



УКРАЇНА

(19) UA (11) 43042 (13) U
(51) МПК (2009)
A61K 33/42
A61P 19/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) КОМПОЗИЦІЙНИЙ КАЛЬЦІЙФОСФАТНИЙ БІОМАТЕРІАЛ

1

(21) u200902943
(22) 30.03.2009
(24) 27.07.2009
(46) 27.07.2009, Бюл.№ 14, 2009 р.
(72) СИЧ ОЛЕНА ЄВГЕНІВНА, ПІНЧУК НАТАЛІЯ
ДМИТРІВНА, ІВАНЧЕНКО ЛІАНА АНАТОЛІЇВНА,
ПАРХОМЕЙ ОЛЕКСАНДР РОСТИСЛАВОВИЧ
(73) ІНСТИТУТ ПРОБЛЕМ МАТЕРІАЛОЗНАВСТВА
ІМ. І.М.ФРАНЦЕВИЧА НАН УКРАЇНИ
(57) Композиційний кальційфосфатний біоматеріал, що містить гідроксіапатит та натрійборосиліка-

2

тну склофазу, який відрізняється тим, що містить суміш синтетичних фосфатів кальцію, однією зі складових якої є синтетичний гідроксіапатит при такому співвідношенні компонентів, % мас:

β-трикальційфосфат $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_4$	23,5-40,0
гідроксіапатит $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$	7,0-16,8
тетракальційфосфат $\text{Ca}_4(\text{PO}_4)_2\text{O}$	7,0-16,8
пірофосфат кальцію $\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$	2,5-10,5
натрієвоборосилікатна склофаза	решта.

Корисна модель належить до медичного матеріалознавства, а саме імплантології, для лікування порушень у кісткових тканинах.

В сучасному медичному матеріалознавстві в таких галузях як кісткова хірургія, ортопедія і стоматологія в якості імплантаційних матеріалів для заміни кісткової кісткової тканини використовують досить широкий спектр біоматеріалів. Найбільш перспективними серед них є біоактивні матеріали, що мають унікальну властивість поступово розчинятись у безпосередньому внутрішньому середовищі організму людини, потім приймати участь в його обмінних процесах та осаджуються заново утвореною новою кістковою тканиною. До них відносять різні типи кальційфосфатних матеріалів: біоскло, синтетичний гідроксіапатит, біологічний гідроксіапатит (остеоапатит), трикальційфосфат, пірофосфат та тетрафосфати кальцію.

Загальновідомо, що гідроксіапатит $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ та трикальційфосфат Ca_3PO_4 є структурними аналогами неорганічного матриксу кісткової тканини, мають однаковий з нею мінеральний та хімічний склад. Ці матеріали мають унікальні біохімічні властивості, що забезпечують їх біорезорбцію безпосередньо у внутрішньому середовищі організму та можливість протікання в ньому процесу об'ємного остеогенезу, що в свою чергу, призводить до утворення живої кісткової тканини в місці оперативного втручання при імплантації.

Недоліком трикальційфосфату є те, що його швидкість розчинності настільки велика, що в де-

яких випадках імплантат розчиняється раніше, ніж встигає утворитись нова кісткова тканина. Гідроксіапатит, навпаки, має досить низьку розчинність у порівнянні з трикальційфосфатом.

Тетракальційфосфат $\text{Ca}_4(\text{PO}_4)_2\text{O}$ подібний за структурою та хімічними властивостями до гідроксіапатиту, його активність гідратації вища за β-трикальційфосфат $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_4$ (Т.Каназава „Неорганические фосфатные материалы”: Пер. с англ. - Киев: «Наукова думка», 1998. - 297с). Проте тетракальційфосфат практично не піддається біорезорбції в організмі людини.

Пірофосфат кальцію $\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$ краще, ніж гідроксіапатит, сприяє утворенню кісткових клітин, як в матеріалі (J.-S.Sun, Y.-H.Tsung, C.-J.Liao, H.-C.Liu, Y.-S.Hang & F.-H.Lin „The Effect of Sintered p-Dicalcium Pyrophosphate Particle Size on Newborn Wistar Rat Osteoblasts” // Artificial organs. - 1999. - V. 23. - №4. - P. 331-338). Однією з причин, згідно якої не використовують матеріали, що містять пірофосфат кальцію, є, можливо, той факт, що в суглобах хворих артритом та артрозами є присутнім пірофосфат кальцію.

Також на базі вказаних кальційфосфатів створені, наприклад, такі композиції як "гідроксіапатит-скло" та "гідроксіапатит-трикальційфосфат-скло", що описано в роботах А.Ю.Малишева, Б.И.Белецкий, Е.Б.Власова "Структура и свойства композиционных материалов медицинского назначения" // Стекло и керамика, 2001, №2, С. 28-31.

(19) UA (11) 43042 (13) U

Проте такі матеріали мають досить низьку міцність на стиск, що не перевищує 20 МПа.

Прототипом заявляємої корисної моделі є Патент на винахід України № 61938 "Гідроксіапатит і спосіб його одержання (варіанти)", публ. від 15.12.2003, Бюл. №12, МПК А61К35/32, А61К33/00, А61К6/02, А61Р19/00, в якому запропонований композиційний матеріал на основі остеопатиту (біологічного, тобто кісткового гідроксіапатиту) і спосіб його одержання. У відповідності з цим патентом матеріал є композитом типу "остеоскло" або "остеокераміка".

Незважаючи на те, що цей матеріал виявив значну остеокондуктивність і був використаний в хірургічній практиці у вигляді гранул, він має деякий недолік - суттєву об'ємну усадку в процесі спікання, що значно ускладнює виготовлення зразка заданих розмірів, що особливо актуально в хірургічному лікуванні при заміні певної ділянки кісткової тканини без додаткової технологічної операції, а саме - механічної обробки. Досить часто об'ємна усадка композитів може досягати значного рівня, крім того, вона може відбуватись без збереження пропорцій імплантату.

Невід'ємною частиною досліджень при розробці біоактивних матеріалів є прогнозування їх поведінки у безпосередньому внутрішньому середовищі організму. В лабораторних умовах застосовують методики *in vitro*, що передбачають дослідження розчинності матеріалів в штучних фізіологічних середовищах, зокрема фізіологічному розчині та плазмі крові. В прототипі наведено лише загальний діапазон величини розчинності матеріалів в фізіологічному розчині, який становить 0,005-1,0% мас/добу. Проте відсутні конкретні дані в прикладах щодо відповідності конкретної величини розчинності певному типу композиту.

Задачею корисної моделі, що заявляється, є створення нового композиційного кальційфосфатного матеріалу з суміші синтетичних фосфатів кальцію та склофазу зі зниженим рівнем об'ємної усадки при спіканні, що значно полегшує виготовлення зразків заданої форми та розмірів, та підвищеною розчинністю у фізіологічному розчині.

Задача досягається тим, що заявляється композиційний кальційфосфатний матеріал містить натрійборосилікатну склофазу та відрізняється тим, що містить суміш синтетичних фосфатів кальцію замість біологічного гідроксіапатиту «Остеопатит», при заданому співвідношенні компонентів.

Суть корисної моделі полягає в тому, що до складу композиційного кальційфосфатного біоматеріалу, що містить гідроксіапатит та натрійборосилікатну склофазу, який відрізняється тим, що містить суміш синтетичних фосфатів кальцію, однією зі складових якої є синтетичний гідроксіапатит, при такому співвідношенні компонентів, % мас:

β-трикальційфосфат $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$	23,5-40,0
гідроксіапатит $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$	7,0-16,8
тетракальційфосфат $\text{Ca}_4(\text{PO}_4)_2\text{O}$	7,0-16,8
пірофосфат кальцію $\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$	2,5-10,5
натрієвоборосилікатна склофаза	решта.

Таким чином, завдяки синергетичному ефекту позитивних властивостей кожної складової багатозадачного композиту, корисна модель, що заявляється, дозволяє отримувати матеріал з контрольованою величиною об'ємної усадки, що не перевищує 3%, та рівнем розчинності, що досягає 4,5% мас/добу, придатним до використання в хірургічній практиці при потребі в швидкій резорбції матеріалу.

Приклади здійснення корисної моделі

Приклад 1. Відповідно до формули корисної моделі змішують порошки суміші синтетичних фосфатів та натрійборосилікатного скла у наступному співвідношенні, мас. %: 22,0 трикальційфосфат, 7,5 гідроксіапатит, 7,5 тетракальційфосфат, 3,0 пірофосфат кальцію, 60,0 натрійборосилікатне скло. З готової суміші методом одностороннього ізостатичного пресування тиском 150 МПа пресують зразки діаметром 15мм і висотою 8мм. Зразки спікають при температурі 800°C протягом 2 годин. В результаті спікання об'ємна усадка композитів складає -3,6%, тобто відбувається не усадка, а збільшення об'єму зразка за рахунок значного вмісту склофазу.

З метою визначення розчинності одержані зразки занурюють у фізіологічний розчин при співвідношенні твердої та рідкої фази 1:30 та витримують у термостаті при температурі 36,6 °C протягом 2 діб. Після витримки у фізіологічному розчині зразки промивають у дистильованій воді, сушать до сталої маси та визначають швидкість втрати маси за добу. Розчинність у фізіологічному розчині композитів складу, наведеного вище, становила 0,8% мас/добу. Для порівняння вкажемо, що розчинність аналогічних композитів, але на основі біогенного гідроксіапатиту, становить 0,05% мас/добу.

Приклад 2. Приготування зразків проводилось, як в прикладі 1, але при наступному співвідношенні компонентів, мас. %: 25,0 трикальційфосфат, 10,0 гідроксіапатит, 10,0 тетракальційфосфат, 5,0 пірофосфат кальцію, 50,0 натрійборосилікатне скло. В результаті спікання об'ємна усадка становить 2,3%. Для порівняння вкажемо, що об'ємна усадка аналогічних композитів, але на основі біогенного гідроксіапатиту, досягає 10,0%, що значно погіршує можливість виготовлення деталей заданих розмірів. Таким чином, ми бачимо, що починаючи з 50% об'ємного вмісту натрійборосилікатного скла в композиті значення об'ємна усадка знаходиться в допустимих межах.

Розчинність у фізіологічному розчині, визначення якої проводилось як у прикладі 1, становила 1,1% мас/добу. Для порівняння вкажемо, що розчинність аналогічних композитів, але на основі біогенного гідроксіапатиту, становить 0,1% мас/добу.

Приклад 3. Приготування зразків проводилось, як в прикладі 1, але при наступному співвідношенні компонентів, мас. %: 30,0 трикальційфосфат, 11,0 гідроксіапатит, 10,0 тетракальційфосфат, 7,0 пірофосфат кальцію, 42,0 натрійборосилікатне скло. В результаті спікання об'ємна усадка становить 2,5%. Для порівняння вкажемо, що об'ємна усадка аналогічних композитів, але на основі біо-

генного гідроксиапатиту, досягає 7,4%. Таким чином, ми бачимо, що об'ємна усадка композитів продовжує знаходитись в допустимих межах.

Розчинність у фізіологічному розчині, визначення якої проводилось як у прикладі 1, становила 4,5% мас/добу. Для порівняння вкажемо, що розчинність аналогічних композитів, але на основі біогенного гідроксиапатиту, становить 0,25% мас/добу.

Приклад 4. Приготування зразків проводилось, як в прикладі 1, але при наступному співвідношенні компонентів, мас. %: 35,0 трикальційфосфат, 13,0 гідроксиапатит, 12,0 тетракальційфосфат, 10,0 пірофосфат кальцію, 30,0 натрійборосилікатне скло. В результаті спікання об'ємна усадка становить 1,5%. Таким чином, продовжується стабілізація величини об'ємної усадки композитів.

Розчинність у фізіологічному розчині, визначення якої проводилось як у прикладі 1, становила 3,0 % мас/добу. Для порівняння вкажемо, що розчинність аналогічних композитів, але на основі біогенного гідроксиапатиту, становить 0,38 % мас/добу.

Приклад 5. Приготування зразків проводилось, як в прикладі 1, але при наступному співвідношенні компонентів, мас. %: 37,0 трикальційфосфат, 14,0 гідроксиапатит, 13,0 тетракальційфосфат, 11,0 пірофосфат кальцію, 25,0 натрійборосилікатне скло. Для цих зразків одержано величину об'ємної усадки становить 3,5%. В цьому випадку об'ємна усадка вже збільшується, але вміст склофазифази зменшується. Тому не має сенсу зменшувати вміст склофазифази більше 30% мас. Таким чином, ми бачимо, що для композитів оптимальним масовим вмістом склофазифази в композиті є 30-50%.

Розчинність у фізіологічному розчині, визначення якої проводилось як у прикладі 1, становила

0,85% мас/добу. Для порівняння вкажемо, що розчинність аналогічних композитів, але на основі біогенного гідроксиапатиту, становить 0,18% мас/добу.

Таким чином, ми бачимо, що при спіканні композитів із використанням суміші синтетичних фосфатів та склофазифази у відповідності до формули заявленої корисної моделі об'ємна усадка не перевищує 2,5%, а розчинність досягає 4,5% мас/добу. Такі параметри композиційного матеріалу досягаються тим, що їх результуюча величина виникає за рахунок аддитивного складання властивостей кристалічної і аморфної фази.

Також з наведених прикладів очевидно, що загалом розчинність композитів на основі суміші синтетичних фосфатів у фізіологічному розчині на порядок вище розчинності аналогічних композитів на основі біогенного гідроксиапатиту. Такі матеріали можуть бути використані в хірургічній практиці при потребі в швидкій резорбції матеріалу, наприклад, при лікуванні пацієнтів дитячого та підліткового віку.

Ці приклади підтверджують ефективність запропонованого нами нового матеріалу з точки зору одержання зразків заданих розмірів для імплантології, а також відсутність необхідності додаткової механічної обробки, та їх високого рівня розчинності.

Розроблений композиційний матеріал може бути використаний в медичній галузі (ортопедія, травматологія, хірургія та протезування) як матеріал для імплантації, а саме - заміни конструкційних елементів кісток людини. Саме поєднання в композиті суміші синтетичних фосфатів кальцію та натрійборосилікатного скла забезпечує одержання зразків заданих розмірів без необхідності їх додаткової механічної обробки та з підвищеною швидкістю резорбції.