



УКРАЇНА

(19) UA (11) 37194 (13) U

(51) МПК (2006)

A61K 33/00

A61K 35/32

A61K 6/02

A61P 19/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ  
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬвидається під  
відповідальність  
власника  
патенту

## (54) ВУГЛЕЦЕВМІСНИЙ БІОМАТЕРІАЛ

1

2

(21) u200805247

(22) 22.04.2008

(24) 25.11.2008

(46) 25.11.2008, Бюл.№ 22, 2008 р.

(72) ПАРХОМЕЙ ОЛЕКСАНДР РОСТИСЛАВОВИЧ,  
UA, ІВАНЧЕНКО ЛІАНА АНАТОЛІЇВНА, UA, ЛУЧКО  
РОМАН ВОЛОДИМИРОВИЧ, UA, ПІНЧУК НАТА-  
ЛІЯ ДМИТРІВНА, UA(73) ІНСТИТУТ ПРОБЛЕМ МАТЕРІАЛОЗНАВСТВА  
ІМ. І.М. ФРАНЦЕВИЧА НАН УКРАЇНИ, UA(57) Вуглецевмісний біоматеріал, що містить біо-  
логічний гідроксіапатит "Остеоапатит", натрієво-бо-  
росилікатну склофазу та вуглець, який **відрізня-**  
**ється** тим, що збагачений додатково вуглецем,  
масова частка якого складає 0,1-0,9мас.% при та-  
кому співвідношенні компонентів, мас. %:

вуглець	0,1-0,9
біологічний гідроксіапатит "Остео- апатит"	60,9-72,1
натрієвоборосилікатна склофаза	решта.

Корисна модель стосується галузі медичного матеріалознавства, а саме імплантології та галузі порошкової металургії за способом його одержання.

Гідроксіапатит (ГАп) з його високою біосумісністю до людських організмів і здібністю стимулювати остеогенез має широке застосування в імплантології. На даний час існує велика кількість штучно створених біоматеріалів для імплантації на основі ГАп, які використовуються в кістковій хірургії, ортопедії і стоматології для заміни кісткової тканини. З метою одержання міцної кераміки на базі синтетичного та біогенного ГАп (СГАп та БГАп, відповідно) створені композити "гідроксіапатит-скло", в яких роль зміцнюючої армуючої фази виконує аморфна склофаза, як це описано в роботі Малишевої А.Ю., Белецького Б.І., Власової Є.Б. "Структура и свойства композиционных материалов медицинского назначения" // Стекло и керамика, 2001, №2, С.28-31 та в статті V.V. Skorohod, L.A. Ivanchenko, N.D. Pinchuk e.a. Porosity and bioactivity of hydroxyapatite-glass composites // Functional Materials. - 2006, 13, 7 №2: 260-264. Головним недоліком цих керамічних композиційних біоматеріалів є наявність зворотнього зв'язку між міцністю та ступенем біодеградації: склокерамічні імплантати з високою міцністю дуже повільно розчиняються у фізіологічному середовищі людського організму [Івченко В.К., Івченко

Л.А., Івченко А.В., Пінчук Н.Д. "Остеоапатит керамічний" - новий вітчизняний біоактивний композиційний матеріал для остеопластики в ортопедії // "Ортопедия, травматология и протезирование". - 2003, - №4, - С.21-25].

Незважаючи на те, що цей матеріал виявляє значну остеокондуктивність і використовується в хірургічній практиці у вигляді гранул, він має той же недолік, що і вся подібна біокераміка - повільну швидкість біодеградації [Івченко Л.А., Пінчук Н.Д. та ін. Морфологічне обґрунтування можливості заміщення дефектів кісток біоматеріалами на основі біологічного остеопатиту // Проблеми остеології. - 2001, - т.4, №4, - с.21-26].

Найближчим аналогом нашої корисної моделі є Патент на винахід України №61938 "Гідроксіапатит і спосіб його одержання" авторів Подрушняк Є.П., Івченко Л.А., Івченко В.Л. [публ. від 15.12.2003 бюл. №12, м.кп. А61К33/00, А61К35/32, 6/02, А61Р19/00] в якому запропонований композиційний матеріал на основі БГАп і спосіб його одержання. У відповідності з цим патентом матеріал являє собою композит "остеоскло" або "остеокераміку", що одержується за технологією подрібнення-формування-спікання.

За більшістю схожих суттєвих ознак і отриманому технічному результату цей біоматеріал є найбільш близьким до заявленого. Наявність вуглецю передбачається різною, в залежності від

(13) U

(11) 37194

(19) UA

форми та структури одержаного матеріалу. Наприклад, в керамічному остеоапатиті, описаному в Прикладі 3 вищевказаного Патенту №61938, який одержаний в два етапи при температурах спікання  $T_1 > 750$  та  $T_2 \geq 1100^\circ\text{C}$ , кількість вуглецю не перевищує 0,15% мас. При цьому не вказується значення механічної міцності одержаних зразків матеріалу, але відмічено, що вони відрізняються за ступенем біодеградації і мають різну швидкість біорозчинності, тому цей матеріал потребував оптимізації фізико-хімічних характеристик у відповідності до вимог щодо застосування його в хірургічній травматології і ортопедії на сучасному рівні.

Задачею корисної моделі, що заявляється, є новий вуглецевмісний композиційний біоматеріал - типу БГАп-скло з залишковим вуглецем завдяки чому досягається поєднання необхідної біорезорбційності та остеокондуктивної властивості з достатньою механічною міцністю біоматеріалу для застосування в хірургічній остеопластиці.

Суть корисної моделі:

1. Вуглецевмісний біоматеріал, що містить біологічний гідроксіапатит "Остеоапатит", натрієвоборосилікатну склофазу та вуглець, який відрізняється тим, що збагачений додатково вуглецем, масова частка котрого складає 0,1-0,9% мас. при такому співвідношенні компонентів, % мас:

вуглець	0,1-0,9
біологічний гідроксіапатит "Остеоапатит"	60,9-72,1
натрієвоборосилікатна склофаза	решта.

2. Спосіб одержання вуглецевмісного біоматеріалу, що передбачає використання квазівільного попереднього спікання шихти із суміші вихідних компонентів біологічного гідроксіапатиту "Остеоапатиту" та натрієвоборосилікатної склофази, охолодження попередньо спеченого матеріалу, подрібнення до порошку та формування у вигляді блоків заданих форми та розмірів перед кінцевим спіканням, який відрізняється тим, що перед попереднім спіканням до шихти вводять спочатку частину біологічного гідроксіапатиту "Остеоапатиту" у вигляді 40-47% мас. кісткового борошна, застосовуючи його одночасно як вуглецевмістку складову компоненту, та натрієвоборосилікатну склофазу, а перед кінцевим спіканням додається решта від необхідної кількості мінеральної фази біологічного гідроксіапатиту "Остеоапатиту".

Спосіб одержання вуглецевмісного біоматеріалу передбачає застосування, як вихідних матеріалів, кісткового борошна за ТУ У 46 246-97 перед 1-м спіканням, а перед 2-м спіканням використання порошку фракції 0,16-1мм БГАп-біологічний гідроксіапатит "Остеоапатит", який отримується відпалом кісткового борошна згідно ТУ У 22965991.001-2000. Натрієвоборосилікатна склофаза біоматеріалу складається з оксидів натрію, бору і кремнію та містить, % мас.:  $28,15\text{Na}_2\text{O} + 22,76\text{B}_2\text{O}_3 + 49,09\text{SiO}_2$ .

Приклади здійснення корисної моделі

Приклад 1

Відповідно до корисної моделі порошки "Остеоапатиту" та склофази засипають без ущільнення в алундовий тигель, нагрівають зі швидкістю  $\leq 90^\circ\text{C/хв.}$ , спікають протягом 0,25год. при

$T \geq 1000^\circ\text{C}$ , охолоджують зі швидкістю  $\geq 20^\circ\text{C/хв.}$ , подрібнюють до гранул необхідного розміру (таблиця, склад 1а).

Композиційний матеріал, одержаний в результаті одностадійного високотемпературного спікання, має найменший вміст залишкового вуглецю - не більше 0,02% мас.

Приклад 2

Відповідно до корисної моделі приготування зразків проводиться як в прикладі 1, але використовують у вихідній шихті кісткове борошно замість "Остеоапатиту" при 1-спіканні, далі діють як в прикладі 2, але перед другим спіканням порошок одержаного композиту змішують з додатковою кількістю "Остеоапатиту", щоб його загальна кількість у біоматеріалі складала 60,9-72,1% мас. Біорозчинність гранул кінцевого матеріалу залежить від їх розміру: максимальне значення розчинності характерне для гранул з найменшими розмірами (таблиця, 2а).

Приклад 3

Відповідно до корисної моделі одержують матеріал складу 3а способом, який відрізняється від наведених вище прикладів введенням кісткового борошна з розрахунку необхідної кількості "Остеоапатиту" як на 1-му так і на 2-му етапах спікання, перед 2-спіканням застосовують ущільнення шихти, надалі діють як в прикладі 3. Одержують гранули з розмірами 0,16-5мм. Біорозчинність одержаного матеріалу менша у порівнянні із тим же параметром гранул складу 2а.

Приклад 4

Відповідно до корисної моделі на 1-етапі спікання діють у відповідності прикладу 5, але при  $T \leq 900^\circ\text{C}$ , що дає можливість у спеченому матеріалі зберегти до 0,2% мас. вуглецю; на 2-етапі спікання діють як в прикладі 3. Одержують матеріал складу 4, в якому кількість вуглецю та розчинність значно зменшені у порівнянні з тими, що наведені для складів 2а,б.

З таблиці видно, що загальна біорозчинність матеріалу складу 2а значно перевищує той же параметр для матеріалів, одержаних згідно всіх інших складів. Таким чином, оптимальним способом одержання заявленого матеріалу є той, що описаний в Прикладі 4, який дозволяє одержати матеріал у вигляді крупних гранул до 5мм з біорозчинністю  $>0,5\%$  мас. за добу.

Прогнозовано очікувані властивості матеріалу, одержаного за заявленим способом, ілюструються на медичному прикладі, який використовували у вигляді гранул з розмірами 1-5мм для пластики дефектів кісток, що виникали після видалення патологічних вогнищ при оперативному лікуванні пухлиноподібних захворювань та доброякісних пухлин у дітей.

Відразу після імплантації в оперованій ділянці кістки розвивається комплекс змін, які починаються зі структурної перебудови імплантата з подальшим залученням в процес прилеглих кісткових тканин і більш віддалених ділянок кісток.

На Фіг.1 наведені відбитки рентгенограм ураженої верхньої кінцівки (плеча) до операції хворої Л-ко Т., 14 років, історія хвороби №458168 (ДУ ІТО АМНУ). Д-з: хондробластома голівки правої пле-

чової кістки. Відображено дефект кістки. На Фіг.2 - через 1 день після операції внутрішньокісткової резекції патологічного вогнища з пластиною дефекту гранулами із заявленого матеріалу. На Фіг.3 - через 4 місяці після пластики дефекту. На Фіг.4 - через 8 міс. після пластики дефекту: рентгенологічно виявлена кісткова тканина в зоні дефекту, імплантований матеріал на 80% замінений новоутвореною кістковою тканиною в той час як за майже такий термін матеріал з прототипу резорбується лише на 50-60%, що надає можливість стверджувати про прискорення остеогенезу, тобто регенерації дитячої кістки, за рахунок посилення біорезорбційної та остеоіндуктивної властивостей заявленого вуглецевмісного біоматеріалу.

У клініці з використанням заявленого вуглецевмісного біоматеріалу за прикладом 3 виконано 36 операцій. У всіх випадках отримано позитивний результат. Термін спостережень становить від 3 місяців до 2 років.

Розроблений біоматеріал може бути використаний в медичній галузі (ортопедія, травматологія та протезування) як матеріал для імплантації у пацієнтів дитячого віку завдяки наявності в ньому залишкової кількості вуглецю, що зумовило в заявленому біоматеріалі при тому ж співвідношенні Ca/P і макроструктури зразків поєднання достатньо високої біорозчинності 0,5-1% мас та підвищеної в порівнянні з найближчим аналогом в 1,2-1,5 рази остеоіндуктивності з необхідною механічною міцністю на стискання до 90МПа.

Таблиця

Основні характеристики вуглецевмісного біоматеріалу в залежності від складу шихти перед 1- та 2-спіканням відповідно до прикладів конкретного здійснення

№ складу	Вихідні склади на 1, 2 етапах спікання	Кінцева форма зразків	Спосіб одержання на 1-му та 2-му етапах	Вміст вуглецю, % мас.	Розчинність, % мас. за добу	Міцність на стискання, МПа	Зміни pH через 5 та 120хв.
1а	60% "Остеоапатиту" + СКЛО,	Гранули <160мкм	Квазівільне спікання,	0,02	До 0,50	-	2,6; 2,7
1б	60% "Остеоапатиту" + СКЛО, Композит	Блоки	Те саме, формування	0,02	До 0,35	До 90	0,1; 1,2
2а	47% борошно + скло, композит + 34% "Остеоапатиту"	Гранули 0,16-5мм	Те саме, ущільнення	0,15	0,50-0,65	-	1,4-2,2; 1,9-2,3
2б	41% борошно + скло, композит + 34% "Остеоапатиту"	Блоки	Те саме, формування	до 0,15	До 0,37	До 80	0,1; 1,4
3	40% борошно + скло, композит + 40% борошно	Гранули 0,16-5мм	Те саме, ущільнення	≥ 0,07	0,30-0,40	-	1,8-2,3; 2,1-2,4
4	40% борошно + скло, композит + С + 32% "Остеоапатиту"	Гранули <160мкм	Те саме на обох етапах	0,02-0,07	До 0,40	-	2,2; 2,3
5	45% борошно + скло до 100% композиту	Гранули <160мкм	Квазівільне спікання,	≤ 0,95	До 0,30	-	- 0,6



Фіг. 1



Фіг. 2



Фіг. 3



Фіг. 4