



**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ**

**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ**(21)(22) Заявка: **2011125128/03**, **21.06.2011**(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
**21.06.2011**

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: **21.06.2011**(43) Дата публикации заявки: **27.01.2012** Бюл. № 3(45) Опубликовано: **20.02.2013** Бюл. № 5(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **RU 2372313 C2**, **10.11.2009**. **RU 2392007 C1**, **20.06.2010**. **WO 2009/053835 A2**, **30.04.2009**. **US 4308064 A**, **29.12.1981**. **JP 2000203815 A**, **25.07.2000**.

Адрес для переписки:

**119991, Москва, Ленинский пр-кт, 49, ИМЕТ  
РАН, патентный отдел**

(72) Автор(ы):

**Баринов Сергей Миронович (RU),  
Фадеева Инна Вилоровна (RU),  
Бакунова Наталия Валерьевна (RU),  
Комлев Владимир Сергеевич (RU),  
Фомин Александр Сергеевич (RU),  
Тютюкова Юлия Борисовна (RU)**

(73) Патентообладатель(и):

**Учреждение Российской академии наук  
Институт металлургии и материаловедения  
им. А.А. Байкова РАН (RU)****(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПОРИСТОЙ КЕРАМИКИ ИЗ ГИДРОКСИАПАТИТА, ОБЛАДАЮЩЕЙ АНТИМИКРОБНОЙ АКТИВНОСТЬЮ**

(57) Реферат:

Разработан способ получения пористой керамики из гидроксиапатита, обладающей антимикробной активностью, для использования в реконструктивно-пластической хирургии и стоматологии при замещении костных дефектов. Способ включает синтез цинк-, медь-, железо- или сереброзамещенного гидроксиапатита из оксида кальция и двухзамещенного фосфата аммония в присутствии нитратов цинка, меди, железа или серебра, взятых в количестве 0,5-10

мол.% по отношению к оксиду кальция с использованием механохимической активации, последующую подготовку керамического шликера из полученного порошка и геля полиакриламида. Полученным шликером пропитывают полиуретановые губки с пористостью от 50 до 90 об.%, после чего проводят спекание при температуре 900-1200°C. Технический результат изобретения - получение однофазной пористой керамики с антимикробной активностью. 1 з.п. ф-лы, 5 пр., 4 ил.



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.  
**C04B 35/447** (2006.01)  
**A61L 27/12** (2006.01)

**(12) ABSTRACT OF INVENTION**

(21)(22) Application: **2011125128/03, 21.06.2011**

(24) Effective date for property rights:  
**21.06.2011**

Priority:

(22) Date of filing: **21.06.2011**

(43) Application published: **27.01.2012 Bull. 3**

(45) Date of publication: **20.02.2013 Bull. 5**

Mail address:

**119991, Moskva, Leninskij pr-kt, 49, IMET RAN,  
patentnyj otdel**

(72) Inventor(s):

**Barinov Sergej Mironovich (RU),  
Fadeeva Inna Vilorovna (RU),  
Bakunova Natalija Valer'evna (RU),  
Komlev Vladimir Sergeevich (RU),  
Fomin Aleksandr Sergeevich (RU),  
Tjut'kova Julija Borisovna (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Uchrezhdenie Rossijskoj akademii nauk Institut  
metallurgii i materialovedenija im. A.A. Bajkova  
RAN (RU)**

**(54) METHOD OF PRODUCING POROUS CERAMIC FROM HYDROXYAPATITE HAVING  
ANTIMICROBIAL ACTIVITY**

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: disclosed is a method of producing a porous ceramic from hydroxyapatite having antimicrobial activity for use in reconstructive surgery and dentistry when restoring bone defects. The method involves synthesis of a zinc-, copper-, iron- or silver-substituted hydroxyapatite from calcium oxide and disubstituted ammonium phosphate in the presence of zinc, copper,

iron or silver nitrate, taken in amount of 0.5-10 mol % with respect to calcium oxide using mechanochemical activation and subsequent preparation of ceramic slip from the obtained powder and polyacrylamide gel. Polyurethane sponges with porosity of 50-90 vol. % are soaked with the obtained slip and then sintered at temperature of 900-1200°C.

EFFECT: obtaining single-phase porous ceramic with antimicrobial activity.

2 cl, 5 ex, 4 dwg

**RU 2 475 461 C2**

**RU 2 475 461 C2**

Изобретение относится к химической технологии, конкретно к способу получения гидроксипатита (ГА), обладающего антимикробной активностью, который может использоваться в медицине в качестве материала для замещения костных дефектов, в фармации, косметике, стоматологии, перевязочных средствах и в различных областях техники.

Из уровня техники известно следующее: особенностью ГА является нестехиометричность его состава, позволяющая проводить изоморфные катионные и анионные замещения в его структуре. Как известно, в состав биологического апатита входят ионы  $K^+$ ,  $Na^+$ ,  $Mg^{2+}$ ,  $Zn^{2+}$ ,  $CO_3^{2-}$ ,  $F^-$ ,  $Cl^-$ ,  $SO_4^{4-}$ ,  $SiO_4^{4-}$ . Поэтому при изготовлении керамики из гидроксипатита для медицинских применений в состав порошка ГА вводят именно эти ионы.

Оптимальным способом получения замещенных ГА является введение ионов-заместителей на стадии синтеза исходных порошков замещенных ГА [заявка на патент РФ 2007126163]. Таким образом добиваются идеального распределения ионов-заместителей в ГА. Однако присутствие в структуре ГА дополнительных фаз и модификаторов, в том числе  $Zn^{2+}$ ,  $Ag^+$ ,  $Cu^{2+}$ ,  $Fe^{3+}$ ,  $Mg^{2+}$  приводит к дестабилизации структуры апатита при термообработке и трансформации его в трикальцийфосфат (ТКФ). Таким образом, введение ионов-заместителей в структуру ГА увеличивает скорость биодеградации материала за счет увеличения дефектности решетки ГА и трансформации ГА в ТКФ.

Известны способы получения порошков ГАП [Fumiaki Miyaji, Yoshiteru Kono, Yoko Suyama. Formation and structure of zinc-substituted calcium hydroxyapatite // Materials Research Bulletin 40 (2005) 209-220; A. Bigi, E. Foresti, M. Gandolfi, M. Gazzano, and N. Roveri Inhibiting Effect of Zinc on Hydroxyapatite Crystallization Journal of Inorganic Biochemistry, 58, 49-58 (1995)], содержащих до 20 ат.% Zn, являющихся однофазными после синтеза. Однако высокотемпературная обработка приводит к распаду твердого раствора уже при 800°C, температуре, явно недостаточной для спекания керамики на основе ГАП или ТКФ при любом содержании Zn. Известен способ получения магнийзамещенных гидроксипатитов [Фадеева И.В., Шворнева Л.И., Баринов С.М., Орловский В.П. Синтез и структура магнийсодержащих гидроксипатитов // Неорганические материалы. 2003. Т.39. №9. С.1102-1105], однако термическая обработка при 800-900°C способствует трансформации структуры ГА в ТКФ.

Описан [T.N.Kim, Q.L.Feng, J.O.Kim et al Antimicrobial effects of metal ions (Ag, Cu, Zn) in hydroxyapatite // J.Mater.Sci.Mater.Med. 1998. V.9. P.129-134] способ получения порошков серебро-, цинк-, медь-замещенных ГА осаждением из водных растворов солей. Однако недостатком данного способа является невозможность получения больших количеств материала для получения керамики, а также длительный и энергоемкий процесс сушки гелей, образующихся в результате синтеза.

Наиболее близким к прототипу является способ (патент РФ №2372313) получения ГА керамики, содержащей оксид цинка. Керамику из ГА, модифицированного оксидом цинка, получают взаимодействием растворимых солей кальция, цинка и растворимых фосфатов, формованием образцов или изделий из полученных порошков при содержании 1-5 мол.% цинка по весу в виде твердого раствора в ГАП (ZnTAn) и их обжиг при 1100-1200°C. Обжиг керамики проводят в засыпке, представляющей собой смесь карбоната кальция и брушита, причем содержание карбоната кальция в смеси составляет 30-50%.

Задача, на решение которой направлено настоящее изобретение, заключается в создании способа получения пористой ГА керамики, обладающей

антибактериальными свойствами, модифицированной ионами  $Zn^{2+}$ ,  $Ag^+$ ,  $Cu^{2+}$ ,  $Fe^{3+}$ .

Техническим результатом изобретения является то, что керамика, полученная по предложенному способу, имеет пористую структуру, пористость составляет 50-90% и обладает антибактериальной активностью, что выражается в образовании гало, участка, на котором отсутствует штамм E.Coli, вокруг образца керамики, помещенного в чашку Петри с культурой E.Coli.

Технический результат достигается тем, что способ получения пористой керамики из гидроксиапатита, обладающей повышенной антимикробной активностью, включает синтез цинк-, медь-, железо- или сереброзамещенного гидроксиапатита с использованием механохимической активации из оксида кальция и двухзамещенного фосфата аммония в присутствии нитратов цинка, меди, железа или серебра, взятых в количестве 0,5-10 мол.% по отношению к оксиду кальция. При подготовке керамического шликера смешивают полученный порошок и гель полиакриламида в качестве пластификатора и порообразователя. Полученным шликером пропитывают полиуретановые губки с различной пористостью (от 50 до 90 об.%), после чего проводят спекание; синтез проводят с небольшими количествами (от 0,1 до 6 мас.%) карбоната аммония.

Сущность изобретения заключается в следующем: синтез цинк-, медь-, железо- или сереброзамещенного гидроксиапатита проводят с использованием механохимической активации из оксида кальция и двухзамещенного фосфата аммония в присутствии нитратов металлов-заместителей, взятых в количестве 0,5 - 10 мол.% по отношению к оксиду кальция. Активацию проводят в планетарной мельнице с использованием керамических корундовых тел сферической формы. После получения порошка готовят шликер из порошка и геля полиакриламида, пропитывают шликером полиуретановые пористые матрицы, высушивают и спекают при температуре от 900 до 1200°C. Полученная ГА керамика имеет пористость 50-90%, прочность при сжатии от 50 до 3 МПа, обладает антимикробной активностью по отношению к грамположительным и грамотрицательным штаммам и может использоваться в реконструктивно-пластической хирургии при использовании технологий инженерии костной ткани.

Изобретение иллюстрируется примерами и рис.1-4. На рис.1, представлена дифрактограмма порошка сереброзамещенного ГА, на которой отмечены основные пики, принадлежащие ГА (согласно данным библиотеки стандартов JPCDS). Поскольку практически все пики, приведенные на рис.1, совпадают с пиками, характерными для ГА, можно сделать вывод о структурном соответствии полученного соединения и ГА.

На рис.2 приведен ИК спектр порошка сереброзамещенного ГА. Полосы при 3650-3680  $cm^{-1}$  отвечают колебаниям ОН групп, входящих в структуру полученного сереброзамещенного ГА. Полосы в области 1400-1550  $cm^{-1}$  соответствуют колебаниям карбонатных групп, что подтверждает их присутствие в синтезированном сереброзамещенном ГА. Другие полосы, присутствующие в спектре, соответствуют колебаниям фосфатных и карбонатных групп, что подтверждает их наличие в полученном сереброзамещенном ГА.

На рис.3, приведена микроструктура керамики из модифицированного ГА с антимикробной активностью: на рис.3а изображена микроструктура сереброзамещенного ГА, на рис.3б - цинкзамещенного ГА. Как видно из рис.3, оба образца керамики являются пористыми, размер пор варьирует в интервале от менее 1 мкм до 10 мкм.

На рис.4, приведены фотографии образцов керамики, обладающей

антимикробными свойствами, помещенных в питательную среду с E.Coli. На рис.4а представлены образцы керамики из сереброзамещенного ГА; на рис 4б - из медьзамещенного ГА; на рис.4в - из железозамещенного ГА; на рис.4г - из цинкзамещенного ГА. Диаметр светлого кольца вокруг образца керамики соответствует области, в которой отсутствует культура E.Coli: чем больше диаметр светлого кольца, тем больше проявляются антибактериальные свойства.

#### Пример 1.

В реактор помещают 28 г оксида кальция, прокаленного при температуре 950°C, 39,6 г двухзамещенного фосфата аммония, 2,4 г карбоната аммония, 300 г помольных корундовых тел сферической формы и помещают в планетарную мельницу, где подвергают смесь активации при скорости вращения реактора 1-1,5 тыс.об/мин в течение 60 мин. Далее к смеси добавляют рассчитанное количество нитрата серебра (1 мол.% от введенного оксида кальция), растворенного в 300 мл воды, после чего продолжают смешивание в планетарной мельнице при вышеуказанной скорости вращения в течение 60 мин. Образовавшийся продукт отделяют фильтрованием с отсасыванием на воронке Бюхнера и сушат на воздухе без доступа света. Высушенный порошок дезагрегируют пропусканием через сетку с размером ячейки 400 мкм, смешивают с гелем полиакриламида, пропитывают полиуретановый пористый матрикс с пористостью 90%, высушивают в сушильном шкафу при 60-80°C. Спекуют в камерной печи с силитовыми нагревателями при температуре 900°C. Согласно дифрактограмме (рис.1) керамика соответствует по структуре ГА. Из ИК спектров (рис.2) можно сделать вывод о вхождении в состав полученной керамики карбонат-групп. Полученная керамика является пористой с размером пор от менее 1 мкм до 10 мкм (рис.3а), благодаря чему данную керамику можно использовать при замещении костных дефектов в остеопластической хирургии и реконструктивно-пластической стоматологии. Общая пористость составляет 45%. На рис.4а вокруг образца, помещенного в чашку Петри с культурой E.Coli, хорошо заметно кольцо шириной 0,5 см, в котором отсутствует вышеуказанная культура, что является доказательством антибактериальной активности серебросодержащей ГА керамики.

#### Пример 2.

В реактор помещают 28 г оксида кальция, прокаленного при температуре 950°C, 39,6 г двухзамещенного фосфата аммония, 300 г помольных корундовых тел сферической формы и помещают в планетарную мельницу, где подвергают смесь активации при скорости вращения реактора 1-1,5 тыс. об/мин в течение 60 мин. Далее к смеси добавляют рассчитанное количество нитрата цинка (2 мол.% от введенного оксида кальция), растворенного в 300 мл воды, после чего продолжают смешивание в планетарной мельнице при вышеуказанной скорости вращения в течение 60 мин. Образовавшийся продукт отделяют фильтрованием с отсасыванием на воронке Бюхнера и сушат на воздухе. Высушенный порошок дезагрегируют пропусканием через сетку с размером ячейки 400 мкм, смешивают с гелем полиакриламида, формируют, высушивают в сушильном шкафу при 60-80°C. Спекуют в камерной печи с силитовыми нагревателями при температуре 900°C. Пористость полученной керамики составляет 55% (рис.3б). Антибактериальные свойства данной керамики подтверждаются отсутствием культуры E.Coli вокруг образца на расстоянии 1 см (рис.4г).

#### Пример 3.

В реактор помещают 28 г оксида кальция, прокаленного при температуре 950°C, 39,6 г двухзамещенного фосфата аммония, 300 г помольных корундовых тел

сферической формы и помещают в планетарную мельницу, где подвергают смесь активации при скорости вращения реактора 1-1,5 тыс. об/мин в течение 60 мин. Далее к смеси добавляют рассчитанное количество нитрата меди (0,5 мол.% от введенного оксида кальция), растворенного в 300 мл воды, после чего продолжают смешивание в планетарной мельнице при вышеуказанной скорости вращения в течение 60 мин. Образовавшийся продукт отделяют фильтрованием с отсасыванием на воронке Бюхнера и сушат на воздухе. Высушенный порошок дезагрегируют пропусканием через сетку с размером ячейки 400 мкм, смешивают с гелем полиакриламида, пропитывают полиуретановый пористый матрикс с пористостью 50%, высушивают в сушильном шкафу при 60-80°C. Спекуют в камерной печи с силитовыми нагревателями при температуре 900°C. Пористость полученной керамики составляет 50%. Антибактериальные свойства данной керамики подтверждаются отсутствием культуры E.Coli вокруг образца на расстоянии 0,1 см (рис.4б).

#### Пример 4.

В реактор помещают 28 г оксида кальция, прокаленного при температуре 950°C, 39,6 г двухзамещенного фосфата аммония, 300 г помольных корундовых тел сферической формы и помещают в планетарную мельницу, где подвергают смесь активации при скорости вращения реактора 1-1,5 тыс. об/мин в течение 60 мин. Далее к смеси добавляют рассчитанное количество нитрата железа (0,1 мол.% от введенного оксида кальция), растворенного в 300 мл воды, после чего продолжают смешивание в планетарной мельнице при вышеуказанной скорости вращения в течение 60 мин. Образовавшийся продукт отделяют фильтрованием с отсасыванием на воронке Бюхнера и сушат на воздухе. Высушенный порошок дезагрегируют пропусканием через сетку с размером ячейки 400 мкм, смешивают с гелем полиакриламида, формуют, высушивают в сушильном шкафу при 60-80°C. Спекуют в камерной печи с силитовыми нагревателями при температуре 900°C. Полученная керамика имеет пористость порядка 60%, однако не проявляет антибактериальную активность, т.е. вокруг образца присутствует культура E.Coli (рис.4в).

#### Пример 5.

В реактор помещают 28 г оксида кальция, прокаленного при температуре 950°C, 39,6 г двухзамещенного фосфата аммония, 300 г помольных корундовых тел сферической формы и помещают в планетарную мельницу, где подвергают смесь активации при скорости вращения реактора 1-1,5 тыс. об/мин в течение 60 мин. Далее к смеси добавляют рассчитанное количество нитрата цинка (15 мол.% от введенного оксида кальция), растворенного в 300 мл воды, после чего продолжают смешивание в планетарной мельнице при вышеуказанной скорости вращения в течение 60 мин. Образовавшийся продукт отделяют фильтрованием с отсасыванием на воронке Бюхнера и сушат на воздухе. Высушенный порошок дезагрегируют пропусканием через сетку с размером ячейки 400 мкм, смешивают с гелем полиакриламида, формуют, высушивают в сушильном шкафу при 60-80°C. Спекуют в камерной печи с силитовыми нагревателями при температуре 900°C. Согласно данным РФА полученной керамики образовавшийся продукт является двухфазным и содержит 60 мас.% апатитоподобной фазы и 40% трикальцийфосфата.

### Формула изобретения

1. Способ получения пористой керамики из гидроксиапатита, обладающей антимикробной активностью, включающий синтез цинк-, медь-, железо- или сереброзамещенного гидроксиапатита с использованием механохимической активации

из оксида кальция и двухзамещенного фосфата аммония в присутствии нитратов цинка, меди, железа или серебра, взятых в количестве 0,5-10 мол.% по отношению к оксиду кальция, при подготовке керамического шликера смешивают полученный порошок и гель полиакриламида в качестве пластификатора и порообразователя, полученным шликером пропитывают полиуретановые губки с различной пористостью (от 50 до 90 об.%), после чего проводят спекание.

2. Способ по п.1, отличающийся тем, что синтез проводят по п.1 с небольшими количествами (от 0,1 до 6 мас.%) карбоната аммония.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

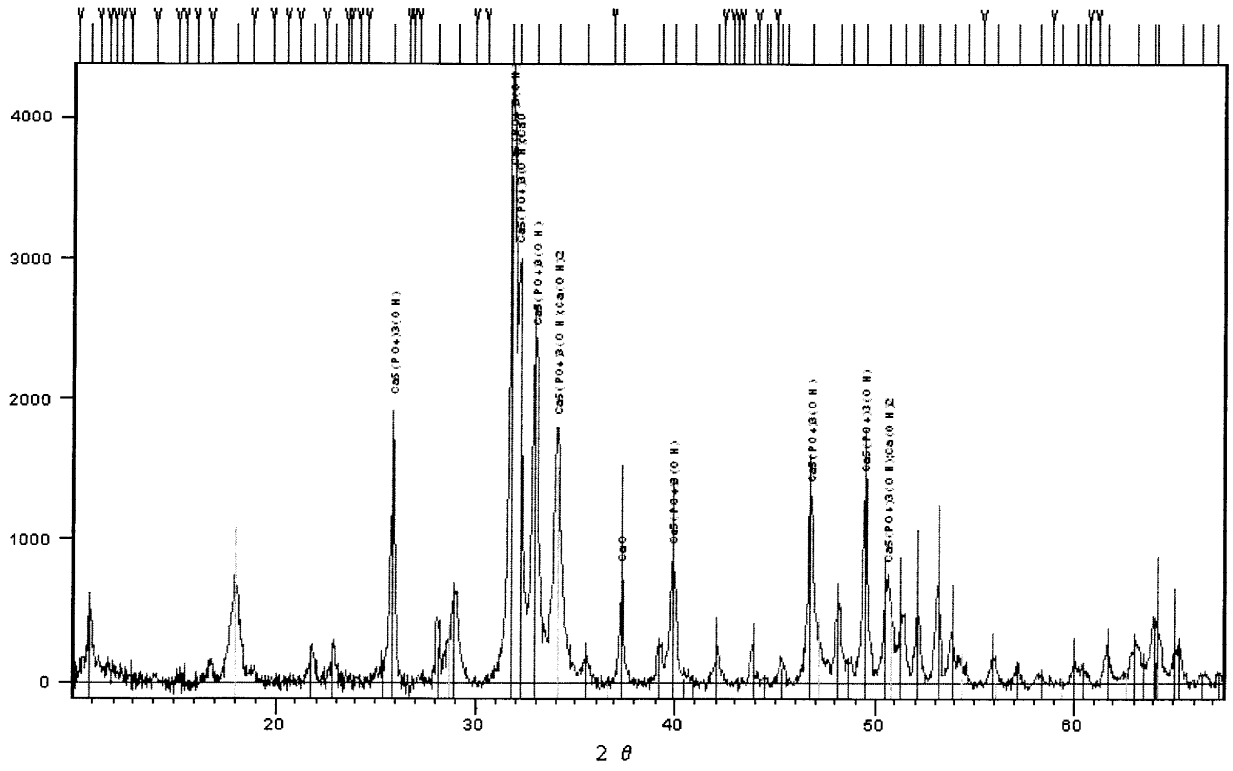


Рис.1

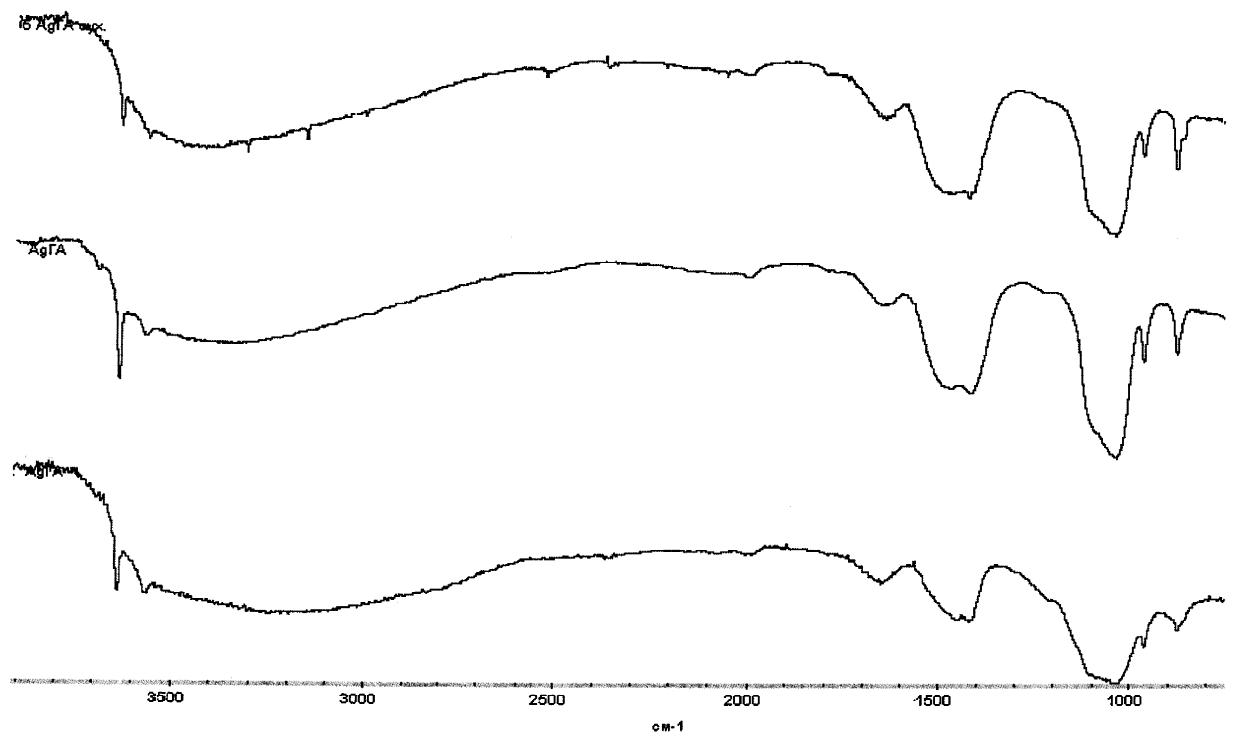


Рис.2



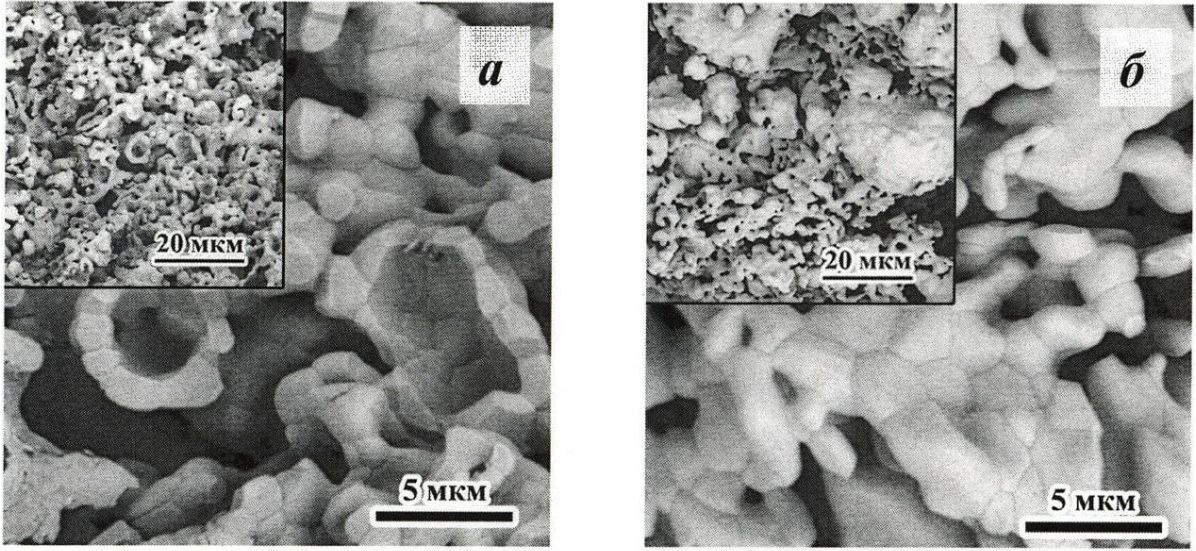


Рис.3

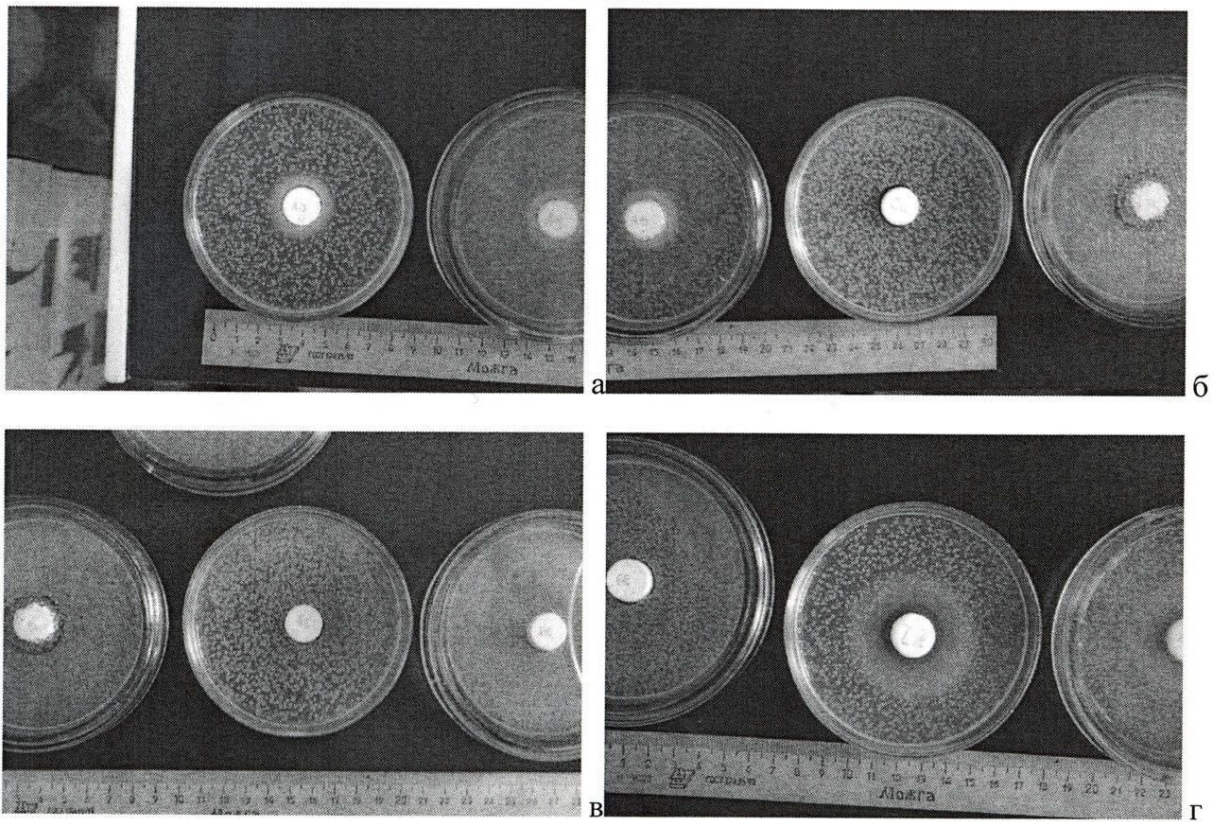


Рис.4