



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 23250

(13) C2

(51) 7 A61K33/00, A61K35/32, A61P43/00

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

(54) КОМПОЗИЦІЙНИЙ МАТЕРІАЛ ТА СПОСІБ ЙОГО ОДЕРЖАННЯ

1

(21) 97073895

(22) 22 07 1997

(24) 15 09 2003

(46) 15 09 2003, Бюл. № 9, 2003 р.

(72) Подрушняк Євген Павлович, Іванченко Ліана
Анатоліївна, Пінчук Наталія Дмитрівна(73) Подрушняк Євген Павлович, Іванченко Ліана
Анатоліївна

(56) US 4654464 31 03 1987,

WO 87/05521 A1 24 09 1987,

EP 0347899 A2 27 12 1989,

WO 90/01955 A1 08 03 1990,

WO 09/08799 A1 09 08 1990,

DE 4212801 A1 19 11 1992,

DE 4223754 A1 20 01 1994

(57) 1 Композиційний матеріал, що включає біологічно активний компонент у вигляді мінеральної фази кісток і неорганічний наповнювач, який відрізняється тим, що як біологічно активний компонент він містить мінеральну фазу нативної кістки ссавців, а як неорганічний наповнювач - суміш оксидів кальцію і натрію із склотвірними сполуками при наступному співвідношенні складових, мас. %

мінеральна фаза нативної кістки ссавців	1,5-30
суміш оксиду натрію Na_2O і оксиду кальцію CaO	16,4-43,34
склотвірні сполуки - суміш оксиду кремнію Si_2O_3 та оксиду бору B_2O_3	до 100

3 Спосіб одержання композиційного матеріалу, що передбачає одержання суміші біологічно активного компонента і неорганічного наповнювача, обробку одержаної суміші, який відрізняється тим, що біологічно активний компонент одержують

2

відпалом нативної кістки ссавців при температурі 700-750°C протягом 4-6 годин, подрібненням одержаної мінеральної фази до розміру часток 40-100 мкм, змішуванням з неорганічним наповнювачем і спаланням усієї суміші.

4 Спосіб за п. 3, який відрізняється тим, що для виготовлення композиційного матеріалу мінеральну фазу нативної кістки ссавців сплавляють з неорганічним наповнювачем із суміші оксидів кальцію і натрію із склотвірними складовими при температурі 1000-1100°C з витримуванням розплаву протягом 10-15 хвилин при цій температурі, після чого розплав скла виливають у воду.

5 Спосіб за п. 3, який відрізняється тим, що для виготовлення композиційного матеріалу мінеральну фазу нативної кістки ссавців вводять у два етапи, на першому з яких її спікають з неорганічним наповнювачем із суміші оксидів натрію і кальцію із склотвірними складовими при температурі 400-420°C протягом однієї години, а на другому етапі одержаний продукт подрібнюють і знову спікають з мінеральною фазою нативної кістки ссавців при температурі 700-750°C протягом 2-3 годин.

6 Спосіб за п. 3, який відрізняється тим, що для виготовлення композиційного матеріалу мінеральну фазу нативної кістки ссавців змішують з неорганічним наповнювачем із суміші карбонатів натрію і кальцію і безпосередньо перед використанням виготовленого композиційного матеріалу як імплантату в одержану суміш додають фізіологічний розчин, після чого композиційний матеріал залишають у заданому місці дефекту кістки при температурі 36-37°C протягом 10-12 годин для затвердіння.

Винахід належить до біології, медицини та медичної техніки, а саме, до матеріалу для хірургічного лікування, протезування і способу його одержання.

Найближчим композиційним матеріалом до винаходу, що заявляється, є композиційний матеріал, який складається з біологічно активного компонента і неорганічного наповнювача - скла у спів-

відношенні 1:4 [1].

Відомий матеріал використовується у випадку заповнення дефектів кістки. Проте, внаслідок того, що він містить штучний чужорідний гідроксипатит як біологічно активний компонент у вказаному співвідношенні з неорганічним наповнювачем, при використанні цього препарату регенеративний процес тканини є доволі тривалим, крім того, до

(13) C2

(11) 23250

(19) UA

складу шихти відомого матеріалу входить також оксид фосфору, який належить до токсичних речовин

Найближчим способом до винаходу, що заявляється, є спосіб, який передбачає одержання суміші біологічно активного компонента і неорганічного наповнювача, їх обробку [1]

Проте, такий спосіб потребує високих енергетичних витрат і не забезпечує одержання композиційного матеріалу з високим рівнем біологічної активності

В основу винаходів поставлено завдання створення композиційного матеріалу і способу його одержання, в яких відповідно в композиційному матеріалі за рахунок біологічно активного компонента у вигляді мінеральної фази нативної кістки ссавців, що вміщує природний біологічно активний кістковий гідроксиапатит, і неорганічного наповнювача у визначених співвідношеннях, а в способі - методом здійснювання процесу при відповідних режимних параметрах було б забезпечено зростання біологічної активності композиційного матеріалу з відповідним підвищенням здатності цього матеріалу до біохімічної взаємодії з живою кістковою тканиною та скороченням регенеративного процесу. Крім того, здійснення поданого способу повинно дозволити скоротити енергетичні витрати, забезпечити економію процесу

Винаходи, що заявляються, дозволяють одержати композиційний матеріал з різними ступенями деградації, тобто біохімічної взаємодії з живою кістковою тканиною, розчинення в тканинах організму - названі нами "остеоскло ПІ-1", "остеокераміка ПІ-2", "остеоцемент ПІ-3", які використовуються за відповідними медичними призначеннями

Поставлене завдання вирішується тим, що композиційний матеріал, який включає біологічно активний компонент у вигляді мінеральної фази кісток і неорганічний наповнювач, згідно з винаходом, як біологічно активний компонент містить мінеральну фазу нативної кістки ссавців, а як неорганічний наповнювач - суміш оксидів кальцію і натрію із склотвірними сполуками при наступному співвідношенні складових, мас %

мінеральна фаза нативної кістки ссавців	1,5-30
суміш оксиду натрію Na_2O і оксиду кальцію CaO	16,4-43,34
склотвірні сполуки - суміш оксиду кремнію Si_2O_3 та оксиду бору B_2O_3	до 100

Друге поставлене завдання вирішується тим, що у способі одержання композиційного матеріалу, який передбачає одержання суміші біологічно активного компонента і неорганічного наповнювача та обробку одержаної суміші, згідно з винаходом, біологічно активний компонент одержують відпалом нативної кістки ссавців при температурі 700-750°C протягом 4-6 годин, подрібненням одержаної мінеральної фази до розміру часток 40-100мкм, змішуванням з неорганічним наповнювачем і спіканням усієї суміші

Для виготовлення композиційного матеріалу "остеоскло ПІ-1" мінеральну фазу нативної кістки ссавців сплавляють з неорганічним наповнювачем із суміші оксидів кальцію і натрію з склотвірними

складовими при температурі 1000-1100°C з витримкою розплаву протягом 10-15 хвилин при цій температурі, після чого розплав скла виливають у воду

Для виготовлення композиційного матеріалу "остеокераміка ПІ-2" мінеральну фазу нативної кістки ссавців вводять у два етапи, на першому з яких її спікають з неорганічним наповнювачем із суміші оксидів кальцію і натрію із склотвірними складовими при температурі 400-420°C протягом однієї години, а на другому етапі одержаний продукт подрібнюють і потім знову спікають з мінеральною фазою нативної кістки ссавців при температурі 700-750°C протягом 2-3 годин

Для виготовлення композиційного матеріалу "остеоцемент ПІ-3" мінеральну фазу нативної кістки ссавців змішують з неорганічним наповнювачем із суміші карбонатів натрію і кальцію безпосередньо перед використанням виготовленого композиційного матеріалу як імплантату, в одержану суміш додають фізіологічний розчин, після чого композиційний матеріал витримують при температурі 36-37°C протягом 10-12 годин для затвердіння

Як результат здійснення винаходів, які заявляються, сукупність усіх ознак поданих рішень дозволяє одержати композиційний матеріал підвищеної біологічної активності з поліпшеною здібністю цього матеріалу до біохімічної взаємодії з живою кістковою тканиною, що дозволяє прискорити процес регенерації і скоротити його тривалість на 12-17%. При цьому забезпечується більш якісний регенерат, механічна міцність одержаного композиційного матеріалу, що співпадає з міцністю нативної кістки. Здійснення даного способу дозволяє також зменшити енерговитрати на 9-11%

Поза нижньою межею кількісного вмісту мінеральної фази нативної кістки ссавців в композиційному матеріалі не досягається біологічна активність, яка дозволяє прискорити регенеративний процес кісткової тканини і скоротити його тривалість у порівнянні з прототипом

Кількісний вміст мінеральної фази нативної кістки ссавців, що перевищує верхню межу, не є доцільним, тому що при імплантації може виникнути небажаний ефект створення кальцитів у м'яких тканинах пацієнтів. Межі, режимних параметрів способу одержання композиційного матеріалу, що заявляється, також визначені кінцевим технічним результатом за межами параметрів, що заявляються, технічний результат не може бути досягнуто

Композиційний матеріал і спосіб його одержання, що заявляються, у разі використання в його складі як біологічно активного компонента мінеральної фази нативної кістки ссавців у суміші з неорганічними наповнювачами і особливості технології виготовлення дозволяють одержати швидко діючі біоактивні препарати, які вступають в природний метаболізм кісткової тканини в процесі її регенерації. Явище регенерації базується на здатності композиційного матеріалу розчинятися в природному середовищі організму людини і замінюватися новою кістковою тканиною

Препарати, що швидко деградує, необхідні, наприклад, у відновлювальній та реконструктивній хірургії, коли необхідно усунути дефекти кісток, що

створюються як наслідок травм або в процесі хірургічних операцій

Механізм створення зв'язку біоматеріалу з кісткою є комплексом поверхневих та глибинних процесів і явищ, в результаті яких на межі імплантат-кістка з'являється проміжна зона, що характеризується визначеним градієнтом концентрації окремих компонентів. Оскільки мінеральна фаза нативної кістки містить кістковий гідроксиапатит, біоактивність імплантату можна пояснити необхідністю створення апатитоподібного шару у перехідній зоні імплантат - кістка

Автори винаходів, що заявляються, дослідили і експериментально виявили, що енергії атомно-молекулярної структури гідроксиапатиту мінеральної фази нативної кістки ссавців перевищують деякі аналогічні енергії гідроксиапатиту вулканічної та штучної природи, тому слід очікувати, що імунологічні та біологічні параметри гідроксиапатиту нативної кістки будуть мати максимальну сумісність з біоструктурами живої кістки реципієнтів

Вміст біологічно активної основи композиційного матеріалу, що заявляється, у широкому діапазоні кількісних співвідношень, а саме, від 1,5 до 30 мас % мінеральної фази нативної кістки ссавців у суміші з наповнювачами от 70 до 98,5 мас % передбачає створення композиційного матеріалу із заданими властивостями, а саме, з різними ступенями деградації "остеоскло ПІ-1" і "остеокераміка ПІ-2" із склотвірними складовими належать до біоматеріалів зі змінними ступенями деградації, а "остеоцемент ПІ-3" що вміщує цементують елементи, є матеріалом з максимальним ступенем деградації. Композиційний матеріал, за даними досліджень авторів, містить вищий рівень енергій сили зчеплення міжатомних зв'язків і тому стійкий по відношенню до пошкоджувальних факторів процесу старіння, в основі якого лежить взаємодія сукупності фонових, малих, постійнодіючих енергій Фундаментальних Фізичних Сил Природи з енергіями живої і неживої природи з розривом або створенням при цьому нових фізико-хімічних зв'язків хімічних елементів на всіх рівнях їх атомно-молекулярної організації [2]. При цьому автори рішень, що заявляються як винаходи, подають назви матеріалів "остеоскло ПІ-1", "остеокераміка ПІ-2", "остеоцемент ПІ-3" вперше серед аналогічних біоматеріалів різних авторів

Даний спосіб одержання композиційного матеріалу передбачає відпал нативної кістки при температурах 700-750°C. При одержанні композиційного матеріалу у вигляді "остеоскла ПІ-1" здійснюється швидке охолодження його розплаву від температур 1000-1100°C до 20-23°C. При виливанні розплаву у воду мікропори, що повинні існувати у структурі розплавленого скла, зберігаються у кінцевому продукті, що зрештою спричиняє прискорення регенерації живої тканини при імплантації створеного зразка матеріалу. Така технологія розроблена у комплексі з послідовністю відтворення всього технологічного циклу одержання нового композиційного матеріалу

Композиційний матеріал і спосіб його одер-

одержання дозволяють при практичному використанні і здійсненні підвищити процес регенерації кісткових тканин і скоротити його тривалість на 12-17%, крім того, зменшити енерговитрати при одержанні окремих зразків матеріалу на 9-11%. Крім того, подані технічні рішення не передбачають використання у складі шихти токсичних сполук фосфору

Таким чином, композиційний матеріал і спосіб його одержання, що заявляються, відповідають критеріям "новизна" і "винахідницький рівень"

Суть винаходів ілюструється такими прикладами

ПРИКЛАД 1 Композиційний матеріал "остеоскло ПІ-1", що містить біологічно активний компонент - мінеральну фазу нативної кістки ссавців, неорганічний наповнювач, який містить оксиди натрію і кальцію - Na_2O і CaO , склотвірні оксиди SiO_2 і B_2O_3 , одержують таким чином нативні кістки ссавців, що звільнені від м'яких тканин внаслідок кип'ятіння в окропі або сушіння при температурі $150 \pm 3^\circ\text{C}$ впродовж 4 годин у кількості 300г кладуть в алюмінієвий тигель і відпалюють при температурі $705 \pm 5^\circ\text{C}$. Потім одержану мінеральну фазу нативної кістки ссавців подрібнюють до розміру часток - 90-100мкм

Одержують порошок мінеральної фази нативної кістки ссавців, вмістом якої є головним чином гідроксиапатит біологічної природи. Готують наважку кожної складової у грамах відповідно кількісному співвідношенню в мас % вищезазначеного складу композиційного матеріалу, а саме, склотвірну суміш - 23,6г SiO_2 змішують з 2,14г B_2O_3 і 13,1г Na_2O і CaO , потім додають 2,4г мінеральної фази нативної кістки ссавців. Змішують у шаровому млині, кладуть до алюмінієвого тигля, нагрівають до повного розплаву в електричній печі, витримують впродовж 10 хвилин при температурі $1045 \pm 5^\circ\text{C}$, після чого розплав виливають у кварцовий посуд з водою. Одержаний продукт подрібнюють до розміру зерен 100-600мкм

Одержують біоактивний композиційний матеріал "остеоскло ПІ-1", що у разі використання його як імплантату дозволяє скоротити регенеративний процес кісткових тканин на 15-16% у порівнянні з аналогічним матеріалом, поданим у прототипі

ПРИКЛАД 2 Для одержання композиційного матеріалу "остеоскло ПІ-1" із внутрішньою пористістю процес його виготовлення здійснюють, як в Прикладі 1, але замість суміші оксидів натрію і кальцію додають суміш їх карбонатів в загальній кількості 22,4г, внаслідок чого в процесі плавлення суміші виникає летючий оксид вуглецю CO_2 . Наявність пор в частках "остеоскла ПІ-1" необхідна для прискорення процесу його біохімічної взаємодії із живою кісткою. Такий композиційний матеріал, який пройшов випробування "in vitro", виявляє ефект біоактивності через 2 доби, в той час як аналогічний матеріал, поданий у прототипі, виявляє той самий ефект через 7-14 дб

ПРИКЛАД 3 Композиційний матеріал "остеокераміка ПІ-2", що містить мінеральну фазу нативної кістки ссавців, неорганічний наповнювач з використанням шихти склотвірної суміші оксидів кремнію, бора, натрію і кальцію, одержують таким чином нативні кістки ссавців, що звільнені від м'я-

м'яких тканин внаслідок кип'ятіння в окропі або сушіння при температурі $150 \pm 3^\circ\text{C}$ впродовж 4 годин у кількості 400г кладуть до алунового тигля і відпалюють при температурі $730 \pm 5^\circ\text{C}$. Потім одержану мінеральну фазу нативної кістки ссавців подрібнюють до розміру часток - 90-100мкм. Отримують порошок мінеральної фази нативної кістки ссавців, вміст якої є головним чином гідроксиапатит біологічної природи. Готують наважку кожної складової у грамах відповідно кількісному співвідношенню в мас % вищевказаного складу композиційного матеріалу, а саме, склотвірну суміш - 23,6г SiO_2 змішують з 2,14г B_2O_3 із 13,1г Na_2O і CaO у сумі, потім додають 2,4г мінеральної фази нативної кістки ссавців, змішують у шаровому млині, пресують при значенні тиску $1,471 \pm 0,015 \text{ МПа}$ ($150 \pm 1 \text{ кг/см}^2$), одержують таблетки з діаметром $1,5 \text{ см}^2$ і товщиною $1,5 \text{ см}^2$, спікають при температурі $400 \pm 5^\circ\text{C}$ впродовж 1 години. Одержаний продукт охолоджують, подрібнюють до часток з розмірами, меншими 100мкм, потім на другому етапі введення мінеральної фази нативної кістки ссавців їй додають у кількості 12г. Одержану суміш змочують 5%-ним розчином перекису водню, готують таблетки тих же розмірів при тому самому тиску, що і на першому етапі. Повторне спечення проводять при температурі $750 \pm 5^\circ\text{C}$ впродовж 2 годин.

Таким чином одержують композиційний матеріал "остеоцераміка ПІ-2" з відкритою пористістю 18% і біоактивністю, що дозволяє скоротити регенеративний процес кісткових тканин на 12-14%. Зменшення енергетичних витрат при проведенні процесу одержання окремих зразків такого матеріалу способом, що заявляється, досягає 11%.

ПРИКЛАД 4 Композиційний матеріал "остеоцемент ПІ-3", що містить мінеральну фазу нативної кістки ссавців і неорганічний наповнювач з використанням цементуючої суміші карбонатів кальцію і натрію, одержують таким чином: мінеральну фазу нативної кістки ссавців готують так, як описано у Прикладах 1 і 2, потім готують наважки кожного компонента у грамах відповідно кількісному співвідношенню у мас % складу, що заявляється, а саме, 2г мінеральної фази нативної кістки ссавців змішують з 1,5г карбонатів натрію і кальцію ($\text{Na}_2\text{CO}_3 + \text{CaCO}_3$), додають штучний фізіологічний розчин з буфером "Трис" $[(\text{CH}_2\text{OH})_3\text{CNH}_2 \cdot \text{HCl}]$, концентрація якого є 7,877г на 1л води, при цьому об'ємне співвідношення рідкої і твердої частин складає 1:1. Одержану суміш кладуть до сушильної шафи. Висушують при температурі $36 \pm 1^\circ\text{C}$

впродовж 12 годин. Суміш твердішає, досягає міцності, близької до міцності пористої нативної кістки (максимальна сила стиснення $\approx 55 \text{ МПа}$). Зміна об'ємного співвідношення тверда фаза - рідка фаза в складі "остеоцементу ПІ-3" дозволяє готувати біопластичний матеріал, призначений для заповнення важкодоступних порожнин складних форм, що існують у травмованих або хворих кістках і хрящах пацієнтів.

Випробування композиційного матеріалу "остеоцементу ПІ-3", який містить мінеральну фазу нативної кістки ссавців у кількості 12мас % і неорганічний наповнювач у кількості 88мас %, "in vitro" впродовж 2 діб при температурі 37°C показали, що його біоактивність на 7% перевищує біоматеріал з аналогічним ступенем деградації, який описано у прототипі.

Композиційний матеріал "остеоцемент ПІ-3", одержання якого подано в наведеному прикладі, утворює хірургічну пасту, яка після введення у дефектну кістку твердішає в заданому місці протягом 12 годин, утримується впродовж 12-14 діб і є своєрідним будівельним матеріалом для моделювання нової кісткової тканини. Зменшення енерговитрат на виготовлення зразків такого "остеоцементу ПІ-3" досягає 12-15% у порівнянні з прототипом.

Наведені приклади підтверджують, що композиційний матеріал і спосіб його одержання, що заявляються, забезпечують досягнення технічного результату і вирішення поставленої задачі. Одержано біологічно активний композиційний матеріал, використання якого як оперативного лікувального медичного препарату дозволяє підвищити процес регенерації кісткової тканини і скоротити його тривалість на 12-17%. Зменшення енергетичних витрат при здійсненні способу одержання біоматеріалу що заявляється, досягає 9-11%.

Подані рішення дозволяють одержати композиційний матеріал, що використовується при відповідному призначенні як "остеоскло ПІ-1", "остеоцераміка ПІ-2", "остеоцемент ПІ-3".

Джерела інформації

1 Хавала В. Биоактивные стекла и материалы с регулируемой растворимостью для костного зубо-протезирования. Автореферат на соискание ученой степени к.х.н. /Российский химикотехнологический институт им. Д.И. Менделеева / Москва, 1994 - прототип.

2 Подрушняк Е.П. Диалектика життя і старіння. Київ, "Наукова думка", 1993.