

RZECZPOSPOLITA
POLSKA



Urząd Patentowy
Rzeczypospolitej Polskiej

(12) **OPIS PATENTOWY** (19) **PL** (11) **210026**

(13) **B1**

(21) Numer zgłoszenia: **387530**

(51) Int.Cl.

A61L 27/12 (2006.01)

A61L 27/56 (2006.01)

C01B 25/32 (2006.01)

(22) Data zgłoszenia: **17.03.2009**

(54) **Sposób wytwarzania wysokoporowatego, fosforanowo-wapniowego
bioaktywnego tworzywa implantacyjnego**

(43) Zgłoszenie ogłoszono:
27.09.2010 BUP 20/10

(45) O udzieleniu patentu ogłoszono:
30.11.2011 WUP 11/11

(73) Uprawniony z patentu:

**AKADEMIA GÓRNICZO-HUTNICZA
IM. STANISŁAWA STASZICA, Kraków, PL**

(72) Twórca(y) wynalazku:

**ZOFIA PASZKIEWICZ, Kraków, PL
ANNA ŚLÓSZARCZYK, Michałowice, PL
ANETA ZIMA, Kraków, PL**

(74) Pełnomocnik:

rzec. pat. Barbara Kopta

PL 210026 B1

Opis wynalazku

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania fosforanowo-wapniowego bioaktywnego tworzywa implantacyjnego, znajdującego zastosowanie do wypełnień ubytków kostnych, wytwarzania nośników leków.

Z polskiego opisu patentowego nr 154957 znany jest sposób otrzymywania ceramicznego tworzywa implantacyjnego, który pozwala na uzyskanie czystego, reaktywnego i porowatego proszku hydroksyapatytowego, z którego formuje się kształtki przeznaczone do implantacji.

Z polskiego opisu patentowego nr 190486 znany jest sposób wytwarzania wysokoreaktywnych proszków fosforanów wapnia, który polega na tym, że wytrąca się jednostopniowo osady fosforanów wapnia, dodając powoli do zawiesiny Ca(OH)_2 roztwór H_3PO_4 , przy czym ilość wyjściowych reagentów jest taka, aby stosunek molowy $\text{CaO:P}_2\text{O}_5$ wynosił 1,5:1,66, pH środowiska reakcyjnego utrzymuje się w granicach 5-11, temperaturę w granicach 18-19°C. Równocześnie intensywnie miesza się zawiesinę reakcyjną. Fosforany wapnia wytrącają się w postaci galaretowatych, amorficznych osadów, w których stosunek molowy Ca/P wynosi 1,50-1,66. Osady te poddaje się następnie procesowi dojrzewania przez kilkadziesiąt godzin, w następstwie czego ulegają przemianom w niestechiometryczny hydroksyapatyt, w którego strukturze obecne są jony HPO_4^{2-} . Po odfiltrowaniu, wysuszeniu, rozdrobieniu, praży się je w temperaturze 700-900°C, uzyskując wysokoreaktywne proszki, będące mieszaniną HAp i TCP lub monofazowy proszek TCP.

Z polskiego opisu patentowego nr 168078 znany jest sposób wytwarzania hydroksyapatytowych granul, który polega na sporządzeniu masy z kalcynowanego proszku hydroksyapatytowego o uziarnieniu poniżej 60 μm w ilości 40-70% wagowych oraz wody destylowanej, zgranulowaniu jej, suszeniu granulatu do 100°C z prędkością 5°C/godzinę, a następnie wypaleniu w temperaturze 1250°C w ciągu 2 godzin.

Z opisu patentowego US 4629464 znane jest tworzywo hydroksyapatytowe w postaci granul, stosowane jako substytut kości, które otrzymuje się poprzez zmieszanie proszku hydroksyapatytowego o uziarnieniu 0,5 μm z proszkiem celulozowym i alkoholem poliwinylowym, po czym mieszaninę granuluje się i spieka w temperaturze około 1350°C.

Z rosyjskiego opisu patentowego RU 2299869 znany jest sposób wytwarzania ceramicznych, porowatych granul bazujących na hydroksyapatycie, znajdujących zastosowanie w urazach kości, ortopedii, chirurgii stomatologicznej. Polega on na tym, że z uprzednio zsyntezowanego proszku fosforanu wapniowego, w którym stosunek Ca/P wynosi 1,5-1,67 i 10% roztworu żelatyny, sporządza się zawiesinę w proporcji 0,5-3 ml roztworu i 1 g proszku w temperaturze 10-39°C po czym zawiesinę dysperguje się w naturalnym oleju roślinnym, miesza się w mieszadło obrotowym. Pod wpływem napięcia powierzchniowego tworzą się sferyczne granule, które przemywa się, suszy, a następnie wypala się w temperaturze 900-1250°C, otrzymując produkt o kontrolowanej wielkości ziaren i porowatości otwartej 20 do 80%.

Z opisu patentowego RU 2303580 znana jest metoda otrzymywania porowatych sferycznych granul hydroksyapatytowych o średnicy 400-600 μm z dwumodalnym rozkładem porów (pory o średnicy: poniżej 10 μm oraz o średnicy powyżej 100 μm). Formowanie granul prowadzi się poprzez zaprasowywanie pod ciśnieniem 10-100 MPa proszku hydroksyapatytowego z żelatyną, a następnie wypaleniu półproduktów w temperaturze 900-1250°C, przetrzymując w temperaturze maksymalnej przez 30-300 minut.

Ze zgłoszenia US 2007183955 znany jest również sposób otrzymywania granul fosforanowo-wapniowych polegający na utrzymywaniu pH zawiesiny bruszytu o określonym rozkładzie wielkości cząstek w roztworze wyjściowym na poziomie nie niższym niż 7,0, przez wystarczający okres czasu potrzebny do transformacji bruszytu w hydroksyapatyt.

Z opisu europejskiego patentu EP 1380313 znany jest sposób sporządzania porowatych cząstek lub granul α lub β fosforanu trójwapniowego, bruszytu, pirofosforanu wapnia, hydroksyapatytu lub ich mieszaniny, który polega na tym, że miesza się proszek samowiążącego cementu fosforanu wapnia z proszkiem żelatyny w stosunku 3:0,25 do 1 dodaje roztwór Na_2HPO_4 i wytwarza pastę, którą natychmiast umieszcza się w strzykawce i wyciska kawałki po kilku minutach. Kawałki te umieszcza się w wodzie destylowanej o temperaturze 37°C na kilka dni, aby rozpuścić żelatynę i umożliwić utworzenie się wzajemnie łączących się porów, po czym prowadzi się obróbkę termiczną w celu wypalenia składników organicznych, chłodzi do temperatury pokojowej, a następnie rozdrabnia przekalcynowane, spieczone kawałki, przesiewa celem uzyskania porowatych granul.

Znanymi sposobami nie można otrzymać tworzyw mikroporowatych o jednorodnym rozkładzie porów rzędu setnych i dziesiątych części mikrometra, w związku z czym tworzywa te mają ograniczone zastosowanie.

Sposób wytwarzania fosforanowo-wapniowego tworzywa implantacyjnego według wynalazku polega na tym, że zawiesinę żelowatego amorficznego fosforanu wapnia uprzednio zsyntezowanego metodą moką, o określonym stosunku molowym Ca/P w zakresie 1,45-1,75, z ewentualnym dodatkiem jonowych modyfikatorów, korzystnie w postaci CO_3^{-2} , Mg^{+2} , Mn^{+2} poddaje się procesowi dojrzewania i sedymentacji, po czym dekantuje i zagęszcza do osadu o wilgotności 75-82%. Tak otrzymany placek filtracyjny suszy się do stałej masy w temperaturze 70-100°C, po czym poddaje się go obróbce mechanicznej, a otrzymany półprodukt wypala się w temperaturze 400-1000°C w czasie 1 do 5 godzin, uzyskując biogodne, mikroporowate charakteryzujące się porowatością otwartą od 50 do 70% z jednomodalnym rozkładem porów w zakresie od 0,05 do 0,5 μm , jedno lub dwufazowe tworzywo w postaci granul lub kształtek, przy czym w celu uzyskania granul, placek filtracyjny po wysuszeniu, rozdrabnia się i uzyskane granule rozdziela za pomocą sit na frakcje ziarnowe mieszczące się w przedziale 0,1-2 mm, po czym wypala, natomiast w celu uzyskania kształtki implantacyjnej placek po wysuszeniu formuje się odpowiednio, nadając mu żądany kształt, po czym wypala.

Sposobem według wynalazku uzyskuje się mikroporowate tworzywo hydroksyapatytowe, hydroksyapatytowe modyfikowane, hydroksyapatytowo-whitlockitowe, lub whitlockitowe charakteryzujące się porowatością otwartą od 50 do 70% z jednomodalnym rozkładem porów w zakresie od 0,05 do 0,5 μm . To właśnie taki rozkład i wielkość porów pozwala na to, że tworzywo może być stosowane jako samodzielny materiał implantacyjny w substytucji kości, jako nośnik leków, a także jako składnik kompozytowych, preparatów implantacyjnych. Tworzywo otrzymane sposobem wg wynalazku wykazuje dużą zdolność do wchłaniania wilgoci, co stanowi szczególną zaletę w zastosowaniach medycznych.

Przykład 1

Zawiesinę uprzednio zsyntezowanego znanym sposobem (np. zgodnie z metodą przedstawioną w polskim opisie patentowym nr 154957) fosforanu wapnia o stosunku molowym Ca/P = 1,67 poddaje się procesowi dojrzewania i sedymentacji w ciągu dwóch dni w temperaturze pokojowej, po czym dekantuje i zagęszcza przez odwirowanie do otrzymania osadu o wilgotności około 80%. Otrzymany placek filtracyjny suszy się do stałej masy w temperaturze 90°C i rozdrabnia w młynku do uzyskania ziaren poniżej 0,6 mm. Za pomocą sit wydziela się frakcję 0,3 do 0,5 mm, którą poddaje się obróbce termicznej w temperaturze 800°C w czasie 4 godzin. Tak uzyskane hydroksyapatytowe granule (HAP) o wielkości 0,3-0,5 mm przemywa się wodą destylowaną w celu usunięcia frakcji pylistej, po czym suszy w temperaturze 100°C do stałej masy. Granule charakteryzują się porowatością otwartą P_c - 68%, średnią wielkością porów 0,1 μm oraz dużą zdolnością wchłaniania wilgoci (płynów ustrojowych, leków w postaci roztworów).

Przykład 2

Zawiesinę amorficznego fosforanu wapnia, uzyskaną z syntezy przeprowadzonej sposobem znanym z opisu patentowego 190486 w warunkach gdy stosunek molowy Ca/P wyjściowych reagentów wynosi 1,6 poddaje się procesowi dojrzewania i sedymentacji, a następnie zagęszcza w wirówce do zwartego osadu o wilgotności 78%, a po wyjęciu z pojemnika wirówki suszy się w temperaturze 90°C do stałej masy. Z wysuszonego placka wycina się kształtki o żądanej formie, w celu uzyskania implantów, które następnie wypala się w temperaturze 900°C w czasie 2 godzin. Uzyskane kształtki implantacyjne z dwufazowego tworzywa hydroksyapatytowo-whitlockitowego (HAP-TCP) przemywa się alkoholem etylowym, w celu usunięcia frakcji pylistej, a następnie suszy w temperaturze 100°C do stałej masy. Tworzywo wykazuje porowatość otwartą P_c - 63% i średni rozmiar porów 0,2 μm .

Przykład 3

Zawiesinę amorficznego fosforanu wapnia, uzyskaną z syntezy przeprowadzonej metodą moką w obecności jonów CO_3^{-2} , przy stosunku molowym Ca/P = 1,70 wyjściowych reagentów, poddaje się procesowi dojrzewania, sedymentacji i dekantacji, a następnie zagęszcza w wirówce do osadu o wilgotności 82%. Otrzymany placek suszy się w temperaturze 80°C do stałej masy i rozdrabnia w młynku do uzyskania ziaren poniżej 1,2 mm. Za pomocą sit wydziela się frakcję 0,4-1,0 mm, którą poddaje się obróbce termicznej w temperaturze 600°C przez 1 godzinę. Tak uzyskane nieregularne granule na bazie hydroksyapatytu węglanowego (CHAp) o wielkości 0,4-1,0 mm przemywa się wodą destylowaną, po czym suszy w temperaturze 100°C do stałej masy. Tworzywo wykazuje porowatość otwartą P_c - 63%, a średni rozmiar porów wynosi 0,15 μm .

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania wysokoporowatego, fosforanowo-wapniowego bioaktywnego tworzywa implantacyjnego, w oparciu o syntezę fosforanów wapniowych metodą moką, **znamienny tym**, że zawiesinę żelowatego amorficznego fosforanu wapnia uprzednio zsyntezowanego metodą moką o określonym stosunku molowym Ca/P w zakresie 1,45-1,75 z ewentualnym dodatkiem jonowych modyfikatorów, korzystnie w postaci CO_3^{-2} , Mg^{+2} , Mn^{+2} , poddaje się procesowi dojrzewania i sedymentacji, po czym dekantuje i zagęszcza do osadu o wilgotności 75-82%, tak otrzymany placek filtracyjny suszy się do stałej masy w temperaturze 70-100°C, a następnie placek filtracyjny po wysuszeniu, rozdrabnia się i uzyskane granule rozdziela za pomocą sit na frakcje ziarnowe mieszczące się w przedziale 0,1-2 mm, a otrzymany półprodukt wypala się w temperaturze 400-1000°C w czasie 1 do 5 godzin, uzyskując mikroporowate jedno lub dwufazowe tworzywo z jednomodalnym rozkładem porów w zakresie od 0,05 do 0,5 μm .

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że dla uzyskania kształtki implantacyjnej placek po wysuszeniu formuje się odpowiednio, nadając mu żądany kształt, po czym wypala.