



УКРАЇНА

(19) UA (11) 77822 (13) C2  
(51) МПК (2006)  
A61K 35/32  
A61L 27/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

### (54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ ПОРОШКУ БІОПАТИТУ

1

(21) а200500116  
(22) 04.01.2005  
(24) 15.01.2007  
(46) 15.01.2007, Бюл. №1, 2007р.  
(72) Суходуб Леонід Федорович, Угнічов Володи-  
мир Михайлович, Рогульський Юрій Володимиро-  
вич, Данильченко Сергій Миколайович  
(73) ІНСТИТУТ ПРИКЛАДНОЇ ФІЗИКИ НАЦІОНА-  
ЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ НАУК УКРАЇНИ  
(56) RU C1 2168998 20.06.2001  
UA C2 23250 15.09.2003  
US A4654464 31.03.87

2

US A5141511 25.08.92  
(57) Спосіб одержання порошку біоapatиту, що  
включає вилучення видимих залишків органіки з  
кісткового матеріалу механічним способом, пер-  
винне і остаточне його подрібнення та піролітичну  
обробку, який **відрізняється** тим, що первинне  
подрібнення виконують на частинки розміром 1-  
5мм, а остаточне подрібнення виконують при охо-  
лодженні до криогенних температур, при цьому  
піролітичну обробку виконують після подрібнення  
при температурі, яка не перевищує 600°C.

Винахід відноситься до методів одержання  
біологічно активних матеріалів на основі біологіч-  
ного апатиту кісткової тканини, які використовую-  
ються у стоматології, ортопедії, травматології,  
щелепно-лицьовій і загальній хірургії для запо-  
внення кісткових порожнеч, а також у якості харчо-  
вих добавок, що містять кальцій.

Для одержання порошку біоapatиту, як прави-  
ло, здійснюється подрібнювання (помел) кістково-  
го матеріалу. Потім або попередньо, щоб уникнути  
імунної реакції, органічні складові донорської  
кістки видаляють шляхом піролітичної обробки  
[Пинчук Н.Д., Иванченко Л.А. Технологические  
процессы получения кальцийфосфатных биоматериалов // Порошковая металлургия. -2003. -№ 5/6. -  
З. 36-52.; Каназава Т. Неорганічні фосфатні ма-  
теріали: Пер. с англ. -ДО.: Наук. думка, 1998. -297  
с.; ГУВ 46.15.246-97. Борошно кормове тваринного  
походження. Введ. 1997.]

Встановлено, що дефекти структури, а також  
розміри кристалітів біоapatиту є одним з визна-  
чальних параметрів, що обумовлюють резорбцію і  
ріст у ході перебудови і відновлення кісткової тка-  
нини [Boskey A.L. Variations in bone mineral proper-  
ties with age and disease // J.Musculoskel Neuron  
Interact-2002.-V.2(6).-P.532-534.; BaigA.A., Fox J.L.,  
Young R.A. et al. Relationships Among Carbonated  
Apatite Solubility, Crystallite Size, and Microstrain  
Parameters // Calcif Tissue Int.-1999.-V.64.-P.437-  
449.]

У результаті проведених досліджень встанов-  
лено, що у випадку біоapatиту при підвищенні те-  
мператури понад 600°C відбувається втрата як  
поверхневих, так і об'ємних карбонатних комплек-  
сів, яка супроводжується різким і багаторазовим  
збільшенням розмірів кристалітів [Данильченко  
С.М., Покровський В.О., Богатирьов В.М., Суходуб  
Л.Ф., Сулцю-Клефф Б. Дослідження локалізації  
карбонатів у мінералі кісткової тканини методами  
рентгеноструктурного аналізу та температурно-  
програмованої десорбційної мас-спектрометрії //  
Фізика і хімія твердого тіла.-2003.-Т.4, №3. -С. 589-  
595.]

Як наслідок, це веде до зменшення активної  
поверхні кристалітів і до зниження біологічної цін-  
ності препаратів для застосування в якості харчо-  
вих добавок, що містять кальцій чи остеотропних  
біорезорбційних матеріалів для імплантацій [Aka-  
zawa Toshiyuki, Kobayashi Masayoshi. Characteriza-  
tion of differently prepared appetites by absorption  
behavior of albumin // J.Ceram. Soc. Jap. -1996. -  
104. No 1208. -P. 284-290.]

Найбільш близьким технічним рішенням до  
запропонованого і прийнятий нами як прототип є  
відомий спосіб одержання порошку біоapatиту  
(гідроксіapatиту), що передбачає звільнення кісток  
тварин від м'яких тканин, первинне подрібнення,  
потім витримку в печі при температурі 700-1170°C  
протягом від 15 хвилин до 3 годин, після чого здій-  
снюють диференційоване подрібнення одержано-

(13) C2

(11) 77822

(19) UA

го матеріалу на частинки визначеного розміру, а потім знову його піддають температурному впливу при температурі 750°C протягом не менш 2 годин [Патент України №61938].

Недоліком відомого способу одержання порошку біоapatиту є те, що в ньому проводиться нагрівання кісткового матеріалу до температури вище критичної, при якій відбувається втрата як поверхневих, так і об'ємних карбонатних комплексів, а також відбувається багаторазове збільшення розмірів кристалітів, що негативно впливає на біохімічні показники готового продукту.

В основу винаходу поставлена задача удосконалення способу одержання порошку біоapatиту, у якому завдяки збереженню початкового хімічного складу й ультраструктури нанокристалітів кісткової сировини забезпечуються високі біохімічні показники готового продукту.

Поставлена мета досягається тим, що в запропонованому способі одержання порошку біоapatиту, що включає первинне подрібнення кісткового матеріалу, подрібнення на частинки визначеного розміру та піролітичну обробку, відповідно до винаходу, подрібнення кісткового матеріалу на частинки визначеного розміру роблять при охолодженні до криогенних температур.

Подрібнення кісткового матеріалу на частинки визначеного розміру при охолодженні до криогенних температур можуть робити перед піролітичною обробкою.

Піролітична обробка може бути проведена при температурі, яка не перевищує 600°C.

Первинне подрібнення кісткового матеріалу може бути зроблене за умовами відсутності локального нагрівання в місцях контакту сировини з робочими органами подрібнювача вище температури 600°C.

Подрібнення перед піролітичною обробкою роблять у кріоподрібнювачі при охолодженні сировини до криогенних температур, що дозволяє одержати дрібнодисперсний однорідний порошок уникаючи будь якого нагрівання до температури вище критичної.

Проведення піролітичної обробки порошку біоapatиту після кріоподрібнення дозволяє гарантовано здійснити повне видалення органічної складової кісткової сировини при температурі 550-600°C, тобто теж без перевищення критичної температури.

Використання всіх істотних ознак, включаючи відмінні, дозволяє одержати якісний продукт із високими біохімічними показниками.

На Фіг.1 зображена еталонна дифрактограма порошку біоapatиту після його термообробки при температурі 600°C.

На Фіг.2 зображена еталонна дифрактограма порошку біоapatиту після його термообробки при температурі 900°C.

Приклад конкретного виконання запропонованого способу.

Для виготовлення порошку біоapatиту був узятий фрагмент коров'ячої гомілкової кістки, маса зразка - 350г. Зразок попередньо був прокип'ячений у воді протягом 40хв. Видимі залишки органіки були вилучені механічним способом. Після цього кістка була розділена на фрагменти, з яких були відібрані частки загальною масою 150г і розмірами від 1 до 5мм.

Відібрані фрагменти кістки в спеціальній судині попередньо були заморожені рідким азотом, а потім завантажені в прийомний бункер лабораторного кріоподрібнювача.

Отриманий порошок після подрібнення був підданий піролітичній обробці в муфельній печі при температурі 550±10°C протягом 40хв.

Після цього були проведені порівняльні дослідження порошку біоapatиту отриманого відомим і запропонованим способами.

Результати порівняльного аналізу приведені в Таблиці 1.

Таблиця 1

№	Спосіб одержання порошку	Однорідність порошку	Максимальні розміри часток	Збільшення розмірів кристалітів
1	Відомий	Середня	300мкм	При порівнянні дифрактограм з еталонними (Фіг.1 і 2) виявлене збільшення розмірів кристалітів біоapatиту і зникнення мікродеформацій кристалічних ґраток
2	Запропонований	Висока	90мкм	При порівнянні дифрактограм з еталонними (Фіг.1 і 2) не виявлене збільшення розмірів кристалітів біоapatиту

Визначення однорідності складу порошку і розміру часток були проведені в ІПФ НАН України (м.Суми) за допомогою скануючого електронного мікроскопа РЭММА 102 виготовленого Сумським ВАТ «Селмі».

З метою визначення параметрів субструктури нанокристалітів біоapatиту, були виконані рентгеноструктурні дослідження зразків на дифрактометрі D5000 фірми «Siemens» встановленому в інституті ядерної фізики Вестфальського Вільгельм Університету (м. Мюнстер, Німеччина). Використовувалося випромінювання Сиа, при умовах фоку-

сування по Бреггу-Брентано ( $\theta - 2\theta$ ) ( $\theta$  - бреггівський кут). Для попередньої обробки експериментальних результатів використовували штатне програмне забезпечення дифрактометра. Зразки знімали в режимі безупинного сканування в діапазоні кутів  $2\theta$  від  $10^\circ$  до  $60^\circ$  для реєстрації загальної дифракційної картини, а також у режимі покрокового сканування ( $0,005^\circ/\text{ек}$ ) для реєстрації точного профілю дифракційних максимумів.

При порівнянні отриманих дифрактограм із відомими (Фіг1 і 2) дифрактограмами [Данильченко

С.Н., Проценко И.Е., Ульянович Н.В., Мозеке К, Суходуб Л.Ф., Сулкио-Клефф Б. Температурна залежність субструктури кристалів гідроксиапатита // Вісник СумДУ. Серія: фізика, математика, механіка.-2001.-№3-4 (24-25).-С.84-92]. прийнятими за еталон порівняння, було визначено, що в зразках порошку кісткового біомінералу отриманого відомим способом відбулося багаторазове збільшення розмірів кристалітів.

У зразках порошку кісткового біомінералу отриманого запропонованим способом такі зміни відсутні.

Запропонований спосіб істотно підвищує якість одержаного продукту і має такі переваги:

- підвищується біохімічна цінність порошку біоапатиту при застосуванні як основи для остеотропних біорезорбційних матеріалів призначених для імплантацій;

- підвищується біохімічна цінність порошку біоапатиту при застосуванні як основи для харчових добавок, що містять кальцій.

Джерела інформації:

1. Пинчук Н.Д., Иванченко Л.А. Технологические процессы получения кальцийфосфатных биоматериалов // Порошковая металлургия. -2003. -№ 5/6. -С. 36-52.

2. Каназава Т. Неорганические фосфатные материалы: Пер. с англ. -К.: Наук. думка, 1998. - 297 с.

3. ТУ У 46.15.246-97. Борошно кормове тваринного походження. Введ. 1997.

4. Akazawa Toshiyuki, Kobayashi Masayoshi. Characterization of differently prepared appetites by absorption behavior of albumin // J.Ceram. Soc. Jap. - 1996. -104. No 1208. -P. 284-290.

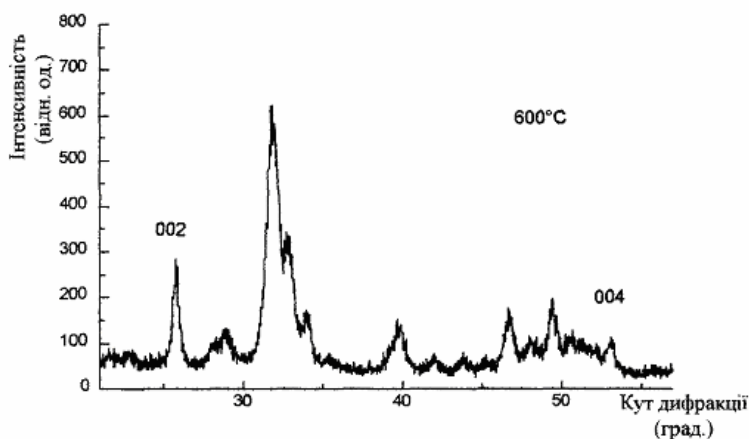
5 Данильченко С.М., Покровський В.О., Богатирьов В.М., Суходуб Л.Ф., Сулкио-Клефф Б. Дослідження локалізації карбонатів в мінералі кісткової тканини методами рентгеноструктурного аналізу та температурно-програмованої десорбційної мас-спектрометрії // Фізика і хімія твердого тіла." 2003.-Т.4, №3.-С.589-595.

6 Данильченко С.Н., Проценко Й.Е., Ульянович Н.В., Мозеке К, Суходуб Л.Ф., Сулкио-Клефф Б. Температурная зависимость субструктуры кристаллов гидроксиапатита // Вісник СумДУ. Серія: фізика, математика, механіка. -2001. -№3-4 (24-25).-С.84-92.

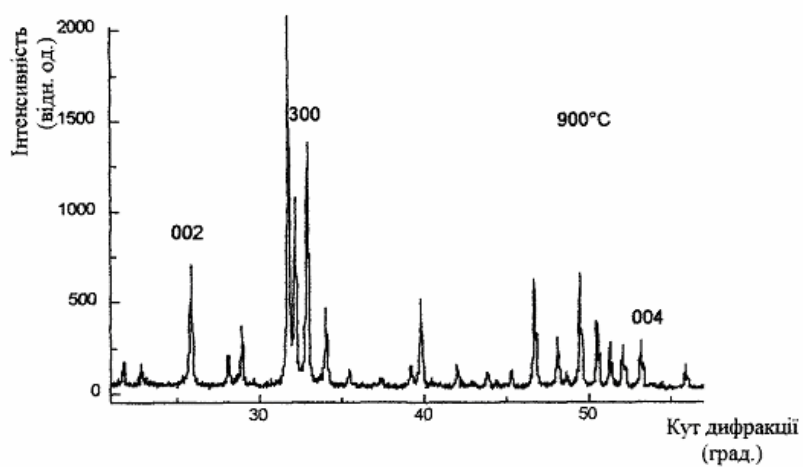
7 Патент України №61938, м. кл. С2 7 А61К35/32,33/00,6/02,А61Р19/00, заявл. 21.09.1999, публ. 15.12.2003 бюл. №12, 2003 г. - прототип.

8 Boskey A.L. Variations in bone mineral properties with age and disease // J.Musculoskel Neuron Interact.-2002.-V.2(6).-P.532-534.

9 Baig A.A., Fox J.L., Young R.A. et al. Relationships Among Carbonated Apatite Solubility, Crystallite Size, and Microstrain Parameters // Calcif Tissue Int.-1999.-V.64.-P.437-449.



Фиг. 1



Фіг. 2