



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 82764

(13) C2

(51) МПК (2006)

A61K 33/00

A61K 35/32

A61L 27/00

A61P 43/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

## (54) КОМПОЗИЦІЙНИЙ ЗАЛІЗОВІСНИЙ ГІДРОКСІПАТИТНИЙ МАТЕРІАЛ

1

(21) a200608660

(22) 02.08.2006

(24) 12.05.2008

(46) 12.05.2008, Бюл.№ 9, 2008 р.

(72) ІВАНЧЕНКО ЛІАНА АНАТОЛІЇВНА, UA, КУДА  
ОЛЕКСІЙ АНАТОЛІЙОВИЧ, UA, ПІНЧУК НАТАЛІЯ  
ДМИТРІВНА, UA(73) ІНСТИТУТ ПРОБЛЕМ МАТЕРІАЛОЗНАВСТВА  
ІМ. І.М.ФРАНЦЕВИЧА НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ  
НАУК УКРАЇНИ, UA

(56) UA 23250 C2, 15.09.2003

UA 61938 C2, 15.12.2003

RU 2053737 C1, 10.02.1996

WO 8705521, 24.09.1987

JP 2001046491, 20.02.2001

(57) 1. Композиційний залізовісний гідроксіпати-  
тний матеріал, який містить склофазу, який відрі-

2

зняється тим, що він додатково містить як легую-  
чу добавку залізо або оксид заліза, при цьому  
масовий вміст цієї легуючої добавки у вказаному  
матеріалі складає не більше 2мас.%, при співвід-  
ношенні інгредієнтів, мас.%:

легуюча добавка - Fe або оксид заліза	0,009-2,000
склофаза	
оксид кремнію SiO <sub>2</sub>	22,695-33,000
оксид натрію Na <sub>2</sub> O	8,820-15,000
оксид калію K <sub>2</sub> O	0,009-0,630
оксид кальцію CaO	0,009-0,210
оксид бору B <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	0,009-14,432
гідроксіпатит	решта.

2. Матеріал за п. 1, який відрізняється тим, що  
він додатково містить як легуючу добавку оксид  
заліза Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>.

Винахід відноситься до вимірювальної техніки  
І може бути використаний для вимірювання витра-  
ти текучих середовищ у трубопроводах, переваж-  
но рідин або газів у магістральних трубопроводах.

Пристрій для вимірювання витрати текучого  
середовища через трубопровід, що містить вста-  
новлений у трубопроводі трубчастий корпус із вхі-  
дним каналом на фронтальній частині для забору  
внутрішнього середовища, вихідним каналом тру-  
бчастого корпусу для виходу середовища в  
центральну частину трубопроводу, заглушкою для  
запобігання виходу середовища за межі трубопро-  
воду і сенсор теплового витратоміра всередині  
трубчастого корпусу, при цьому трубчастий корпус  
виконаний таким, що перетинає подовжню вісь,  
другий кінець трубчастого корпусу, що знаходить-  
ся всередині трубопроводу, виконаний заглуше-  
ним, вхідний канал має розподілену уздовж всієї  
фронтальної стінки трубчастого корпусу апертуру,  
симетрично розміщену відносно подовжньої осі  
трубопроводу, а вихідний канал виконаний у цен-

тральній частині тильної поверхні трубчастого ко-  
рпусу.

Таким чином, у пристрої для вимірювання ви-  
трати текучого середовища враховані розподіли  
швидкостей, густини, тисків, температур і в'язко-  
стей потоку середовища по всьому перетині трубо-  
проводу, і потік середовища найбільш повно узго-  
джений із зоною найбільшої чутливості сенсора,  
що приводить до підвищення точності визначення  
витрати середовища.

Винахід стосується галузі медичного матеріа-  
лознавства, а саме, імплантології і галузі порош-  
кової металургії за способом його одержання. Ви-  
нахід може бути використано для ліквідації  
кісткових дефектів і прискорення регенерації кіст-  
кової тканини за рахунок легуючих іонів заліза.

На даний час існує велика кількість штучно  
створених біоматеріалів для імплантації, які вико-  
ристовуються в кістковій хірургії, ортопедії і стома-  
тології для заміни кісткової тканини. Найбільш пе-  
рспективними є біоактивні матеріали, які  
поступово розчиняються у внутрішньому середо-

(13) C2

(11) 82764

(19) UA

вищі організму людини, приймають участь в його обмінних процесах і сприяють утворенню нової кісткової тканини. До них відносять кальційфосфатні матеріали: біоскло, синтетичний гідроксиапатит, трикальційфосфат, біологічний гідроксиапатит.

Керамічні композиційні біоматеріали, які вміщують вище вказані сполуки кальцію, проявляють високу біологічну активність, яка може бути виражена як стимуляція швидкості відновлення кісткової тканини в післяопераційний період. Проте ця швидкість регенерації ушкоджених ділянок кісток може бути збільшеною за рахунок наявності іонів заліза в матеріалі для імплантування.

В роботі [Скоблін А.П., Белоус А.М. "Микроэлементы в костной ткани", М.: 1968, - 232с.] показано, що наявність заліза при внутрішньовенному введенні заліза тваринам позитивно впливає на створення біоапатиту в остеїдній субстанції піддослідних тварин.

На основі заліза можуть бути створені препарати медичного призначення для направленої транспорту ліків, для вибіркової сорбції на клітинах з метою їх стимуляції [автореферат Куцевська Н.Ф. "Фізико-хімічні умови синтезу наноконпозиційних феромагнітних порошків для біомедичного використання", Київ, ІПМ НАНУ: 2003-39с.]. Такі препарати створюють у вигляді мазей та гелей, тому використовувати їх для заміни ушкоджених ділянок кісток не є можливим в зв'язку з відсутністю певної геометричної форми та відповідної механічної міцності.

Аналогом винаходу, що заявляється, є "Залізо-декстранова сполука для профілактики або лікування дефіциту заліза, спосіб її приготування (варіанти)", [Патент №70939 авторів Берг А.Г. ДК, Ларе К. ДК публікація від 15.11.2004 бюл.№11, А61К47/48, А61К33/26, А61Р7/06], де використовують залізо-декстранову сполуку шляхом парентерального введення для профілактики або лікування дефіциту заліза у клітинах тварин і людей.

Проте такий засіб введення заліза до організмів людей не є ефективним для остеопластики при необхідності введення і/або дефіциті іонів заліза в ділянки ушкодження кісткових тканин для достатньої швидкості їх регенерації і/або при потребі регульованого вивільнення заліза і/або його сполук.

Прототипом винаходу, що заявляється, є "Композиційний матеріал та спосіб його одержання" [Патент України №23250, публ. від 15.09.2003 бюл.№9, м.кл. А61К33/00, А61К35/32, А61Р43/00] в якому запропоновано матеріал типу гідроксиапатит-склофаза та спосіб його виготовлення. Проте, запропонований матеріал у прототипі не є достатньо ефективним для остеопластики.

В прототипі композиційний матеріал містить % мас:

- гідроксиапатит (мінеральна фаза нативної кістки ссавців)	- 1,50÷30,00
- суміш оксидів натрію Na <sub>2</sub> O і кальцію CaO	- 16,40÷43,34
- суміш оксидів кремнію SiO <sub>2</sub> та бору B <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	- решта.

Задачею винаходу, що заявляється "Композиційний легований залізом гідроксиапатитний матеріал", є створення композиційного легovanого залізом матеріалу. Винахід дозволяє одержати композиційний матеріал, що може бути використаний в медичній практиці в галузі ортопедії, травматології, стоматології та ортопедичній онкології як імплантатний матеріал для заміни дефектів кісткових тканин. Проте, на відміну від прототипу, наявність в певній кількості такого мікроелементу як залізо в матеріалі для імплантації дає змогу поповнювати водночас дефіцит заліза в організмі людини і створювати локальне магнітне поле в зоні імплантації, яке може сприятливо впливати на швидкість процесів регенерації ушкоджених ділянок кістки.

Задача створення нового способу одержання композиційного легovanого залізом гідроксиапатитного матеріалу з остеокондуктивною дією вирішується шляхом додавання порошку заліза і/або його сполук з киснем до вихідної шихти для приготування композиційного гідроксиапатитного матеріалу або до готового гідроксиапатитного матеріалу.

Поставлена задача досягається тим, що композиційний матеріал, який заявляється, містить гідроксиапатит природний (мінерал вулканічних осадових порід чи мінеральну фазу нативної кістки ссавців) або синтетичний у кількості від 28 до 83мас.% і склофазу від 70 до 15мас.%, додатково містить залізо або залізовміщуючу сполуку у кількості від 0,01 до 2мас.%. При цьому композиційний матеріал має склад, мас. %:

- легуюча добавка Fe	- 0,009÷2.
- склофаза:	
- оксид кремнію SiO <sub>2</sub>	- 22,695÷33
- оксид натрію Na <sub>2</sub> O	- 8,82÷15
- оксид калію K <sub>2</sub> O	- 0,009÷0,63
- оксид кальцію CaO	- 0,009÷0,21
- оксид бору B <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	- 0,009÷14,432.
- гідроксиапатит	- решта.

Для цілеспрямованого введення іонів заліза в місця ушкодження кісток доцільно вводити залізо або його сполуки, а саме до його складу додається оксид заліза Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> безпосередньо в матеріал для імплантування. Сполуки, що містять іони Fe<sup>+</sup>, Fe<sup>3+</sup> відносяться до феромагнітних матеріалів.

Наявність іонів з феромагнітними властивостями в легovanому матеріалі контролювалась замірами магнітної сприйнятливості  $\chi$ , см<sup>3</sup>/г. Для оцінки впливу іонів заліза на рівень біологічної активності легovanі зразки матеріалу занурюються у фізіологічний розчин, фіксується зміна рівня pH розчину з матеріалом. Вказаний експеримент «in vitro» моделює іонний обмін між імплантатним матеріалом та безпосереднім внутрішнім середовищем організму.

Спосіб одержання композиційного легovanого залізом гідроксиапатитного матеріалу з остеокондуктивною дією вирішується шляхом додавання порошку Fe (або як альтернативний варіант додається як легуюча добавка оксид заліза Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>) у кількості від 0,1 до 2% мас. до вихідної шихти для приготування композиційного гідроксиапатитного матеріалу або до готового гідроксиапатитного ма-

теріалу, ретельного сухого змішування у барабанному змішувачі протягом не менше 6 годин з подальшим формуванням та спікання на повітрі або вакуумі при температурі в діапазоні 500-800°C.

Приклади здійснення матеріалу.

Приклад 1 (див. табл.1, №1). Готовий композиційний легований залізом гідроксиапатитний матеріал з вмістом гідроксиапатиту 50% мас., решта - склофаза (22,695%  $\text{SiO}_2$ , 13,006%  $\text{Na}_2\text{O}$ , 12,025%  $\text{B}_2\text{O}_3$ , 0,009%  $\text{K}_2\text{O}$ , 0,009%  $\text{CaO}$ ), у вигляді порошку з розмірами частинок менше 160мкм змішували з 2% мас.  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  у вигляді порошку з розмірами частинок 9нм, змішували у барабанному змішувачі протягом 6 годин, пресували зразки циліндричної форми, спікали в атмосфері повітря при  $T=400^\circ\text{C}$  протягом 1год. Одержані зразки мали низький фактор спікання, що проявлялось в неоднорідності спеченого матеріалу та його високій крихкості. Вказані ознаки не задовольняють вимоги до властивостей готових зразків легovanого матеріалу.

Приклад 2 (див. табл.1, №2). Композиційний легований залізом гідроксиапатитний матеріал з вмістом гідроксиапатиту 57% мас., а в якості легуючої добавки використовували 1% мас. порошку заліза з розмірами частинок 60нм. Спікання проводили при  $T = 500^\circ\text{C}$  протягом 1год. Значення  $\text{pH}$  фізіологічного розчину змінювалось від 0,04 через 5хв після занурювання легovanого зразка композиту до 1,88 через 40хв. перебування у розчині. Зазначимо, що для аналогічного композиційного матеріалу без легуючої добавки (як у прототипі)  $\text{pH}$  фізіологічного розчину змінювалось від 0,24 через 5хв після занурювання легovanого зразка композиту до 1,79 через 40хв. Тобто легovanі зразки композиту вже після 40хв контакту з фізіологічним розчином характеризуються більш значною зміною рівня  $\text{pH}$ , що прогнозує їх більший рівень біологічної активності при використанні у якості імплантату.

Приклад 3 (див. табл.1, №3). Композиційний легований залізом гідроксиапатитний матеріал з вмістом гідроксиапатиту 50% мас. і добавкою 2% мас. порошку  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  з розміром частинок 9нм. і спікання проводили при  $T = 780^\circ\text{C}$  протягом 1 год. Значення  $\text{pH}$  у фізіологічному розчині змінювалось від 0,08 через 5хв після занурювання до 1,83 через 40хв. перебування у розчині. Значення  $\text{pH}$  фізіологічного розчину для аналогічного композиційного матеріалу, що не містить легуючої добавки змінювалось від 1,07 через 5хв після занурювання легovanого зразка композиту до 1,56 через 40хв.

Приклад 4 (див. табл.1, №4). Композиційний легований залізом гідроксиапатитний матеріал з вмістом гідроксиапатиту 57% мас., а в якості легуючої добавки використовували 1% мас. порошку заліза з розмірами частинок 60нм. Спікання проводили при  $T = 800^\circ\text{C}$  протягом 1год. Значення  $\text{pH}$  фізіологічного розчину змінювалось від 0,43 через 5хв після занурювання легovanого зразка композиту до 3,04 через 40хв. перебування у розчині.

Приклад 5 (див. табл.1, №5). Композиційний легований залізом гідроксиапатитний матеріал з вмістом гідроксиапатиту 50% мас., а в якості легуючої добавки використовували 1% мас. порошку заліза з розмірами частинок 60нм. Спікання проводили при  $T = 1000^\circ\text{C}$  протягом 15хв. Одержаний матеріал мав чорне забарвлення, що обумовлено окисненням заліза до ступеню окиснення  $\text{Fe}^{3+}$ . Такий ступінь окиснення заліза у композиті є шкідливим для організму людини.

Наведені приклади підтверджують, що композиційний матеріал і спосіб його одержання, що заявляються, забезпечують досягнення технічного результату і вирішення поставленої задачі. В результаті використання спрощеного способу одержання, що заявляється, вдалося отримати гідроксиапатитний композиційний матеріал, легований залізом, з підвищеним рівнем біологічної активності у порівнянні з нелегованим.

Таблиця 1

№	Вміст інгредієнтів, мас. %								$T_2, ^\circ\text{C}$	$t_2$ , год	Пористість, %	$\text{pH}$ фізіологічного розчину зі зразками через		Магнітна сприйнятливість $\chi \times 10^4, \text{cm}^3/\text{g}$
	Гідроксиапатит	Fe	$\text{Fe}_3\text{O}_4$	$\text{SiO}_2$	$\text{Na}_2\text{O}$	$\text{K}_2\text{O}$	$\text{CaO}$	$\text{B}_2\text{O}_3$				5хв.	40хв.	
1	50	2	-	22,695	13,006	0,009	0,009	12,025	400	1	-	0,04	1,88	0,21
2	57	0,724	0,009	22,695	13,006	0,009	0,009	9,096	500*	1	52	1,07	1,56	2000,0
3	50	1,448	1	22,695	13,006	0,009	0,009	12,577	780	1	41	0,08	1,83	0,24-1,25
4	57	1	2	23,52	8,82	0,63	0,21	8,82	800*	1	54	0,43	3,04	858,0
5	50	1	0,009	22,695	13,006	0,009	0,009	13,025	1000	0,25	-	-	-	0,06
6	50,256	-	0,009	22,695	13,006	0,009	0,009	14,025	780	2	40	0,24	1,79	0,24-0,48

\* - спікання в вакуумі.

Вказаний матеріал може бути використаний в медичних закладах при хірургічних операціях, які

передбачають заміну дефектних ділянок кісткової тканини.

