RZECZPOSPOLITA POLSKA

Urząd Patentowy Rzeczypospolitej Polskiej

(12) **OPIS PATENTOWY** (19) **PL** (11) **195132**

(13) **B1**

(21) Numer zgłoszenia: **339981**

(22) Data zgłoszenia: **28.04.2000**

(51) Int.Cl.
C04B 35/645 (2006.01)
A61L 27/10 (2006.01)

(54) **Sposób wytwarzania biomateriałów ceramicznych o podwyższonej bioaktywności**

(43) Zgłoszenie ogłoszono:
05.11.2001 BUP 23/01

(45) O udzieleniu patentu ogłoszono:
31.08.2007 WUP 08/07

(73) Uprawniony z patentu:
Akademia Górniczo-Hutnicza im. Stanisława Staszica,Kraków,PL

(72) Twórca(y) wynalazku:
Maria Łączka,Kraków,PL
Katarzyna Cholewa-Kowalska,Kraków,PL
Dariusz Kata,Kraków,PL
Jan Sidor,Kraków,PL

(74) Pełnomocnik:
Kopta Barbara, Akademia Górniczo-Hutnicza, im. Stanisława Staszica

(57) 1. Sposób wytwarzania biomateriałów ceramicznych o podwyższonej bioaktywności, wykorzystujący metodę zol-żel, przy zastosowaniu organicznych związków krzemu, organicznych i nieorganicznych związków fosforu, organicznych i nieorganicznych związków wapnia, tworzących roztwór wyjściowy poddawany żelowaniu, **znamienny tym**, że otrzymane żele o zawartości poniżej 40% mol CaO suszy się w warunkach otoczenia przez 20-40 dni, a następnie w temperaturze 40°-50°C, przez 5-7 dni, po czym wygrzewa się je do temperatury 700°C przetrzymując w tej temperaturze przez 20 godzin, żele po obróbce termicznej rozdrabnia się do uzyskania jako przeważającej frakcji, ziaren o średnicy 4 μm, z powstałych proszków wytwarza się biomateriały w postaci granul lub litych implantów.

4. Sposób wytwarzania biomateriałów ceramicznych o podwyższonej bioaktywności, wykorzystujący metodę zol-żel, przy zastosowaniu organicznych związków krzemu, organicznych i nieorganicznych związków fosforu, organicznych i nieorganicznych związków wapnia, tworzących roztwór wyjściowy poddawany żelowaniu, **znamienny tym**, że powstałe żele o zawartości powyżej 40% mol CaO suszy się w temperaturze pokojowej przez 20-40 dni, a następnie w temperaturze 40°-50°C przez 5-7 dni, po czym poddaje się je wielostopniowej obróbce termicznej, wygrzewając do temperatury 200°C, a następnie 400°, 600° i 800°C, przetrzymując w każdej z tych temperatur przez 1 godzinę, po obróbce termicznej żele rozdrabnia się do momentu uzyskania ziaren o średnicy 4 μm, a z powstałych w ten sposób proszków wytwarza się biomateriały w postaci granul lub litych implantów.

PL 195132 B1

Opis wynalazku

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania biomateriałów ceramicznych o podwyższonej bioaktywności, znajdujących zastosowanie w medycynie i stomatologii jako substytuty tkanki kostnej lub jako materiały przyspieszające jej regenerację.

Dotychczasowy sposób wytwarzania materiałów bioaktywnych w postaci bioszkieł i ceramiki apatytowo-wollastonitowej polega na stopieniu mieszanki odpowiednich surowców chemicznych i mineralnych w temperaturze około 1500°C. Ze stopionej masy szklanej odlewane są kształtki albo stopione szkło jest wstępnie rozdrabniane metodą szoków termicznych, a następnie rozdrabniane w odpowiednich urządzeniach celem uzyskania spiekalnych proszków. Z proszków tych formuje się kształtki, które poddaje się procesowi spiekania, a następnie poddaje obróbce termicznej w celu wywołania krystalizacji żądanych faz.

Znany z opisu patentowego USA nr 5 874 101 sposób wytwarzania bioaktywnych kompozycji metodą zol-żel z wykorzystaniem organicznych związków krzemu takich jak $Si(OC_2H_5)_4$ lub $Si(OCH_3)_4$, organicznych lub nieorganicznych związków fosforu, jak $OP(OC_2H_5)_3$ lub H_3PO_4, organicznych lub nieorganicznych związków wapnia takich jak $Ca(OC_2H_4OCH_3)_2$, lub $Ca(CH_3COO)_2 \cdot H_2O$ lub $Ca(NO_3)_2 \cdot 4H_2O$ polega na tym, że końcowy roztwór, umieszczony w pojemniku suszono w temperaturze 60°C przez 54 h, następnie poddawano suszeniu w specjalnej komorze z dodatkiem wody. Suszenie prowadzono w warunkach bliskich granicy dwóch faz zgodnie z diagramem fazowym w danych warunkach. Całkowity czas suszenia wynosił 72 godziny. W pierwszych 60 godzinach żele wygrzewano w temperaturach 60°, 90° i 130°C i dzięki wprowadzeniu wody wilgotność wzrastała do około 98%. W ostatnich 12 h wilgotność zmniejszała się od 98% do wilgotności otoczenia poprzez odparowanie wody na zewnątrz.

Tak wysuszone żele poddawano wygrzewaniu w kwarcowym tyglu. Spękane żele po obróbce termicznej mielono, otrzymując frytę, którą rozdzielano wg wielkości ziaren.

W przypadku otrzymywania monolitów, roztwór końcowy, umieszcza się w zamkniętym pojemniku z dodatkiem wody i przetrzymuje w temperaturze otoczenia przez 1-7 dni w celu zżelowania. Następnie suszy się w temperaturze 60°C przez 54 h. W dalszym etapie suszy się w warunkach bliskich granicy dwóch faz zgodnie z diagramem fazowym w danych warunkach, w specjalnej komorze z dodatkiem wody. Tak wysuszone żele wygrzewano w kwarcowym tyglu.

Celem wynalazku jest otrzymanie nowej generacji ceramicznych materiałów bioaktywnych wykazujących wyższą bioaktywność w porównaniu z materiałami tradycyjnymi.

Istota wynalazku polega na syntezie chemicznej metodą zol-żel proszków żelowych. Roztwór wyjściowy sporządza się z organicznych związków krzemu takich jak $Si(OC_2H_5)_4$ lub $Si(OCH_3)_4$, organicznych lub nieorganicznych związków fosforu, jak $OP(OC_2H_5)_3$ lub H_3PO_4, organicznych lub nieorganicznych związków wapnia takich jak $Ca(OC_2H_4OCH_3)_2$, lub $Ca(CH_3COO)_2 \cdot H_2O$ lub $Ca(NO_3)_2 \cdot 4H_2O$, dodając alkohol etylowy w charakterze rozpuszczalnika, ewentualnie wodę destylowaną oraz katalizator i dodatki modyfikujące.

Roztwór wyjściowy pozostawia się w warunkach otoczenia celem zżelowania. Otrzymane żele suszy się w temperaturze pokojowej przez 20-40 dni, a następnie w temperaturze 40°-50°C przez 5-7 dni. Wysuszone żele poddawane są w zależności od koncentracji tlenku wapnia jedno- lub wielostopniowej obróbce termicznej. Jednostopniowa obróbka prowadzona jest w przypadku żeli o zawartości poniżej 40% mol CaO i polega na wygrzewaniu żeli z szybkością 10 deg/min do temperatury 700°C i przetrzymywaniu w tej temperaturze przez 20 godzin. Powstałe żele są materiałami amorficznymi.

Wielostopniowej obróbce termicznej poddaje się natomiast, żele o zawartości CaO powyżej 40% mol. W tym wypadku wygrzewa się żele z szybkością 10 deg/min do temperatury 200, a następnie 400, 600 i 800°C i przetrzymuje w tych temperaturach przez okres 1 godziny. Otrzymane żele są materiałami szkło-krystalicznymi z hydroksyapatytem jako fazą krystaliczną.

Po obróbce termicznej żele rozdrabnia się do momentu uzyskania ziaren o średnicy 4 μm jako frakcji przeważającej. Z powstałych w ten sposób proszków wytwarza biomateriały w postaci granul lub litych kształtek, przy czym granule formuje się z proszków poprzez wymieszanie ich z zolem otrzymanym z roztworu wyjściowego o takim samym składzie chemicznym, a następnie prasuje przy użyciu formy z otworami 100-800 μm suszy w temperaturze 60°C, po czym granule wygrzewa się do temperatury 700°C i przetrzymuje się w tej temperaturze 20 godzin. Natomiast lite implanty, wytwarza się spiekając pod ciśnieniem 20-25 MPa proszek żelowy, umieszczony w odpowiedniej formie, przy czym temperatura spiekania waha się w zakresie 800-900°C.

Sposób według wynalazku umożliwia otrzymanie nowej generacji ceramicznych materiałów bioaktywnych, charakteryzujących się wyższą, w porównaniu z materiałami tradycyjnymi, bioaktywnością, a tym samym stanowiących bardziej atrakcyjny materiał dla zastosowań medycznych, szczególnie w tych przypadkach gdy chodzi o szybką regenerację ubytków kostnych.

Wytworzone sposobem według wynalazku biomateriały szkliste i szkło - ceramiczne w symulowanym środowisku biologicznym pokrywają się powierzchniową warstwą hydroksyapatytu już po upływie 24 godzin, podczas gdy materiały o tym samym składzie chemicznym, otrzymane tradycyjną metodą topienia, powierzchniowa krystalizacja hydroksyapatytu zachodzi dopiero po upływie 7 dni. Materiały pochodzenia żelowego cechuje dobra biozgodność, potwierdzona na liniach komórkowych makrofagów, fibroplastów i osteoblastów w warunkach *in vitro*. Samoistne łączenie się biomateriałów z tkanką kostną poprzez powierzchniową warstwę hydroksyapatytu zostało wykazane badaniami *in vivo* na zwierzętach doświadczalnych. Badania *in vivo* na zwierzętach wykazały również silne, stymulujące działanie otrzymanych materiałów w stosunku do komórek kostnych w żywym organizmie, prowadzące do szybkiej regeneracji tkanki kostnej.

P r z y k ł a d 1:

Sporządza się roztwór z 30 ml $Si(OC_2H_5)_4$ i 34 ml CaH_5OH mieszając składniki przez 15 minut, po czym dodaje się 3 ml 0,1 n HCl i dalej miesza przez 15 minut. Po tym czasie do roztworu dodaje się kroplami 2,5 ml $OP(OC_2H_5)_3$ i miesza 45 minut. Następnie 6,5 g $Ca(NO_3)_2 \cdot H_2O$ rozpuszcza się w mieszaninie wody i alkoholu etylowego i dodaje do uprzednio przygotowanego roztworu wyjściowego, mieszając przez 1 godzinę. Tak otrzymany roztwór końcowy pozostawia się w warunkach otoczenia do zżelowania. Otrzymany żel suszy się w warunkach otoczenia przez 30 dni, a następnie w temperaturze 50°C przez 7 dni. Wysuszony żel wygrzewa się w piecu elektrycznym do temperatury 700°C z szybkością 10 deg/min i przetrzymuje w tej temperaturze przez 20 godzin. Żel będący po takiej obróbce termicznej tworzywem amorficznym, o zawartości około 16% mol CaO miele się następnie w obrotowym młynie kulowym, używając mielników wykonanych z ZrO_2. Mielenie prowadzi się aż do uzyskania, jako frakcji dominującej, ziaren o średnicy 4 μm. Otrzymane w ten sposób proszki miesza się z zolem wyjściowym, a mieszaninę prasuje się przy użyciu formy z otworami o średnicy 800 i 100 μm. Uformowane granule suszy się w temperaturze 60°C, a następnie wygrzewa się do temperatury 700°C z szybkością 10 deg/min i przetrzymuje w tej temperaturze przez 20 godzin. Uzyskany biomateriał w postaci granul znajduje zastosowanie np. jako wypełnienie ubytków kostnych w celu przyspieszenia regeneracji tkanki kostnej.

P r z y k ł a d 2

Sporządza się roztwór z 30 ml $Si(OC_2H_5)_4$ i 34 ml C_2H_5OH mieszając składniki przez 15 minut, po czym dodaje się 4,5 ml 0,1 n HCl i dalej miesza przez 15 minut. Po tym czasie do roztworu dodaje się kroplami 6,92 ml $OP(OC_2H_5)_3$ i miesza kolejne 45 minut. Następnie 43,2 g $Ca(NO_3)_2 \cdot H_2O$ rozpuszcza się w mieszaninie wody i alkoholu etylowego i dodaje do roztworu wyjściowego, mieszając przez 1 godzinę. Tak otrzymany roztwór pozostawia się w warunkach otoczenia do zżelowania. Żel suszy się w warunkach, otoczenia przez 30 dni, a następnie w temperaturze 50°C przez 7 dni. Wysuszony żel ogrzewa się kolejno do temperatur 200, 400, 600, 800°C z szybkością 10 deg/min, przetrzymując w każdej z tych temperatur przez 1 godzinę. W trakcie obróbki termicznej uzyskuje się materiał szkło-krystaliczny, o zawartości około 50% mol CaO, w którym fazą krystaliczną jest hydroksyapatyt. Po obróbce termicznej materiał miele się w wibracyjnym młynie kulowym o niskiej częstotliwości drgań i kołowej trajektorii drgań, używając mielników wykonanych z ZrO_2 do uzyskania, jako frakcji dominującej, ziaren wielkości 4 μm. Otrzymany proszek umieszcza się w odpowiedniej formie i prasuje na gorąco w temperaturze 800°C przy ciśnieniu 25 MPa przez 30 minut.

Uzyskany biomateriał to gęsty spiek (o gęstości 2,83 g/cm^3 co stanowi 96,6% gęstości teoretycznej) jest tworzywem szkło-krystalicznym z hydroksyapatytem i α-wollastonitem jako fazami krystalicznymi.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania biomateriałów ceramicznych o podwyższonej bioaktywności, wykorzystujący metodę zol-żel, przy zastosowaniu organicznych związków krzemu, organicznych i nieorganicznych związków fosforu, organicznych i nieorganicznych związków wapnia, tworzących roztwór wyjściowy poddawany żelowaniu, **znamienny tym**, że otrzymane żele o zawartości poniżej 40% mol

CaO suszy się w warunkach otoczenia przez 20-40 dni, a następnie w temperaturze 40°-50°C, przez 5-7 dni, po czym wygrzewa się je do temperatury 700°C przetrzymując w tej temperaturze przez 20 godzin, żele po obróbce termicznej rozdrabnia się do uzyskania jako przeważającej frakcji, ziaren o średnicy 4 μm, z powstałych proszków wytwarza się biomateriały w postaci granul lub litych implantów.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że granule formuje się z proszków poprzez wymieszanie ich z zolem otrzymanym z roztworu wyjściowego, a następnie prasuje przy użyciu formy z otworami 100-800 μm, suszy w temperaturze 60°C, po czym granule wygrzewa się do temperatury 700°C i przetrzymuje się w tej temperaturze 20 godzin.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że lite implanty, wytwarza się spiekając pod ciśnieniem 20-25 MPa proszek żelowy, umieszczony w odpowiedniej formie, przy czym temperatura spiekania waha się w zakresie 800-900°C.

4. Sposób wytwarzania biomateriałów ceramicznych o podwyższonej bioaktywności, wykorzystujący metodę zol-żel, przy zastosowaniu organicznych związków krzemu, organicznych i nieorganicznych związków fosforu, organicznych i nieorganicznych związków wapnia, tworzących roztwór wyjściowy poddawany żelowaniu, **znamienny tym**, że powstałe żele o zawartości powyżej 40% mol CaO suszy się w temperaturze pokojowej przez 20-40 dni, a następnie w temperaturze 40°-50°C przez 5 - 7 dni, po czym poddaje się je wielostopniowej obróbce termicznej, wygrzewając do temperatury 200°C, a następnie 400°, 600° i 800°C, przetrzymując w każdej z tych temperatur przez 1 godzinę, po obróbce termicznej żele rozdrabnia się do momentu uzyskania ziaren o średnicy 4 μm, a z powstałych w ten sposób proszków wytwarza się biomateriały w postaci granul lub litych implantów.

5. Sposób według zastrz. 4, że granule formuje się z proszków poprzez wymieszanie ich z zolem otrzymanym z roztworu wyjściowego, a następnie prasuje przy użyciu formy z otworami 100-800 μm, suszy w temperaturze 60°C, po czym granule wygrzewa się do temperatury 700°C i przetrzymuje się je w tej temperaturze 20 godzin.

6. Sposób według zastrz. 4, **znamienny tym**, że lite implanty, wytwarza się spiekając pod ciśnieniem 20-25 MPa proszek żelowy, umieszczony w odpowiedniej formie, przy czym temperatura spiekania waha się w zakresie 800-900°C.

Departament Wydawnictw UP RP
Nakład 50 egz. Cena 2,00 zł.