



(51) МПК
C01B 25/32 (2006.01)
C01F 11/00 (2006.01)
C01F 1/00 (2006.01)
B82B 3/00 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2015139993, 22.09.2015

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
 22.09.2015

Дата регистрации:
 09.01.2017

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 22.09.2015

(45) Опубликовано: 10.01.2017 Бюл. № 1

Адрес для переписки:
 119334, Москва, Ленинский пр., 49, ИМЕТ РАН

(72) Автор(ы):

Баринов Сергей Миронович (RU),
 Фадеева Инна Вилоровна (RU),
 Фомин Александр Сергеевич (RU),
 Филиппов Ярослав Юрьевич (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Федеральное государственное бюджетное
 учреждение науки Институт металлургии и
 материаловедения им. А.А. Байкова
 Российской академии наук (ИМЕТ РАН)
 (RU)

(56) Список документов, цитированных в отчете
 о поиске: RU 2129983 C1, 10.05.1999. RU
 2081820 C1, 20.06.1997. WO 2012014172 A1,
 02.02.2012. RU 2555337 C1, 10.07.2015. US
 2009074645 A1, 19.03.2009.

(54) Способ получения катионзамещенного трикальцийфосфата

(57) Реферат:

Изобретение относится к химической и медицинской отраслям промышленности и может быть использовано в производстве исходного биосовместимого материала, пригодного для изготовления плотной и пористой керамики, применяющейся в качестве скэффолдов в инженерии костной ткани, мишеней для создания покрытий на металлических имплантатах в хирургии и стоматологии и в других областях медицины. Описан способ получения катионзамещенного трикальцийфосфата путем осаждения средних фосфатов кальция, образующихся при сливании и постоянном перемешивании водных растворов нитрата кальция и двухзамещенного фосфата аммония, взятых в мольном соотношении 3:2, при pH 7,0, с последующим фильтрованием образовавшегося

осадка и его термической обработкой при температурах 700-1300°C. При этом к реакционной смеси добавляют рассчитанное количество растворов солей нитратов, или ацетатов, или хлоридов следующих элементов: железа, цинка, меди, натрия, калия, стронция, бария, висмута, кремния, при следующем соотношении реагентов, мол. %: нитрат кальция - 40-59,9, двухзамещенный фосфат аммония - 40, соль - 0,1-20. Образующиеся после термической обработки порошки характеризуются однородным фазовым составом, соответствующим структуре витлокита, высокодисперсным состоянием с размером частиц от 20 нм до 2 мкм и антимикробной активностью. 1 табл., 4 пр.

RU 2 607 743 C1

RU 2 607 743 C1



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
C01B 25/32 (2006.01)
C01F 11/00 (2006.01)
C01F 1/00 (2006.01)
B82B 3/00 (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**(21)(22) Application: **2015139993, 22.09.2015**(24) Effective date for property rights:
22.09.2015Registration date:
09.01.2017

Priority:

(22) Date of filing: **22.09.2015**(45) Date of publication: **10.01.2017** Bull. № 1

Mail address:

119334, Moskva, Leninskij pr., 49, IMET RAN

(72) Inventor(s):

**Barinov Sergej Mironovich (RU),
Fadeeva Inna Vilorovna (RU),
Fomin Aleksandr Sergeevich (RU),
Filippov Yaroslav Yurevich (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Federalnoe gosudarstvennoe byudzhethoe
uchrezhdenie nauki Institut metallurgii i
materialovedeniya im. A.A. Bajkova Rossijskoj
akademii nauk (IMET RAN) (RU)**(54) **METHOD OF PRODUCING CATION-SUBSTITUTED TRICALCIUM PHOSPHATE**

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: invention relates to chemical and medical industries and can be used in production of initial biocompatible material, suitable for making dense and porous ceramics, applicable as scaffolds in engineering of bone tissue, targets for creation of coatings on metallic implants in surgery and dentistry and in other fields of medicine. Method of producing cation-substituted tricalcium phosphate is described by deposition of average calcium phosphates, formed during pouring off and constant mixing of aqueous solutions of calcium nitrate and disubstituted ammonium phosphate, taken in molar ratio of 3:2, at pH 7.0 with subsequent filtering of formed precipitate

and its thermal treatment at temperatures of 700–1,300 °C. Wherein calculated amount of solutions of salts of nitrates or acetates, or chlorides of following elements is added to reaction mixture: iron, zinc, copper, sodium, potassium, strontium, barium bismuth, silicon at following ratio of reagents, mol%: calcium nitrate – 40–59.9, disubstituted ammonium phosphate – 40; salt – 0.1–20.

EFFECT: powders formed after thermal treatment are characterized by homogeneous phase composition, corresponding to whitlockite structure, finely dispersed state with particle size of 20 nm to 2 μm and antimicrobial activity.

1 cl, 1 tbl, 4 ex

Изобретение относится к химической и медицинской отраслям промышленности и может быть использовано в производстве исходного биосовместимого материала, пригодного для изготовления плотной и пористой керамики, применяющейся в качестве скэффолдов в инженерии костной ткани, мишеней для создания покрытий на

5 металлических имплантатах в хирургии и стоматологии и в других областях медицины.

Порошок трикальцийфосфата (ТКФ) используется для получения керамических материалов, применяемых в медицине в качестве прочных костных имплантатов и/или пористых матриц для восстановления костной ткани. Основными характеристиками, определяющими использование ТКФ, являются фазовый состав и дисперсность.

10 Уменьшение размеров частиц порошков ТКФ позволяет получать материалы с более высокой прочностью и более высокой резорбируемостью, что способствует созданию на их основе надежных костных имплантатов и пористых матриц для быстрого восстановления костной ткани. В связи с тем, что часто в ходе операций и последующего лечения происходит инфицирование раневого пространства, приводящее к

15 необходимости повторных операций, придание материалу имплантата антимикробных свойств становится важной задачей.

Известен способ получения АФК при смешении растворов диаммонийфосфата и нитрата кальция. Смесь при барботировании аргоном выдерживали при рН 11 в течение 48 часов при комнатной температуре (J. Amer. Ceram. Soc. 1989, 72, №8, 1476-1478).

20 Однако, несмотря на сложность технологии, указанный способ не позволяет получить АФК в чистом виде без примесей других побочно образующихся фосфатов кальция, например кальцийдефицитного гидроксиапатита кальция.

Наиболее близким по техническому решению является патент РФ №2367633. Способ получения наноразмерного порошка на основе системы трикальцийфосфат-

25 гидроксиапатит для синтеза керамических биоматериалов. Проводят химическое взаимодействие нитрата кальция и гидрофосфата аммония в растворе с добавлением аммиака, осаждают влажный порошок, промывают последовательно водой, этанолом и толуолом и прокалывают при 150-900°C и получают порошок на основе ТКФ, содержащий гидроксиапатит (ГА), характеризующийся атомарным соотношением Са/Р

30 от 1,48 до 1,69 и площадью удельной поверхности не менее 120-200 м²/г. Недостатком данного способа является отсутствие у получаемого порошка бактерицидных свойств, а также нежелательная примесь ГА, который медленно резорбируется в организме при имплантации ГА и керамических имплантатов, получаемых из этого порошка. Кроме того, порошок ТКФ, полученный данным способом, не проявляет антибактериальной

35 активности.

Техническим результатом предлагаемого изобретения является придание порошку ТКФ и пористым керамическим материалам из него антибактериальной активности и получение материалов из ТКФ без примесей ГА и других фосфатов кальция (порошки характеризуются однородным фазовым составом, соответствующим структуре

40 витлокита), после термической обработки при 700-1300°C; размер частиц от 20 нм до 2 мкм.

Технический результат достигается тем, что в способе получения катионзамещенного трикальцийфосфата путем осаждения средних фосфатов кальция, образующихся при сливании и постоянном перемешивании водных растворов нитрата кальция и

45 двухзамещенного фосфата аммония, взятых в мольном соотношении 3:2, при рН 7,0, с последующим фильтрованием образовавшегося осадка и его термической обработкой при температурах 700-1300°C, согласно изобретению к реакционной смеси добавляют рассчитанное количество растворов солей нитратов, или ацетатов, или хлоридов

следующих элементов: железа, цинка, меди, натрия, калия, стронция, бария, висмута, кремния, при следующем соотношении реагентов, мол. %:

нитрат кальция - 40-59,9

двухзамещенный фосфат аммония - 40

5 соль железа, цинка, меди, натрия, калия, стронция, бария, висмута, кремния - 0,1-20

Образующиеся после термической обработки при 700-1300°C порошки характеризуются однородным фазовым составом, соответствующим структуре витлокита, высокодисперсным состоянием с размером частиц от 20 нм до 2 мкм и антимикробной активностью.

10 Присутствие ионов цинка, железа, меди в полученном порошке ТКФ обеспечивает антибактериальную активность. Уменьшение соотношения (нитрат кальция + соль металла)/фосфат аммония меньше чем 1,5 приводит к появлению в материале после термообработки при 700°C фазы пирофосфата кальция, который является
15 нежелательным компонентом, затрудняющим получение керамики из полученного порошка. При увеличении соотношения (нитрат кальция + соль металла)/фосфат аммония больше чем 1,5, а также при увеличении рН выше 7,0 в материале после термообработки формируется фаза ГА, которая также является нежелательной.

Пример 1

В реактор с пропеллерной мешалкой помещали 280 мл раствора нитрата кальция
20 концентрации 0,5 моль/л, 20 мл раствора нитрата цинка концентрации 0,5 моль/л, 20 мл 25%-ного водного раствора аммиака. Из капельной воронки по каплям при перемешивании добавляли 200 мл раствора двухзамещенного фосфата аммония концентрации 0,5 моль/л. рН реакционной смеси поддерживали на уровне 6,9±0,1, добавляя по каплям 10%-ный водный раствор аммиака. Перемешивание реакционной
25 смеси продолжали в течение 60 мин, после чего образовавшийся осадок отделяли фильтрованием, промывали дистиллированной водой и этанолом и сушили в сушильном шкафу при температуре 105°C. Для определения фазового состава осадок прокаливали в течение 1 часа при 900°C. По данным рентгенофазового анализа основной кристаллической фазой полученных порошков является витлокит, примесей
30 пирофосфата и ГА не обнаружено.

Пример 2

Материал получен аналогично примеру 1; отличие состоит в том, что вместо 20 мл раствора нитрата цинка концентрации 0,5 моль/л вводили 20 мл раствора ацетата меди концентрации 0,5 моль/л; температура термической обработки материала - 1300°C. По
35 данным рентгенофазового анализа основной кристаллической фазой полученных порошков является витлокит, примесей пирофосфата и ГА не обнаружено.

Пример 3

Материал получен аналогично примеру 1; отличие состоит в том, что вместо 20 мл раствора нитрата цинка концентрации 0,5 моль/л вводили 20 мл раствора нитрата
40 серебра концентрации 0,5 моль/л; температура термической обработки материала - 700°C. По данным рентгенофазового анализа основной кристаллической фазой полученных порошков является витлокит, примесей пирофосфата и ГА не обнаружено.

Пример 4

Материал получен аналогично примеру 1; отличие состоит в том, что вместо 20 мл
45 раствора нитрата цинка концентрации 0,5 моль/л вводили 20 мл раствора хлорида железа (III) концентрации 0,5 моль/л; температура термической обработки материала - 1100°C. По данным рентгенофазового анализа основной кристаллической фазой полученных порошков является витлокит, примесей пирофосфата и ГА не обнаружено.

Для всех полученных материалов антибактериальную активность определяли по отношению к штамму E.Coli, помещая спрессованный из полученного порошка образец в чашку Петри с культурой E.Coli. О наличии антибактериальной активности материала судили по ширине светлого кольца, образующегося вокруг образца (табл. 1).

5 Таблица 1. Диаметр (в мм) зоны ингибирования роста E. Coli (Ag, Cu, Fe Zn)

цвет колец ингибирования	Ag1	Ag2	Cu1	Cu2	Fe1	Fe2	Zn1	Zn2
--------------------------	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----

роста								
прозрачный	20	23	23	23	15	17	18	18
светлый	26	26	30	26	19	21	23	22
темный	-	-	65	60	-	-	-	-

10 Все образцы, приведенные в таблице, получены прессованием синтезированных порошков замещенных фосфатов кальция с последующим их спеканием при температуре 1100°C.

15 Ag1 и Ag2 - сереброзамещенный ТКФ, содержание серебра 0,34% масс., параллельные посева культуры E.Coli

Cu1 и Cu2 - медьзамещенный ТКФ, содержание меди 0,20% масс., параллельные посева культуры E.Coli

20 Fe1 и Fe2 - железозамещенный ТКФ, содержание железа 0,50% масс., параллельные посева культуры E.Coli

Zn1 и Zn2 - цинкзамещенный ТКФ, содержание цинка 0,20% масс., параллельные посева культуры E.Coli

25 (57) Формула изобретения

Способ получения катионзамещенного трикальцийфосфата путем осаждения средних фосфатов кальция, образующихся при сливании и постоянном перемешивании водных растворов нитрата кальция и двухзамещенного фосфата аммония, взятых в мольном соотношении 3:2, при pH 7,0, с последующим фильтрованием образовавшегося осадка и его термической обработкой при температуре 700-1300°C, отличающийся тем, что к реакционной смеси добавляют рассчитанное количество растворов солей нитратов, или ацетатов, или хлоридов следующих элементов: железа, цинка, меди, натрия, калия, стронция, бария, висмута, кремния, при следующем соотношении реагентов, мол.%:

нитрат кальция - 40-59,9

35 двухзамещенный фосфат аммония - 40

соль железа, цинка, меди, натрия, калия, стронция, бария, висмута, кремния - 0,1-20,

при этом образующийся после термической обработки при температуре 700-1300°C порошок характеризуется однородным фазовым составом, соответствующим структуре витлокита, высокодисперсным состоянием с размером частиц от 20 нм до 2 мкм и антимикробной активностью.