



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК
A61L 27/12 (2006.01); A61L 27/56 (2006.01)

(21)(22) Заявка: 2016143579, 07.11.2016

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
07.11.2016

Дата регистрации:
14.06.2018

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 07.11.2016

(43) Дата публикации заявки: 08.05.2018 Бюл. № 13

(45) Опубликовано: 14.06.2018 Бюл. № 17

Адрес для переписки:

119334, Москва, Ленинский пр., 49, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт металлургии и материаловедения им. А.А. Байкова Российской академии наук (ИМЕТ РАН)

(72) Автор(ы):

Смирнов Валерий Вячеславович (RU),
Антонова Ольга Станиславовна (RU),
Смирнов Сергей Валерьевич (RU),
Баринов Сергей Миронович (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: COMBES C. et al. Calcium carbonate-calcium phosphate mixed cement compositions for bone reconstruction. J Biomed Mater Res A. 2006 т.79, N2, p.318-28. US 2006/110422 A1, 25.05.2006. RU 2302525 C2, 27.12.2013. TW 2013/21033 A, 01.06.2013. СМИРНОВ В.В. Пористые цементы для заполнения дефектов костной ткани. Материаловедение. 2009, N 8, с. 16-19. (см. прод.)

(54) Способ получения биоцемента на основе карбоната кальция для заполнения костных дефектов

(57) Реферат:

Изобретение относится к области медицины, а именно к керамическим и цементным материалам, и раскрывает способ получения биоцемента на основе карбоната кальция для заполнения костных дефектов. Способ характеризуется тем, что цементный раствор получают в результате последовательного добавления в суспензию добавки, затем проводят смешение суспензии и добавки в течение 0,5-1 мин, затем в полученную смесь добавляют порошок карбоната кальция при постоянном перемешивании в течение 1-2 мин до получения однородного цементного раствора при

специально подобранном соотношении компонентов. Полученный цементный раствор схватывается в течение 3-8 мин с образованием цементного камня, состоящего из кристаллических фаз - кальцита и дикальцийфосфата, а также аморфного фосфата кальция; полученный цементный камень характеризуется пористостью 40-70%, размером пор 500-2000 мкм, прочностью не менее 4 МПа. Изобретение может быть использовано для пластической реконструкции поврежденных костных тканей. 1 таб., 1 пр.

(56) (продолжение):

SARIIBRAHIMOGLU K. et al. Effect of calcium carbonate on hardening, physicochemical properties, and in vitro degradation of injectable calcium phosphate cements. Journal of Biomedical Materials Research. Part A. 2012. V. 100A, I. 3, pp. 712-719.

R U 2 6 5 7 5 6 8 C 2

R U 2 6 5 7 5 6 8 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
A61L 27/12 (2006.01)
A61L 27/56 (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC
A61L 27/12 (2006.01); *A61L 27/56* (2006.01)

(21)(22) Application: **2016143579, 07.11.2016**

(24) Effective date for property rights:
07.11.2016

Registration date:
14.06.2018

Priority:

(22) Date of filing: **07.11.2016**

(43) Application published: **08.05.2018** Bull. № 13

(45) Date of publication: **14.06.2018** Bull. № 17

Mail address:

119334, Moskva, Leninskij pr., 49, Federalnoe gosudarstvennoe byudzhetnoe uchrezhdenie nauki Institut metallurgii i materialovedeniya im. A.A. Bajkova Rossijskoj akademii nauk (IMET RAN)

(72) Inventor(s):

**Smirnov Valerij Vyacheslavovich (RU),
Antonova Olga Stanislavovna (RU),
Smirnov Sergej Valerevich (RU),
Barinov Sergej Mironovich (RU)**

(73) Proprietor(s):

Federalnoe gosudarstvennoe byudzhetnoe uchrezhdenie nauki Institut metallurgii i materialovedeniya im. A.A. Bajkova Rossijskoj akademii nauk (IMET RAN) (RU)

(54) **METHOD FOR PRODUCING CALCIUM CARBONATE-BASED BIOCEMENT FOR FILLING BONE DEFECTS**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention relates to medicine, specifically to ceramic and cement materials, and discloses a method for producing calcium carbonate-based biocement for filling bone defects. Method is characterized by that the cement grout is obtained by successively adding an additive to the suspension, then the suspension and additives are mixed for 0.5-1 minutes, then calcium carbonate powder is added to the resulting mixture with constant stirring for 1-2 minutes

until a uniform cement grout is obtained with a specially selected ratio of components. Resulting cement grout takes 3-8 minutes to form a cement stone, it consists of crystalline phases - calcite and dicalcium phosphate, as well as amorphous calcium phosphate; obtained cement stone is characterized by porosity of 40-70%, a pore size of 500-2,000 μm, and strength of at least 4 MPa.

EFFECT: invention can be used for plastic reconstruction of damaged bone tissue.

1 cl, 1 tbl, 1 ex

Изобретение относится к медицине, а именно для пластической реконструкции поврежденных костных тканей.

Наиболее перспективными для быстрого восстановления костных тканей человека являются керамические и цементные материалы с высокой скоростью биорезорбции. К таким материалам можно отнести кальцийсодержащие цементные материалы, содержащие следующие фазы с высокой скоростью биорезорбции: карбонат кальция (КК), дикальцийфосфат или аморфный фосфат кальция (АФК, $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$).

Сложность получения цементов связана с необходимостью прохождения процесса схватывания в определенный временной период - достаточный для смешения компонентов цемента и введения полученного цементного раствора в зону дефекта. При этом важным является, чтобы сроки схватывания также не были велики, что приводит к увеличению продолжительности проведения хирургического операционного вмешательства. Поэтому схватывание должно проходить в интервале от 3-4 до 10-12 минут. Важным является структура материала. Так, например, присутствие крупных пор (до 500-2000 мкм) в затвердевших цементах способствует повышению скорости биорезорбции. Кроме того, поровое пространство должно быть равномерным и состоять из связанных между собою пор. Это способствует более равномерному образованию костной ткани по всему объему вводимого цементного материала за счет прорастания кровеносных сосудов в поровое пространство, возможности течения физиологических потоков органических жидкостей и миграции костных клеток.

Наиболее близким по техническому решению и достигаемому эффекту является цемент (C Combes, R Bareille, C Rey Calcium carbonate-calcium phosphate mixed cement compositions for bone reconstruction. J Biomed Mater Res A. 2006 т. 79, №2, р. 318-28). В результате смешения порошка, состоящего из смеси 50% фатерита (метастабильная фаза карбоната кальция) и 50% дикальцийфосфата дигидрата, с цементной жидкостью (деионизированная вода или водный раствор 0,9% хлорида натрия) в соотношении жидкость/порошок = 0,5/1 получали цементный раствор, который схватывался в цементный камень через 30 минут. Схватывание проходило в результате взаимодействия щелочного фатерита и кислого дикальцийфосфата дигидрата с образованием АФК. Также в схватившемся цементе наблюдался остаток непрореагировавшего фатерита до 40% и небольшое количество дикальцийфосфата дигидрата. Образующийся АФК в цементе выполняет роль связующей фазы между твердыми частицами цемента. По фазовому составу, образовавшийся цемент состоял из АФК, фатерита и дикальцийфосфата дигидрата. К недостаткам материала можно отнести использование сложно получаемого фатерита (метастабильная фаза КК), продолжительное время схватывания - 30 минут, а также отсутствие взаимопроникающей пористости. Материал получался с небольшими порами размером до 2-4 мкм, отдельно лежащими друг от друга.

Задача, на решение которой направлено настоящее изобретение, заключается в получении цементного пористого материала на основе карбоната кальция и дикальцийфосфата для регенеративной костной медицины.

Техническим результатом является получение высокопористого цементного материала с пористостью 40-70% с размерами пор 500-2000 мкм, временем схватывания 3-8 минут, прочностью не менее 4 МПа, содержащего основные фазы: карбонат кальция, дикальцийфосфат и АФК.

Технический результат достигается тем, что биоцемент на основе карбоната кальция для заполнения костных дефектов получают в результате последовательного введения в суспензию добавки, затем проводят смешение суспензии и добавки в течение 0,5-1

минуты, затем в полученную смесь добавляют при постоянном перемешивании в течении 1-2 минут порошок карбоната кальция до получения однородного цементного раствора, при следующем соотношении компонентов, масс. %:

1) суспензия (раствор фосфорной кислоты, содержащий 40-45% $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$) - 60-70%;

2) порошок карбоната кальция (кристаллическая фаза - кальцит) - 30-40%;

3) добавка (фосфат натрия) - количество составляет 30-40% по отношению к количеству суспензии,

полученный цементный раствор схватывается в течение 3-8 минут с образованием цементного камня, состоящего из кристаллических фаз - кальцита, дикальцийфосфата и аморфный фосфат кальция, полученный цементный камень характеризуется пористостью 40-70%, размером пор 500-2000 мкм, прочностью не менее 4 МПа.

При смешении суспензии с добавкой и порошком происходит взаимодействие между компонентами, в результате реакции образуется дикальцийфосфат и аморфная фаза, выделяется углекислый газ, что приводит к вспениванию образующегося цементного раствора. После прохождения процесса схватывания поры внутри затвердевшего цемента остаются, а углекислый газ выделяется во внешнюю среду. Схватывание происходит за счет образования АФК, который является продуктом реакции между суспензией, добавкой и порошком карбоната кальция. Образующийся АФК цементирует частицы цемента между собой, образуя прочный каркас, в котором распределены поры, оставшиеся после вспенивания раствора. Роль вводимого фосфата натрия заключается в регулировании процесса схватывания и фазообразования, снижении кислотности затвердевшего цемента (рН готового цемента близка к нейтральному - около 6,0-7,0). При использовании суспензии менее 60% с (концентрация $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$ более 45%) или использования порошка КК в количестве более 40% цементный раствор становится очень вязким, что не позволяет его использовать как пластичную массу для формования. При использовании суспензии в количестве более 70% (концентрация $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$ менее 40%) время схватывания сильно увеличивается - более 30 минут, прочность образующихся цементных образцов резко снижается - менее 3 МПа. Использование фосфата натрия менее 30% по отношению к количеству суспензии приводит к сокращению времени схватывания, что не позволяет получить качественные образцы с однородным составом по объему, а при использовании более 40% схватывание происходит за более длительный период, цементы становятся менее пористыми (менее 40%), рН цементов превышает уровень 7. Смешение компонентов в течение менее 0,5 минуты суспензии с добавкой, и менее 1 минуты суспензии с КК приводит к неоднородности структуры материалов. При увеличении времени смешения компонентов больше указанного приводит: 1) при смешении добавки с суспензией (более 1 минуты) к увеличению вязкости суспензии и как следствие, к снижению времени схватывания; 2) при смешении суспензии с порошком КК (более 2 минут) снижается пористость цементных материалов ниже заявленных значений.

Пример. Цементы получали при смешении 0,7 г (70%) суспензии (раствор фосфорной кислоты, содержащий 40% $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$) и 0,28 г (40% добавки фосфата натрия по отношению к количеству суспензии) в течение 1 минуты, затем в полученную смесь добавляли порошок карбоната кальция (кристаллическая фаза кальцит) в количестве 0,3 г (30%) и повторно перемешивали в течение 2 минут до образования цементного раствора. После смешения полученный раствор помещали в тефлоновую форму диаметром 8 мм для придания цементным образцам формы. После схватывания полученные образцы вынимали из формы. Образцы характеризовались 65% пористостью

и прочностью на сжатие 6 МПа, размером пор от 500-1500 мкм, временем схватывания 7 минут. Образцы состояли из кальцита, дикальцийфосфата и АФК. Были изготовлены образцы цементов, имеющие составы в пределах заявленных, и определены их свойства в сравнении с прототипом. Полученные результаты сведены в таблицу.

Образец	Количество суспензии, масс. %	Содержание в суспензии $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$, масс. %	Количество добавки по отношению к суспензии, масс. %	Время смешения суспензии и добавки, мин	Количество кальцита, масс. %	Время смешения суспензии и КК, мин	Время схватывания, мин	Основная Кристаллическая фаза схватывающегося цемента	Прочность при сжатии, МПа	Пористость, %	Размер пор, мкм	Примечание
1	70	40	40	1	30	2	около 7	кальцит, ДКД, АФК	6	65	до 600-1500	
2	60	45	30	0,5	40	1	около 4	кальцит, ДКД, АФК	8	55	до 1000	
3 (прототип)	деионизированная вода		-		фатерит 50%, дикальцийфосфат дигидрат 50 %		30	фатерит, АФК	12		1-3	
4	40	70	10	0,2	50	0,5	-	-	-	-	-	схватывание происходит менее чем за 1 минуту
5	80	30	50	4	20	5	Более 60		1	30	до 400	образцы низкорпорные, легко разрушаются

(57) Формула изобретения

Способ получения биоцемента на основе карбоната кальция для заполнения костных дефектов, отличающийся тем, что цементный раствор получают в результате последовательного добавления в суспензию добавки, затем проводят смешение суспензии и добавки в течение 0,5-1 мин, затем в полученную смесь добавляют порошок карбоната кальция при постоянном перемешивании в течение 1-2 мин до получения однородного цементного раствора, при следующем соотношении компонентов, масс. %:

- 1) суспензия (раствор фосфорной кислоты, содержащий 40-45% $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$ - 60-70%,
- 2) порошок карбоната кальция (кристаллическая фаза - кальцит) - 30-40%,
- 3) добавка (фосфат натрия) - количество составляет 30-40% по отношению к

количеству суспензии, полученный цементный раствор схватывается в течение 3-8 мин с образованием цементного камня, состоящего из кристаллических фаз - кальцита и дикальцийфосфата, а также аморфного фосфата кальция; полученный цементный камень характеризуется пористостью 40-70%, размером пор 500-2000 мкм, прочностью не менее 4 МПа.