РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

(19) **RU** (11) **2 431 627** (13) **C2**

(51) МПК
C04B 35/626 (2006.01)
A61L 27/10 (2006.01)
A61L 27/12 (2006.01)
C01B 25/26 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: **2009125141/05, 01.07.2009**

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
01.07.2009

Приоритет(ы):
(22) Дата подачи заявки: **01.07.2009**

(43) Дата публикации заявки: **10.01.2011** Бюл. № 1

(45) Опубликовано: **20.10.2011** Бюл. № **29**

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **SU 2225380 C1, 10.03.2004. RU 2354408 C2, 10.05.2009. RU 2021428 C1, 10.04.2008. CN 1935270 A, 28.03.2007. CN 101461961 A, 24.06.2009. CN 101234893 A, 06.08.2008.**

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),
Решотка Дарья Сергеевна (RU),
Лукин Евгений Степанович (RU),
Третьяков Юрий Дмитриевич (RU)

(73) Патентообладатель(и):
Государственное учебно-научное учреждение Химический факультет Московского Государственного Университета им. М.В. Ломоносова (RU)

(54) СПОСОБ ПОДГОТОВКИ ШИХТЫ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ БИОКЕРАМИКИ

(57) Реферат:

Изобретение относится к области материалов для костных имплантантов и может быть использовано для изготовления биокерамики для лечения костных дефектов. Способ подготовки шихты для получения биокерамики включает дозирование исходных компонентов и их помол в планетарной мельнице. В качестве исходных компонентов используют гидроксиапатит и дигидрофосфат натрия при массовом соотношении «гидроксиапатит/дигидрофосфат натрия» в интервале 20/80-85/15. Способ позволяет подготавливать шихту для биокерамики нового поколения, способной резорбироваться и стимулировать образование новой костной ткани. 1 табл.

RU 2431627 C2

RU 2431627 C2

RUSSIAN FEDERATION

FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(19) **RU** (11) **2 431 627** (13) **C2**

(51) Int. Cl.
C04B 35/626 (2006.01)
A61L 27/10 (2006.01)
A61L 27/12 (2006.01)
C01B 25/26 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21)(22) Application: **2009125141/05, 01.07.2009**

(24) Effective date for property rights:
01.07.2009

Priority:
(22) Date of filing: **01.07.2009**

(43) Application published: **10.01.2011** Bull. 1

(45) Date of publication: **20.10.2011 Bull. 29**

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),
Reshotka Dar'ja Sergeevna (RU),
Lukin Evgenij Stepanovich (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 TO PREPARE CHARGE TO PRODUCE BIOCERAMICS

(57) Abstract:

FIELD: construction.

SUBSTANCE: method to prepare charge to produce bioceramics includes dosing of initial components and their grinding in a planetary mill. Initial components are hydroxyapatite and sodium dihydrophosphate at the mass ratio of "hydroxyapatite/sodium dihydrophosphate" in the range of 20/80 - 85/15.

EFFECT: method makes it possible to prepare charge for bioceramics of new generation, capable of resorption and stimulating new bone tissue.

1 tbl, 1 ex

RU 2431627 C2

RU 2431627 C2

Изобретение относится к области материалов для костных имплантатов, а именно для применения в травматологии и ортопедии, челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии, может быть использовано для изготовления биокерамики для лечения костных дефектов.

При подготовке исходной шихты в технологии керамики практически всегда применяют высокоэнергетическое оборудование для дезагрегации, помола или проведения механохимического синтеза. Механохимическая обработка порошковых смесей рассматривается как удобный метод мягкой химии для активации различных химических процессов и получения порошков многокомпонентных оксидных соединений, в том числе фосфатов кальция [1]. Механохимический синтез относят к экологичным процессам («green processes»), позволяющим экономить энергию и проводить уникальные синтезы при комнатной температуре [2].

В литературе описаны различные варианты получения гидроксиапатита механохимическим способом из брушита $CaHPO_4*2H_2O$ и оксида кальция [3] или оксида и гидроксида кальция [4], из брушита $CaHPO_4*2H_2O$ и карбоната кальция [5], из гидроксида кальция и фосфорной кислоты [1, 6], из дигидрофосфата кальция и оксида кальция [7], из оксида фосфора и гидроксида кальция или из оксида фосфора и смеси оксида и гидроксида фосфора [8]. Смесь исходных компонентов при соотношении Ca/P=1,67 или другом соотношении в интервале 1-2 [1] подвергают обработке в планетарных мельницах в течение достаточного для протекания реакции времени.

Таким образом, способ подготовки шихты для биокерамики включает дозирование исходных компонентов и механохимический синтез в планетарной мельнице. Наиболее близким способом подготовки шихты можно считать, например, способ, рассмотренный в [1].

Полученную механохимическим способом шихту, состоящую преимущественно из гидроксиапатита, используют для получения биокерамики. В случае, если соотношение Ca/P меньше или больше соотношения Ca/P=1,67, как в способе [1], в порошковых смесях присутствуют непрореагировавшие компоненты CaO или H_3PO_4, что нежелательно. Гидроксиапатит обладает превосходной биосовместимостью и поверхностной биоактивностью. Однако материалы на основе гидроксиапатита практически не резорбируются (не растворяются) при имплантации. Материалы на основе гидроксиапатита не могут быть применены в методиках лечения, использующих регенеративный подход. Регенеративный подход требует использования материалов нового поколения, резорбируемых в течение непродолжительного времени и стимулирующих образование новой костной ткани. Материалы нового поколения содержат резорбируемые фазы, например пирофосфат кальция, полифосфаты или двойные фосфаты кальция - щелочных металлов.

Целью настоящего изобретения являлась разработка способа подготовки шихты для биокерамики нового поколения, способной резорбироваться и стимулировать образование новой костной ткани.

Поставленная цель достигнута настоящим изобретением, в котором подготовка шихты для биокерамики происходит в процессе механохимического синтеза при помоле в планетарной мельнице.

Способ подготовки шихты для биокерамики, включающий дозирование компонентов и их помол в планетарной мельнице, в котором согласно изобретению в качестве исходных компонентов используют гидроксиапатит и гидратированный дигидрофосфат натрия при массовом соотношении

«гидроксиапатит/гидратированный дигидрофосфат натрия» в интервале 85/15-20/80.

Гидроксиапатит следует синтезировать в соответствии с реакцией (1) из водных растворов методом соосаждения. Соосаждение из растворов позволяет получать порошки, состоящие из агрегатов наночастиц. Малый размер частиц и огромная удельная поверхность обеспечивают высокую реакционную способность нанопорошков.

$$10CaX + 6Z_2HPO_4 + 8ZOH \rightarrow Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2 + 20ZX + 6H_2O, \quad (1)$$

где X=NO_3^-, Cl^-, CH_3COO^-, а Z=NH_4^+, Na^+, K^+.

Стехиометрический гидроксиапатит - термодинамически стабильная фаза, и при помоле или обжиге не подвергается разложению.

Гидратированный дигидрофосфат натрия $NaH_2PO_4*2H_2O$ при длительном помоле в ацетоне теряет некоторое количество гидратной воды и преобразуется, например, в $NaH_2PO_4*H_2O$, а при нагревании теряет воду и подвергается поликонденсации с образованием полифосфата натрия - биосовместимого вещества [9]. Биологическая роль полифосфатов на ранних этапах эволюции как аналогов АТФ, в том числе и полифосфата натрия, описана Кулаевым [10, 11]. При обычном смешивании и последующем длительном хранении смеси гидратированного дигидрофосфата натрия $NaH_2PO_4*2H_2O$ с гидроксиапатитом химического взаимодействия между компонентами нет.

Исходные компоненты (гидроксиапатит и гидратированный дигидрофосфат натрия) при соотношении гидроксиапатит/гидратированый дигидрофосфат натрия в интервале 85/15-20/80 помещают в барабан из диоксида циркония и добавляют мелющие тела (шарики из диоксида циркония) и ацетон в качестве среды диспергирования и протекания реакции. Смесь подвергают помолу в течение 10-30 минут на планетарной мельнице. При такой обработке происходит механохимический синтез в соответствии с реакцией (2), (3) или при большом избытке гидратированного дигидрофосфата натрия в соответствии с реакцией (4)

$$Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2 + 8NaH_2PO_4 * 2H_2O \rightarrow 10CaHPO_4 + 4Na_2HPO_4 + 18H_2O \quad (2)$$

$$Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2 + 8NaH_2PO_4 * 2H_2O \rightarrow 9CaHPO_4 + 2H_2O + CaHPO_4 + 4Na_2HPO_4 \quad (3)$$

$$Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2 + 28NaH_2PO_4 * 2H_2O \rightarrow 10Ca(H_2PO_4)_2 + 14Na_2HPO_4 + 58H_2O \quad (4)$$

При избытке гидроксиапатита реакции 2 и 3 пройдут до конца, и в смеси после помола будут присутствовать брушит или монетит, гидрофосфат натрия и гидроксиапатит (таблица, строчка 1). В том случае, если компоненты взяты в количествах, рассчитанных по реакции 2 или 3, происходит образование монетита (реакция 2) или брушита (реакция 3) и гидрофосфата натрия (таблица, строчка 2). При избытке гидратированного дигидрофосфата натрия возможно протекание реакций 2, 3 или 4. В соответствии с реакциями 2 и 3 в состав шихты наряду с брушитом или монетитом и гидрофосфатом натрия входит не вступивший в реакцию дигидрофосфат натрия. А по реакции 4 в состав шихты дополнительно входит дигидрофосфат кальция (таблица, строчка 3).

При нагревании на стадии обжига брушит и монетит сформируют фазу пирофосфата кальция (реакции 5 и 6), гидрофосфат натрия сформирует фазу пирофосфата натрия (реакция 7), а дигидрофосфат кальция и непрореагировавший дигидрофосфат натрия будут образовывать полифосфаты в соответствии с реакциями 8-10. Гидроксиапатит вступает в реакцию с пирофосфатом, образуя трикальцийфосфат (реакция 11). Образовавшиеся компоненты вступают при нагревании в реакции друг с другом, образуя двойные орто- или пирофосфаты (реакции 12-24).

$$2CaHPO_4 \rightarrow Ca_2P_2O_7 + H_2O \quad (5)$$

$$2CaHPO_4 * 2H_2O \rightarrow Ca_2P_2O_7 + 5H_2O \quad (6)$$

$$2Na_2HPO_4 \rightarrow Na_4P_2O_7 + H_2O \quad (7)$$

$$Ca(H_2PO_4)_2 \rightarrow Ca(PO_3)_2 + 2H_2O \quad (8)$$

$$NaH_2PO_4 * 2H_2O \rightarrow NaPO_3 + 3H_2O \quad (9)$$

$$Ca(PO_3)_2 + NaPO_3 \rightarrow NaCa(PO_3)_3 \quad (10)$$

$$Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2 + Ca_2P_2O_7 \rightarrow 4Ca_3(PO_4)_2 + H_2O \quad (11)$$

$$Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2 + Na_4P_2O_7 \rightarrow Ca_{10}Na(PO_4)_7 + Na_3PO_4 + H_2O \quad (12)$$

$$Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2 + 2Na_4P_2O_7 \rightarrow 8NaCaPO_4 + CaP_2O_7 \quad (13)$$

$$7Ca_3(PO_4)_2 + Na_4P_2O_7 \rightarrow 2NaCa_{10}(PO_4)_7 + Na_2CaP_2O_7 \quad (14)$$

$$Ca_3(PO_4)_2 + Na_4P_2O_7 \rightarrow 2NaCaPO_4 + Na_2CaP_2O_7 \quad (15)$$

$$Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2 + NaPO_3 \rightarrow NaCa_{10}(PO_4)_7 + H_2O \quad (16)$$

$$Ca_3(PO_4)_2 + NaPO_3 \rightarrow Na_2CaP_2O_7 + Ca_2P_2P_7 \quad (17)$$

$$Ca_3(PO_4)_2 + 2NaPO_3 \rightarrow 2NaCaP_4 + Ca(PO_3)_2 \quad (18)$$

$$NaCaPO_4 + NaPO_3 \rightarrow Na_2CaP_2O_7 \quad (19)$$

При нагревании порошковой смеси, в которой присутствуют не вступивший в реакцию при механохимическом синтезе гидроксиапатит и кислые фосфаты натрия или продукты их термической конденсации, происходит образование двойных ортофосфатов натрия-кальция: $Ca_{10}Na(PO_4)_7$ (реакции 12, 14, 16) или β-ренанита $NaCaPO_4$ (реакции 13, 15, 18), а также двойных пирофосфатов $Na_2CaP_2O_7$ (14, 15, 17, 19).

Если соотношение гидроксиапатит/гидратированый дигидрофосфат больше, чем 85/15, после термообработки в составе материала останется гидроксиапатит, и материал не будет полностью биодеградируемым.

При уменьшении содержания гидроксиапатита в смеси в состав материала после термообработки могут входить пирофосфат кальция и двойные орто-, пиро- и полифосфаты натрия-кальция, которые являются биосовместимыми и биодеградируемыми.

При соотношении гидроксиапатит/гидратированый дигидрофосфат, равном 45/55 по массе, в исходной смеси после механохимического синтеза протекают реакции 2 и 3, и в составе шихты нет непрореагировавших компонентов (гидроксиапатита или гидратированного дигидрофосфата).

Дальнейшее уменьшение соотношения гидроксиапатит/гидратированый дигидрофосфат приводит к тому, что после механохимического синтеза шихта содержит непрореагировавший дигидрофосфат натрия, который при нагревании склонен к поликонденсации и образованию полифосфата натрия или полифосфата натрия кальция. Полифосфаты натрия и натрия кальция являются биосовместимыми и биодеградируемыми. При соотношении гидроксиапатит/гидратированый дигидрофосфат, меньшем 20/80, прессование заготовок из полученной шихты затруднено: образцы не сохраняют форму.

Уменьшение соотношения гидроксиапатит/гидратированый дигидрофосфат в интервале 85/15-20/80 приводит к увеличению скорости биодеградации, так как растворимость фосфатов в рядах $Ca_3(PO_4)_4 \rightarrow NaCa_{10}(PO_4)_7 \rightarrow NaCaPO_4$; $Ca_2P_2O_7 \rightarrow Na_2CaP_2O_7$; $Ca(PO_3)_2 \rightarrow NaCa(PO_3)_3 \rightarrow NaPO_3$ увеличивается.

При продолжительности помола менее 10 мин реакции 2, 3 и 4 протекают не до конца, а продолжительность более 30 мин - избыточна.

Полученную после помола шихту прессуют в виде балочек или дисков, а затем

обжигают в интервале 1000-1200°С. Обжиг при температуре ниже 1000°С не обеспечивает полноту протекания реакций между компонентами шихты. Обжиг при температуре выше 1200°С приводит к образованию значительного количества расплава и аномальному росту зерен.

Таким образом, экспериментальные данные показывают, что применение заявленного способа позволяет подготовить шихту для получения биокерамики, обладающей сложным фазовым составом, который определяет способность материала к биодеградации при использовании.

Таблица

	Состав исходной смеси, % мас.		Состав шихты после помола					Фазовый состав керамики после обжига в интервале 1000-1200°С	Материал резорбируется
	$Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$	$NaH_2PO_4*2H_2O$	$Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$	$CaHPO_4/CaHPO_4*2H_2O$	$Ca(H_2PO_4)_2$	Na_2HPO_4	NaH_2PO_4		
1	85	15	+	+	-	+	-	$Ca_{10}Na(PO_4)_7$	+
2	45	55	-	+	-	+	-	$Ca_2P_2O_7$ $NaCaPO_4$ $Ca_{10}Na(PO_4)_7$	+
3	20	80	-	+	+	+	+	$NaCa(PO_3)_3$ $NaPO_3$ $Na_2CaP_2O_7$ $NaCaPO_4$	+

Пример

Для получения шихты для биокерамики 4,5 г гидроксиапатита, 5,5 г гидратированного дигидрофосфата натрия, 25 мл ацетона и 50 г мелющих тел (шаров из диоксида циркония) помещают в емкость из диоксида циркония. Закрытую емкость, содержащую исходные соли, ацетон и мелющие тела, закрепляют в шаровой мельнице. После помола в течение 20 мин суспензию отделяют от ацетона и сушат на воздухе. Полученный порошок, состоящий из брушита/монетита и гидрофосфата натрия, прессуют в виде балочек или дисков и обжигают при 1100°С. Фазовый состав материала после обжига представлен резорбируемыми фазами: пирофосфатом кальция и двойными фосфатами кальция натрия.

Литература

1. E. Avvakumov, M. Senna, N. Kosova "Soft mechanochemical synthesis: A basis for new chemical technologies" Kluwer Academic publishers, 2001, Dordrecht.

2. K. Wieczorek-Ciurowa, K. Gamrat "Mechanochemical synthesis as an example of green processes", J. Thermal Analysis .and Calorimetry. V.88 (2007) 1, 213-217.

3. H. El Briak-BenAbdeslam, M.P. Ginebra, M.Vert, P.Boudevillee "Wet or dry mechanochemical synthesis of calcium phosphates? Influence of the water content on DCPD-CaO reaction kinetics", Acta Materialia Inc. Published by Elsevier Ltd., doi:10.1016/j.actbio.2007.07.003.

4. Chaikina M.V., Shapkin V.L., Kolosov A.S., Boldyrev V.V. Mechanochemical synthesis fluor- and chlorapatite. Izv.SO AN SSSR, ser.khim.nauk 1978; 3: 96-101.

5. Toriyama M., Ravaglioli A., Krajewski A., Galasse C., Roncari E, Piancastelli A. Slip casting of mechanochemically synthesized hydroxyapatite. J. Mater. Sci. 1995; 30: 3216-21.

6. M. Senna, T. Isobe, M. Kanayama Method for synthesis of hydroxyapatite, and hydroxyapatite complex and method for preparing the same, US Pat. 6592989, 15.07.2003

7. Чайкина М.В. Механохимический синтез апатитов и ортофосфатов. В кн. Механохимический синтез в неорганической химии под ред. Авакумов Е.Г., Новосибирск: Наука, 1991.

8. Wantae Kim, Qiwu Zhang, Fumio Saito "Mechanochemical synthesis of hydroxyapatite from Ca(OH)2-P2O5 and CaO-Ca(OH)2-P2O5 mixture", J. Mater. Sci, 35 (2000) 5401-5405.

9. Неорганическая химия: в 3 т./ Под ред. Ю.Д. Третьякова. Т.2: Химия непереходных элементов. Москва, 2004.- 368 с.

10. Кулаев И.С. Биохимия высокомолекулярных полифосфатов. М.: Изд-во МГУ, 1975.

11. Кулаев И.С. Неорганические полифосфаты и их роль на разных этапах клеточной эволюции, Соросовский образовательный журнал, №2, 1996.

Формула изобретения

Способ подготовки шихты для получения биокерамики, включающий дозирование исходных компонентов и их помол в планетарной мельнице, отличающийся тем, что в качестве исходных компонентов используют гидроксиапатит и дигидрофосфат натрия при массовом соотношении гидроксиапатит/дигидрофосфат натрия в интервале 20/80-85/15.