючого шару до основи.

Нагрівання модифікуючого шару більше 5 годин при температурі понад 1100°C приводить до структурного та фазового перетворення біосумісного фосфорно-кислого кальцію в інші кальційфосфатні фази і зменшення ефективності зародкоутворення, нагрівання менше 4,5 годин при температурі, нижчій за 1000°C, - до слабкішої адгезії модифікуючого шару до основи імплантату з оксиду алюмінію.

Запропонований спосіб реалізують наступним чином.

Перед початком процесу модифікації поверхню основи імплантату з оксиду алюмінію ретельно очищують гідроксидом калію, промивають у дистильованій воді і висушують. Приготовляють суспензію з боросилікатного скла в кількості 55віс.% і фосфорно-кислого кальцію в кількості 40віс.% (співвідношення 1,4:1) в 5віс.% органічного полімера (1% розчин полівінілбутиралу). Можливо також використовувати будь-який інший плівкоутворюючий полімер, наприклад поліметілметакрилат, полівінілацетат. Далі основу імплантата з оксиду алюмінію модифікують в приготовленій суспензії 0,2 години для забезпечення адсорбції шару суспензії на поверхні імплантату. Надлишок суспензійного шару видаляють за допомогою центрифугування. Модифіковану таким чином основу імплантата з оксиду алюмінію висушують у повітрі при температурі 100°C, після чого її контрольовано нагрівають зі швидкістю 150град/год. Потім для забезпечення найкращої адсорбції шара модифікуючого покриття на основі імплантата з оксиду

алюмінію, її нагрівають до температури 1100°C, витримують в таких умовах 5 годин, після чого в кінці термообробки температуру до кімнатної.

Для отримання модифікуючого шару можуть бути використані будь які солі фосфатів кальцію, а в якості органічного зв'язуючого – будь які плівкоутворюючі полімерні сполуки.

На останньому етапі на модифікованій основі імплантату з оксиду алюмінію як і в прототипі вирощують біосумісне покриття гідроксиапатиту з водного розчину хлориду кальцію і дігідрофосфату калію. Для приготування водного розчину, де відбувається процес вирощення покриття, використовують калій фосфорнокислий двозаміщений марки "ч.д.а." при його концентрації $1,5 \cdot 10^{-3}$ моль/л і хлористий кальцій марки "ч.д.а." при його концентрації $2,5 \cdot 10^{-3}$ моль/л. При цьому мольне співвідношення прекурсорів Ca^{2+} і PO_4^{3-} складає 1,67, а ступінь перенасичення прекурсорів відносно фази гідроксиапатита складає $\lg S=9,61$. Величину рН розчину протягом всього ростового процесу підтримують постійною (рН=7,4) шляхом додавання розчину гідроксиду калію. Процес проводять при температурі 37°C протягом 130 годин. В результаті отримують покриття товщиною 25-30мкм. Товщина покриття може бути збільшена при збільшенні тривалості процесу вирощування.

Для приготування водного розчину прекурсорів можуть бути використані будь які водорозчинні солі кальцію і фосфорнокислі солі.

Використання в запропонованому способі заявлених параметрів є критичним, і ці параметри підібрано експериментально. Вихід за граничні значення параметрів призводить до утворення в покритті домішкових фаз, або до припинення росту покриття.

В межах заявлених параметрів, завдяки модифікації поверхні основи імплантату і, як наслідок, зменшенню індукційного часу і збільшенню швидкості утворення зародків гідроксиапатиту, забезпечується відносно швидкий зріст полікристалічних монофазних покриттів гідроксиапатиту. При цьому виключається утворення домішкових фаз інших фосфатів кальцію, в тому числі і аморфних фосфатних фаз, які зменшують механічну міцність і призводять до прискорення біодеградації покриттів.

Запропонований спосіб отримання імплантату забезпечує міцне зчеплення основи імплантату з модифікуючим шаром, який стимулює ефективне утворення гідроксиапатиту, що в сукупності сприяє високій приживаності імплантату в організмі людини.