



(51) МПК  
**A61K 6/033** (2006.01)  
**A61K 33/42** (2006.01)  
**A61L 27/12** (2006.01)

**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,  
 ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ**

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: **2007129819/15, 06.08.2007**

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
**06.08.2007**

(43) Дата публикации заявки: **20.02.2009**

(45) Опубликовано: **20.11.2009** Бюл. № 32

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **S.Jalotta, S.B.Bhaduri, A.C.Tas A new rhenanite (P-NaCaPO<sub>4</sub>) and hydroxyapatite biphasic biomaterial for skeletal repair // J. Biomed. Mater. Res. Part B: Appl Biomater 80B: 304-316, 2007. US 7074730 A, 11.07.2006. RU 2280017 C1, 20.07.2006.**

Адрес для переписки:

**119992, Москва, Ленинские горы, 1, стр.3,  
 Химический факультет Московского  
 Государственного Университета им. М.В.  
 Ломоносова, научный отдел, патентоведу**

(72) Автор(ы):

**Сафронова Татьяна Викторовна (RU),  
 Путляев Валерий Иванович (RU),  
 Кузнецов Антон Викторович (RU),  
 Третьяков Юрий Дмитриевич (RU)**

(73) Патентообладатель(и):

**Государственное учебно-научное  
 учреждение Химический факультет  
 Московского Государственного  
 Университета им. М.В. Ломоносова (RU)**

## (54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ КЕРАМИЧЕСКОГО БИОДЕГРАДИРУЕМОГО МАТЕРИАЛА НА ОСНОВЕ ФОСФАТОВ КАЛЬЦИЯ И НАТРИЯ

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине. Описан способ получения керамического биodeградируемого материала на основе фосфатов кальция и натрия, включающий синтез порошка взаимодействием водных растворов соли кальция и гидрофосфата

натрия, формование, обжиг. Согласно изобретению в качестве соли кальция используют ацетат, а мольное соотношение Ca/P для исходных растворов лежит в интервале 0,8-1,3. Способ является простым и не требует дорогостоящего оборудования. 1 табл.

RU 2 372 891 C2

RU 2 372 891 C2



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,  
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.

**A61K 6/033** (2006.01)**A61K 33/42** (2006.01)**A61L 27/12** (2006.01)**(12) ABSTRACT OF INVENTION**(21), (22) Application: **2007129819/15, 06.08.2007**(24) Effective date for property rights:  
**06.08.2007**(43) Application published: **20.02.2009**(45) Date of publication: **20.11.2009 Bull. 32**

Mail address:

**119992, Moskva, Leninskie gory, 1, str.3,  
Khimicheskij fakul'tet Moskovskogo  
Gosudarstvennogo Universiteta im. M.V.  
Lomonosova, nauchnyj otdel, patentovedu**

(72) Inventor(s):

**Safronova Tat'jana Viktorovna (RU),  
Putljaev Valerij Ivanovich (RU),  
Kuznetsov Anton Viktorovich (RU),  
Tret'jakov Jurij Dmitrievich (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Gosudarstvennoe uchebno-nauchnoe uchrezhdenie  
Khimicheskij fakul'tet Moskovskogo  
Gosudarstvennogo Universiteta im. M.V.  
Lomonosova (RU)**

**(54) METHOD FOR MAKING CERAMIC BIODEGRADABLE MATERIAL BASED ON CALCIUM AND SODIUM PHOSPHATES**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: there is disclosed method for making ceramic biodegradable material based on calcium and sodium phosphates that involves powder synthesis by reaction of aqueous solutions of calcium salt and sodium hydrophosphate, moulding and

burning. According to the invention, acetate is used as calcium salt, while mole ratio Ca/P for stock solutions is within the range 0.8-1.3.

EFFECT: method is simple and does not require application of expensive equipment.

1 tbl, 1 ex

RU 2 372 891 C2

RU 2 372 891 C2

Изобретение относится к области медицины, может быть использовано в травматологии и ортопедии, челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии, а также в качестве носителей лекарственных средств.

5 В качестве биodeградируемых материалов используют фосфаты кальция с соотношением Ca/P менее 1,67. Такими фосфатами могут являться аморфный фосфат кальция (АФК), трикальцийфосфат (ТКФ), пирофосфат (ПФК), брушит [1]. В медицинской практике используют материалы на основе гидроксиапатита (ГАП), содержащего в качестве биodeградируемой фазы одну из таких фаз или их  
10 сочетание [2]. В качестве биodeградируемой фазы или деградируемого материала могут быть использованы стекла в системе  $\text{CaO-P}_2\text{O}_5$ ,  $\text{Na}_2\text{O-P}_2\text{O}_5\text{-CaO}$ ,  $\text{K}_2\text{O-P}_2\text{O}_5\text{-CaO}$ ,  $\text{Na}_2\text{O-P}_2\text{O}_5\text{-CaO-SiO}_2$ ,  $\text{K}_2\text{O-P}_2\text{O}_5\text{-CaO-SiO}_2$  и другие [3].

Известен способ получения биodeградируемого материала, содержащего фосфаты  
15 кальция и натрия, в том числе ренанита  $\text{NaCaPO}_4$ , как одной из фаз при кристаллизации стекла в системе  $\text{SiO}_2\text{-Al}_2\text{O}_3\text{-Na}_2\text{O-K}_2\text{O-P}_2\text{O}_5\text{-F}$  [4] или в  $\text{SiO}_2\text{-CaO-Na}_2\text{O-P}_2\text{O}_5\text{-F-K}_2\text{O}$  [5]. Недостатком первого способа является присутствие оксида алюминия, осложняющее полную деградацию материала, недостатком второго способа является  
20 необходимость получения расплава при высокой (до  $1650^\circ\text{C}$ ) температуре.

Известен способ обработки фосфатных руд с помощью карбоната натрия или хлорида калия при температурах  $300\text{-}900^\circ\text{C}$ , когда образование сложного фосфата кальция натрия (ренанита) происходит только при взаимодействии фосфатного камня с карбонатом натрия [6], или при обработке фосфатного камня алюмосиликатом или  
25 карбонатом натрия при  $900^\circ\text{C}$  [7]. Такой способ не подходит для синтеза ренанита медицинского назначения.

Известен способ получения слоистого композиционного материала, содержащего ГАП и стекло в системе  $\text{Na}_2\text{O-P}_2\text{O}_5\text{-CaO-SiO}_2$ , в котором количество сложного фосфата  
30 кальция натрия невелико и составляет не более 5% [8]. Недостатком этого способа является необходимость применения для консолидации материала метода горячего прессования, требующего сложного оборудования.

Известен способ [9] получения композиционного материала на основе сложного  
35 фосфата кальция натрия - ренанита  $\text{NaCaPO}_4$  и желатина. Размер частиц ренанита, распределенного в органической матрице, чрезвычайно велик ( $500\text{-}700$  мкм), что нежелательно для биорезорбируемых материалов. Кроме того, синтез ренанита в этом способе включает твердофазный синтез при  $1300^\circ\text{C}$  в течение 16 часов. Применение высокой температуры и длительность синтеза делают такой способ экономически  
40 невыгодным.

Известен способ получения композиционного материала, содержащего различные фосфаты кальция, кварц и кристобалит, в котором в качестве временного технологического связующего используют агрессивный раствор  $\text{NaOH}$  [10].

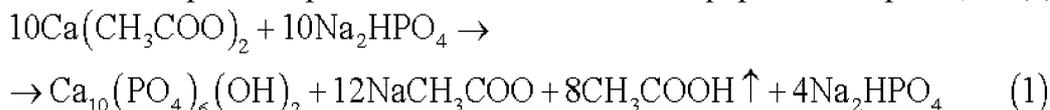
45 Наиболее близким к предлагаемому изобретению является способ [11], в котором керамический биodeградируемый материал на основе фосфатов кальция и натрия получают из порошка, синтезированного в результате взаимодействия водных растворов соли кальция ( $\text{Ca(NO}_3)_2$ ) гидрофосфата натрия. Полученный порошок прессуют, а затем обжигают. Недостатками этого способа являются необходимость  
50 регулирования pH дополнительным введением  $\text{NaOH}$ ; использование дополнительного компонента при синтезе  $\text{NaHCO}_3$  - источника карбонат ионов и натрия; применение процедуры промывания осадка; применение лиофильной сушки в

вакууме при  $-80^{\circ}\text{C}$ , что требует дорогостоящего оборудования. Кроме того, полученный материал содержит устойчивую к биодеградации фазу - ГАП до 60%, что существенно снижает предел биодеградируемости материала.

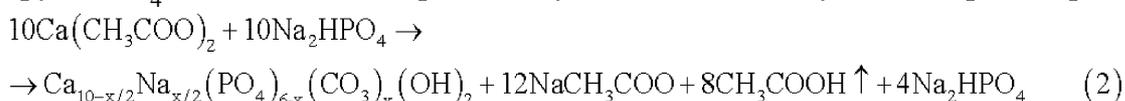
Была поставлена задача разработки способа, который не содержал бы этих недостатков. Задача была решена настоящим изобретением.

В способе получения керамического биодеградируемого материала на основе фосфатов кальция и натрия, включающем синтез порошка взаимодействием водных растворов соли кальция и гидрофосфата натрия, формование, обжиг, согласно изобретению в качестве соли кальция используют ацетат, при этом мольное соотношение Са/Р для исходных растворов лежит в интервале 0,8-1,3, при этом синтез исходного порошка проводят из водных растворов ацетата кальция и гидрофосфата натрия при температуре  $40-60^{\circ}\text{C}$ . Концентрации исходных растворов как ацетата кальция, так и гидрофосфата натрия лежат в интервале 0,3-1,0. Соотношение Са/Р лежит в интервале 0,8-1,3. После фильтрования осадка и сушки порошок представляет собой смесь ацетата натрия и карбонатгидроксиапатита (КГАП). Образование двухфазного керамического биодеградируемого материала на основе фосфатов кальция натрия, а именно ТКФ и ренанита, происходит при обжиге сформованных прессованием образцов в интервале температур  $900-1200^{\circ}\text{C}$  в течение 2-6 часов.

Синтез порошка происходит в соответствии с формальной реакцией (1):



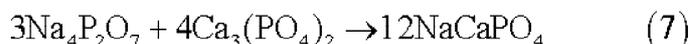
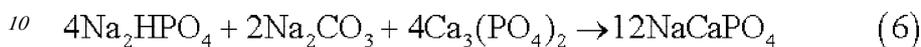
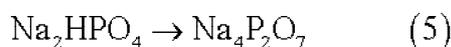
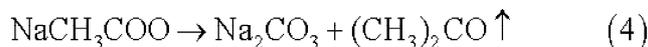
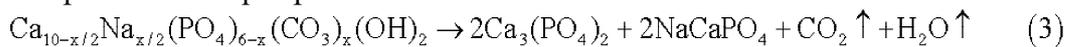
Синтез при температуре ниже  $40^{\circ}\text{C}$  приводит к формированию трудно фильтруемого осадка. Нагревание выше  $60^{\circ}\text{C}$  приводит к существенному понижению концентрации ацетат ионов, что неблагоприятно сказывается на уровне рН в реакционной смеси.  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ , взятый в избытке относительно соотношения Са/Р=1,67, необходимого для синтеза стехиометрического гидроксиапатита, обеспечивает в реакционной смеси формирование буферного раствора, поддерживающего рН на протяжении всего синтеза. В заявленных пределах для соотношения Са/Р 0,8-1,3 рН находится на уровне 8 и гарантирует протекание синтеза с необходимым соотношением гидроксиапатита и сопутствующих солей. При соотношении Са/Р менее 0,8 или более 1,3 возможно изменение состава буферного раствора и отклонение от необходимого уровня рН. Близость ионных радиусов  $\text{Ca}^{2+}$  и  $\text{Na}^+$  создает условия для формирования Na-замещенного гидроксиапатита (Na-ГАП). Такое замещение требует компенсации зарядов ионной решетки, которая реализуется замещением части групп  $(\text{PO}_4)^{3-}$ . И тогда такая реакция будет записана следующим образом (реакция 2);



Таким образом после синтеза, фильтрования и сушки порошок будет состоять из Na-замещенного карбонатгидроксиапатита (Na-КГАП) и адсорбированных сопутствующих продуктов реакции, состоящих из ацетата натрия и гидрофосфата натрия.

Формирование микроструктуры и фазового состава биодеградируемого материала на основе фосфатов кальция натрия происходит в процессе обжига. При этом из Na-КГАП и сопутствующего продукта образуются биорезорбируемые фазы ТКФ и ренанита (фосфата кальция натрия) (реакции 3-7). Возможно формирование некоторого количества стеклофазы из карбоната натрия и гидрофосфата натрия в

системе  $\text{Na}_2\text{O-P}_2\text{O}_5$ , которая, взаимодействуя с фосфатами кальция, может обогащаться  $\text{CaO}$ , преобразуясь в систему  $\text{Na}_2\text{O-P}_2\text{O}_5\text{-CaO}$ . Указанный расплав интенсифицирует происходящие процессы спекания и фазообразования, а впоследствии кристаллизуется с образованием фаз ренанита и ТКФ.



Обжиг материала при температуре ниже  $900^\circ\text{C}$  с выдержкой при этой температуре менее 2 часов не обеспечивает получения полностью спеченного материала. Обжиг при температуре выше  $1200^\circ\text{C}$  с выдержкой при этой температуре более 6 часов ведет к деградации микроструктуры биodeградируемого керамического материала, связанного с аномальным ростом зерен.

#### Пример 1

1 л 0,5М раствора ацетата кальция  $10\text{Ca}(\text{CH}_3\text{COO})_2$  приливают к 1 л 0,5М раствора  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ . Дополнительный регулятор рН среды не используется, так как присутствие в растворе ацетат-ионов и гидрофосфат-ионов при заданном соотношении исходных компонентов обеспечивает формирование буферной смеси.

Порошок исходной шихты после фильтрования и сушки содержит 10% сопутствующего продукта и 90% Na-КГАП  $\text{Ca}_{10-x/2}\text{Na}_{x/2}(\text{PO}_4)_{6-x}(\text{CO}_3)_x(\text{OH})_2$ . Из полученного порошка формируют образцы в виде балочек или дисков. При нагревании в течение 4 часов при  $1050^\circ\text{C}$  происходит образование керамического биodeградируемого материала, фазовый состав которого представлен ТКФ и ренанитом.

Аналогично были изготовлены образцы керамического биodeградируемого материала на основе ренанита при заявленных условиях (Таблица). Из таблицы следует, что при указанных условиях синтеза исходной шихты и указанных условиях термообработки формируется материал, фазовый состав которого представлен ТКФ и ренанитом. Такой материал является биodeградируемым керамическим материалом, выделяющим при взаимодействии со средой организма  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{PO}_4^{3-}$ , из которых два последних иона являются источником компонентов для формирования ГАП *in vivo*.

Таблица						
	Ca/P, моль	Состав исходной шихты		Обжиг		Фазовый состав
		Na-КГАП, %	$(\text{NaCH}_3\text{COO} + \text{Na}_2\text{HPO}_4)$ , %	T, °C	t, час	
1	0,8	92	8	900	2	ТКФ, ренанит
2	1,0	90	10	1050	4	ТКФ, ренанит
3	1,3	87	12	1200	6	ТКФ, ренанит

Таким образом, экспериментальные данные показывают, что применение заявленного способа позволяет получать керамический биodeградируемый материал на основе фосфатов кальция натрия, содержащего после обжига фазы ТКФ и ренанита.

## Литература

- 1 Т.В.Сафронова, В.И.Путляев Новое поколение кальцийфосфатных биоматериалов  
роль фазового и химических составов// Стекло и керамика, 2006, №3, с.22-24.
- 5 2 Т.В.Сафронова, В.И.Путляев, М.А.Шехирев, А.В.Кузнецов Композиционная  
керамика, содержащая биорезорбируемую фазу// Стекло и керамика, 2007, №3, с.31 -  
36.
- 10 3 Knowles Jonathan C. Phosphate based glasses for biomedical applications  
//J.Mater.Chem., 2003 [13] 2395-2401
- 4 W.Holland, V.Rheinberger, S.Wegner, M.Frank Needle-like apatite-leucite glass-ceramic  
15 as a base material for the veneering of metal restorations in dentistry// J. of Materials  
science: materials in medicine 11 (2000) 11-17
- 5 E.Apel, W.Holland, V.Rheinberger Bioactive rhenanite glass ceramic. Патент США US  
7,074,730, Jul. 11, 2006
- 20 6 H.K.Rautaray, R.N.Dash, S.K.Mohanty Phosphorus supplying power of some thermally  
promoted reaction products of phosphate rocks// Fertilizer Research 41 (1995) 67-75
- 7 F.P.Glasser, R.P.Gunawardane Fertilizer material from apatite Патент США US  
25 4,436,546, Mar.13, 1984
- 8 W.Suchanek, M.Yashima, M.Kakihana, M.Yoshimura  $\beta$ -Rhenanite ( $\beta$ -NaCaPO<sub>4</sub>) as  
weak interphase for hydroxyapatite ceramics// J. of European Ceramic Society 18 (1989)  
30 1923-1929
- 9 M.M.A. Ramselaar, P.J.Van Mullem, W.Kalk, F.C.M.Driessens, J.R.Dewijn,  
A.L.H.Stols In vivo reactions to particulate rhenanite and particulate hydroxyapatite after  
35 implantation in tooth sockets// J. of Materials science: materials in medicine 4 (1993) 311-  
317
- 10 A.R. El-Ghannam Advanced bioceramic composite for bone tissue engineering: Design  
principles and structure-bioactivity relationship// J. Biomed.Mater.Res. 69A: 490-501, 2004
- 40 11 S.Jalotta, S.B.Bhaduri, A.C.Tas A new rhenanite ( $\beta$ -NaCaPO<sub>4</sub>) and hydroxyapatite  
biphasic biomaterial for skeletal repair// J. Biomed.Mater.Res. Part B: Appl Biomater 80B:  
304-316, 2007
- 45

## Формула изобретения

Способ получения керамического биodeградируемого материала на основе  
фосфатов кальция и натрия, включающий синтез порошка взаимодействием водных  
50 растворов соли кальция и гидрофосфата натрия, формование и обжиг, отличающийся  
тем, что в качестве соли кальция используют ацетат кальция, при этом мольное  
соотношение Ca/P для исходных растворов лежит в интервале 0,8-1,3, после сушки  
порошок представляет собой смесь ацетата натрия и карбонатгидроксиапатита

(КГАП), которые после обжига при нагревании 900-1200°С в течение 2-6 ч образуют материал, фазовый состав которого представлен трикальцийфосфатом (ТКФ) и ренанитом ( $\text{NaCaPO}_4$ ).

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50