



(51) МПК

C04B 35/447 (2006.01)*C04B 35/626* (2006.01)*A61L 27/12* (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2005131363/03, 12.10.2005

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
12.10.2005

(45) Опубликовано: 27.05.2007 Бюл. № 15

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: RU 2235061, C1 27.08.2004. RU 2149827
C1, 27.05.2000. US 5900254 A, 04.05.1999. US
4371484 A, 01.02.1983. JP 340952 A, 21.02.1991.Адрес для переписки:
119361, Москва, ул. Озерная, 48, ИПК РАН

(72) Автор(ы):

Комлев Владимир Сергеевич (RU),
Баринов Сергей Миронович (RU),
Кубарев Олег Леонидович (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Институт физико-химических проблем
керамических материалов РАН (RU)

(54) СПОСОБ ИЗГОТОВЛЕНИЯ ПОРИСТЫХ КЕРАМИЧЕСКИХ ГРАНУЛ ФОСФАТОВ КАЛЬЦИЯ

(57) Реферат:

Пористые керамические гранулы на основе гидроксиапатита (ГА) могут быть использованы для заполнения костных дефектов в травматологии и ортопедии, челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии. Технический результат изобретения - изготовление пористых сферических гранул с регулируемым размером и открытой пористостью 20-80 об.%. Способ изготовления гранул ГА заключается в предварительном синтезировании порошка фосфата кальция с соотношением Са/Р от 1,5 до

1,67, приготовлении суспензии с 10-%ным раствором желатина в соотношении 0,5-3 мл раствора желатина на 1 г порошка при температуре раствора 10-39°C. Суспензию ГА в водном растворе желатина диспергировали в нейтральной жидкой среде растительного масла, перемешивали смесь лопастной мешалкой со скоростью вращения 100-1500 об/мин. Под действием сил поверхностного натяжения образовывались гранулы сферической формы, которые промывали, сушили и подвергали термической обработке при температуре 900-1250°C. 1 табл.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.

C04B 35/447 (2006.01)*C04B 35/626* (2006.01)*A61L 27/12* (2006.01)**(12) ABSTRACT OF INVENTION**(21), (22) Application: **2005131363/03, 12.10.2005**(24) Effective date for property rights: **12.10.2005**(45) Date of publication: **27.05.2007 Bull. 15**

Mail address:

119361, Moskva, ul. Ozernaja, 48, IPK RAN

(72) Inventor(s):

Komlev Vladimir Sergeevich (RU),**Barinov Sergej Mironovich (RU),****Kubarev Oleg Leonidovich (RU)**

(73) Proprietor(s):

Institut fiziko-khimicheskikh problem**keramicheskikh materialov RAN (RU)****(54) METHOD OF PREPARING POROUS CERAMIC CALCIUM PHOSPHATE GRANULES**

(57) Abstract:

FIELD: medical-destination materials and products.

SUBSTANCE: preparation of hydroxyapatite-based porous ceramic granules, which can be used to fill bone defects in traumatology, orthopedics, maxillofacial surgery, and surgical stomatology, comprises preliminary synthesis of calcium phosphate powder with Ca/P ratio 1.5-1.67 and preparing suspension with 10% gelatin solution in proportion of 0.5-3 mL solution per 1 g powder at solution temperature 10 to 39° C. Suspension of

hydroxyapatite in aqueous gelatin solution is then dispersed in neutral liquid vegetable oil, resulting mixture is stirred by blade stirrer at rotation speed 100 to 1500 rpm. Under effect of surface tension, spherical granules are formed, which are washed, dried, and subjected to heat treatment at 900-1250° C.

EFFECT: enabled preparation of granules with controlled size and open porosity occupying 20 to 80% of the volume.

1 tbl, 4 ex

Изобретение относится к области керамических материалов для медицины, а именно травматологии и ортопедии, челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии, и может использоваться для изготовления материалов, предназначенных для заполнения костных дефектов.

5 Керамические гранулы могут быть изготовлены разными способами, включая дробление блоков с последующей обкаткой, распылительной сушкой, закалкой в жидкости, гидротермальным синтезом, с получением гранул нерегулярной или близкой к сферической геометрии (1-4). Последняя предпочтительна как для предотвращения воспалительных реакций организма, так и для процесса остеоинтеграции (5, 6).

10 Известен метод, основанный на сфероидизации жидких капель за счет сил поверхностного натяжения, реализуемый при использовании смесей суспензии гидроксиапатита в растворе связующего (хитозана) и жидкого парафина (5). Способ позволяет получать пористые гранулы сферической формы, открытые поры в которых образуются за счет выжигания связки. Однако недостатки способа связаны с

15 использованием расплавленного парафина и низкой пористостью получаемого материала. Наиболее близким техническим решением является способ получения гранул на основе гидроксиапатита, заключающийся в смешивании гидроксида кальция и монозамещенного фосфата кальция, моногидрата в мольном соотношении $Ca/P=1,67$, добавлении к этой смеси водного раствора, содержащего гидрогель с концентрацией полимера 0,01-10,0

20 мас.%, перемешивании данных веществ при температуре 20-41°C при нейтральном значении pH 6,8-7,2 с последующем фильтрованием и высушиванием осажденного конечного продукта в виде гранул при температуре 105-160°C (7).

Технический результат предлагаемого изобретения - способ изготовления сферических пористых керамических гранул с регулируемым размером и открытой пористостью от 20

25 80 об.%, размером от 50 до более чем 2000 мкм, состава от трехкальциевого фосфата ($Ca/P=1,5$) до гидроксиапатита ($Ca/P=1,67$).

Для достижения технического результата предлагается суспензионная технология, основанная на принципе несмешивающихся жидкостей с последующей термической обработкой. Порошок фосфата кальция от трехкальциевого фосфата до гидроксиапатита

30 смешивают с раствором желатина в дистиллированной воде, который способствует сцеплению частиц порошка, при температуре раствора в интервале от 15 до 39°C.

Концентрация суспензии варьируется от 0,5 до 3,0 мл 10%-ного раствора желатина на 1 г. порошка фосфата кальция. После этого суспензию вводят в диспергирующую среду, в качестве которой используется растительное масло, перемешивая лопастной мешалкой.

35 Скорость перемешивания варьируется в пределах от 100 до 1500 об/мин, длительность перемешивания - от 5 до 60 мин. После отстаивания в течение 5 мин осадок в виде сферических гранул отфильтровывают, отмывают от масла этиловым спиртом, сушат и подвергают термической обработке при температурах от 900 до 1250°C с выдержкой при этих температурах от 30 до 300 мин.

40 Изобретение иллюстрируется следующими примерами.

Пример 1. 5 г порошка фосфата кальция с $Ca/P=1,67$ смешивают с 10%-ным раствором желатина в дистиллированной воде при температуре 20°C в соотношении порошок-жидкость 1 г/1,5 мл. Суспензию помещают в растительное масло при комнатной

45 температуре, которое перемешивается лопастной мешалкой со скоростью 200 об/мин в течение 15 мин. После отстаивания, фильтрования, промывки и сушки гранулы подвергают термической обработке при температуре 1200°C с выдержкой 60 мин. Обожженные образцы имеют пористую структуру с содержанием открытых пор 39-41%, размером пор от 1 до 10 мкм. Размер получаемых гранул находится в пределах от 1000 до 10000 мкм.

Пример 2. 5 г. порошка фосфата кальция с $Ca/P=1,60$ смешивают с 10%-ным раствором желатина в дистиллированной воде при температуре 25°C в соотношении порошок-жидкость 1 г/2 мл. Суспензию помещают в растительное масло при комнатной температуре, которое перемешивается лопастной мешалкой со скоростью 500 об/мин в течение 15 мин. После отстаивания, фильтрования, промывки и сушки гранулы подвергают термической

обработке при температуре 1200°C с выдержкой 60 мин. Обожженные образцы имеют пористую структуру с содержанием открытых пор 53-55%, размером пор от 1 до 10 мкм. Размер получаемых гранул находится в пределах от 600 до 7000 мкм.

5 Пример 3. 5 г порошка фосфата кальция с Ca/P=1,58 смешивают с 10%-ным раствором желатина в дистиллированной воде при температуре 35°C в соотношении порошок-жидкость 1 г/2,5 мл. Суспензию помещают в растительное масло при комнатной температуре, которое перемешивается лопастной мешалкой со скоростью 1000 об/мин в течение 30 мин. После отстаивания, фильтрования, промывки и сушки гранулы подвергают термической обработке при температуре 1000°C с выдержкой 60 мин. Обожженные образцы имеют пористую структуру с содержанием открытых пор 70-72%, размером пор от 0,5 до 15 мкм. Размер получаемых гранул находится в пределах от 50 до 900 мкм.

10 Пример 4. 5 г порошка фосфата кальция с Ca/P=1,50 смешивают с 10%-ным раствором желатина в дистиллированной воде при температуре 39°C в соотношении порошок-жидкость 1 г/3 мл. Суспензию помещают в растительное масло при комнатной температуре, которое перемешивается лопастной мешалкой со скоростью 1500 об/мин в течение 60 мин. После отстаивания, фильтрования, промывки и сушки гранулы подвергают термической обработке при температуре 900°C с выдержкой 60 мин. Обожженные образцы имеют пористую структуру с содержанием открытых пор 79-81%, размером пор от 0,5 до 15 мкм. Размер получаемых гранул находится в пределах от 50 до 400 мкм.

20 В таблице приведены характеристики гранул фосфатов кальция, получаемые при различных режимах проведения процесса. При температуре суспензии и дисперсионной среды ниже 15°C процесс гранулирования не реализуем из-за быстрого твердения суспензии, а при температуре выше 39°C - средний размер получаемых гранул составляет менее 50 мкм. При скорости перемешивания менее 100 об/мин происходит агломерирование гранул, а при скорости более 1500 об/мин - гранулы имеют средний размер менее 50 мкм. При температуре термообработки ниже 900°C не происходит спекания порошка фосфата кальция, а при температуре выше 1250°C резко снижается пористость.

30

Таблица
Характеристики гранул фосфатов кальция, получаемые при различных режимах проведения процесса.

№	Температура раствора, °C	Концентрация суспензии, мл/г	Скорость перемешивания, об/мин	Длительность перемешивания, мин	Температура термообработки, °C	Время выдержки, мин	Размер гранул, мкм	Открытая пористость, %
1	10	1	200	20	-	-	-	-
2	10	2	500	40	-	-	-	-
3	10	3	1500	60	-	-	-	-
4	15	1	200	20	950	30	1500-1900	36
5	15	2	500	40	1100	120	900-1300	53
6	15	3	1500	60	1250	300	500-900	84
7	20	1	200	20	950	30	1200-1600	36
8	20	2	50	40	-	-	-	-
9	20	3	1500	60	1250	300	400-800	87
10	25	1	200	20	950	30	800-1200	39
11	25	2	500	40	1100	120	400-800	55
12	25	3	1500	60	1250	300	200-500	83
13	30	1	200	20	950	30	800-1200	33
14	30	2	500	40	1100	120	300-700	54
15	30	3	1500	60	1250	300	100-500	84
16	35	1	200	20	950	30	300-700	33
17	35	2	500	40	1100	120	100-500	52
18	35	3	1500	60	1250	300	100-200	87
19	39	1	200	40	950	120	200-600	37
20	39	3	1500	40	1250	120	50-100	85
21	45	1	500	60	1000	120	менее 50	37
22	25	2	500	40	850	120	-	-
23	25	2	500	40	1300	120	400-800	23

Источники информации, принятые во внимание

1. Williams D.F. The science and applications of biomaterials // *Advances in Materials Technology Monitor*. 1994. V.1, N2. P.1-38.

5 2. Орловский В.П., Суханова Г.Е., Ежова Ж.А., Родичева Г.В. Гидроксиапатитовая керамика // *Ж. Всесоюзного хим. об-ва им. Д.И.Менделеева*. 1991. Т.36, №6. С.683.

3. Hench L.L. Bioceramics and the future // *Ceramics and Society*. Ed. P.Vincenzini. Techna, Faenza, 1995. P.101-120.

4. De Bruijn J.D. Calcium phosphate biomaterials: bone-bonding and biodegradation properties. Thesis Leiden. - Haveka B.V., Alblasterdam, 1993. - 172 p.

10 5. Paul W., Sharma C.P. Development of porous spherical hydroxyapatite granules: application towards protein delivery // *J.Mater. Sci.: Mater. Med.* 1999. V.10, N7. P.383-388.

6. Weinlander M., Plenk H., Jr., Adar F. and Holmes R. In: *Bioceramics and the human body*, Eds. A.Ravaglioli and A.Krajewski. Elsevier, London, 1992. P.317.

15 7. Крылова Е.А. Способ получения гидроксиапатитовых полисахаридных гранул. Патент RU 2235061, 2004.

Формула изобретения

Способ изготовления пористых сферических гранул фосфата кальция, заключающийся в
приготовлении суспензии предварительно синтезированного порошка фосфата кальция с
20 соотношением Са/Р от 1,5 до 1,67 с 10%-ным раствором желатина в соотношении от 0,5 до
3,0 мл раствора желатина на 1 г порошка при температуре раствора от 10 до 39°C с
получением суспензии порошка в растворе желатина, добавление этой суспензии в
растительное масло, перемешивание смеси лопастной мешалкой со скоростью ее
вращения от 100 до 1500 об/мин с последующей промывкой гранул и их термической
25 обработкой при температуре от 900 до 1250°C.

30

35

40

45

50