



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **95075** (13) **U**
(51) МПК (2014.01)
A61L 27/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

<p>(21) Номер заявки: u 2014 07019</p> <p>(22) Дата подання заявки: 23.06.2014</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 10.12.2014</p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.12.2014, Бюл.№ 23</p>	<p>(72) Винахідник(и): Суходуб Леонід Федорович (UA), Яновська Ганна Олександрівна (UA), Суходуб Людмила Борисівна (UA)</p> <p>(73) Власник(и): СУМСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, вул. Римського-Корсакова, 2, м. Суми, 40007 (UA)</p>
--	--

(54) БІОКОМПОЗИТНЕ ПОКРИТТЯ НА МЕТАЛЕВОМУ ІМПЛАНТАТІ

(57) Реферат:

Біокомпозитне покриття на металевому імплантаті, отримане термічною депозицією містить неорганічну речовину - кальційфосфатний компонент, природний полімер хітозан або альгінат. Кальційфосфатний компонент представлений у вигляді гідроксіапатиту або карбонатапатиту, або октакальцію фосфату, або брушиту або їх композицій.

UA 95075 U

Корисна модель належить до галузі медицини, а саме до ортопедії та стоматології і може бути використана з метою модифікації поверхні металевих імплантатів для підвищення ступеня їх інтеграції в нативні кісткові тканини.

5 Вирішальним фактором в остеointegraції біоінертних металевих імплантатів є стан їх поверхні, яка граничить з кістковою тканиною пацієнта. Біоактивні покриття з розвинутою пористою поверхнею, функціоналізованою біомолекулами та лікарськими засобами, повинні сприяти активному проростанню нової кісткової тканини в пори імплантату. Велику групу матеріалів для лікування та заміщення кісткової тканини складають фосфати кальцію і, насамперед, гідроксіапатит (ГА) $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$, який є основним неорганічним компонентом біогенної кісткової тканини [1, 2].

10 Основною органічною складовою кістки є колаген, який в біотехнології часто замінюють природними та синтетичними речовинами. Особлива увага приділяється гідрофільним полімерам, які мають у структурі гідроксильні функціональні групи, як полівініловий та поліаліловий спирти, полісахариди. Серед полісахаридів найчастіше використовують заміщені целюлози, декстрини, крахмали, глікозаміноглікани, хітозан, альгірати.

15 Існує багато способів та матеріалів для модифікації поверхні імплантатів. Так відома іоннозшита плівка на основі альгірату та спосіб її нанесення на поверхню імплантату або травмовану поверхню [3]. Захисна плівка блокує адгезію фібробластів між шарами здорової та травмованої тканин, попереджує міграцію імплантату, характеризується контрольованою резорбцією протягом 2 тижнів та механічною міцністю, достатньою для її неодноразового переміщення до досягнення необхідного положення. Плівка "зшивається" та фіксується до

20 поверхні розпиленням фізіологічного сольового розчину, який включає 2 мас. % розчин лактату кальцію. Недоліком даного методу є формування захисного покриття *in situ*, що збільшує час проведення операції, та велика швидкість його резорбції.

25 Відоме плівкове покриття на основі хітозану та спосіб його отримання [4], за яким утворюють формовочний розчин хітозану в оцтовій або молочній кислоті, в який додатково вводять вітамін В1. Після нанесення формовочного розчину на субстрат, його витримують до утворення плівкової структури. Однак, відсутність кальційфосфатної складової змушує область використання такого покриття.

30 Відоме гідроксіапатитне покриття на імплантаті та ендопротезі з титану та його сплавів, отримане методом термодепозиції [5], яке є найбільш близьким аналогом до запропонованої нами корисної моделі. Найближчий аналог описує також спосіб отримання кристалічного гідроксіапатитного покриття з водного розчину сполук кальцію та фосфору при пропусканні електричного струму силою 8-10 А через титановий субстрат, поміщений в цей розчин. При значенні $\text{pH}=6,15\div 6,3$ та температурі $37\div 40^\circ\text{C}$ на поверхні субстрату формується плівка кристалічного гідроксіапатиту, яка в подальшому не потребує технологічної обробки.

35 Недоліком даного покриття є відсутність у його складі органічної компоненти, яка б наближувала покриття до кісткової структури, а низькотемпературний режим ($37\text{-}40^\circ\text{C}$) забезпечує порівняно малу товщину та низьку пористість утворюваних покриттів. Таким чином, заявлений матеріал та спосіб його отримання мають ряд недоліків, які зменшують ефективність застосування даного матеріалу.

40 В основу корисної моделі поставлено задачу удосконалення покриття на металевому імплантаті, отриманого методом термічної депозиції, шляхом доповнення його органічною складовою (хітозан, альгірат), що дозволяє отримати біокомпозитне, біосумісне з нативним оточенням покриття, яке має високо розвинену пористу поверхню, здатну стимулювати ріст нової кісткової тканини, високий ступінь адгезії до поверхні імплантату, має протизапальні властивості, не спричинює побічних ефектів, крім того, зменшує ризик виникнення післяопераційних ускладнень, оскільки операції або травми часто викликають проблеми утворення шару фібринозної тканини між контактуючими поверхнями, утворення спайок, які спричиняють біль та обмеження в русі.

45 Поставлена задача вирішується тим, що біокомпозитне покриття на металевому імплантаті, отримане термічною депозицією, що містить кальційфосфатний компонент, згідно з корисною моделлю, додатково містить органічний компонент - природний полімер хітозан з молекулярною масою від 39 до 500 кДа або альгірат, а кальційфосфатний компонент представлений у вигляді гідроксіапатиту або карбонатапатиту, або октакальцію фосфату, або брушиту, або їх композицій.

50 Крім того, співвідношення Ca/P складає ат. % $1,6\div 2,0$, ступінь адгезії покриття до імплантату складає $6000\div 20000\text{ кг/см}^2$, а товщина покриття $-5\div 10\text{ мкм}$.

55 Використання хітозану як полімерної складової обумовлене його біосумісністю та здатністю до біодеградації [6], також загальновідомі його протимікробні властивості [7]. Альгірат є гідрофільним поліаніоном, який може іммобілізувати в свою структуру протимікробні засоби,

60

антибіотики, наночастинки металів з протимікробною активністю, молекули нуклеїнових кислот, остеоутворюючі клітини, білки. Додавання хітозану та альгінату до складу покриттів збільшує ступінь адгезії покриттів до імплантату в 2-4 рази.

5 Втління вказаних ознак, в тому числі відмінних, дозволяє отримати на металевому імплантаті біокомпозитне покриття, яке має пористу високорозвинену поверхню, характеризується достатнім ступенем адгезії до матеріалу імплантату, має протимікробну активність у випадку включення хітозану та є потенціальним носієм лікарських засобів, білків, остеоутворюючих клітин у випадку включення альгінату до його складу.

Вищесказане демонструється наступними прикладами виконання:

10 Приклад 1.

Біокомпозитне покриття з вмістом гідроксіапатиту та хітозану на металевому імплантаті отримують наступним чином:

15 1. 1 г хітозану з молекулярною масою 200кДа та ступенем деацетилювання 87 % розчиняли в 1000 мл 1 мас. % розчину оцтової кислоти (CH_3COOH) в шейкері (200 грм) при температурі 37 °С протягом 3 годин;

20 2. Для приготування робочого розчину для нанесення гідроксіапатхітозанового покриття готували водний розчин CaCl_2 з концентрацією 10 ммоль/л та водний розчин $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ з концентрацією 6 ммоль/л; по 100 мл кожного з цих розчинів змішували та додавали 5 мл розчину хітозану, отриманого на стадії 1 для досягнення кінцевої концентрації останнього у робочому розчині 0,025 г/л;

3. Регулювання рН до значення 6,5 розчину, отриманого на стадії 2, здійснювали додаванням, водного розчину NaOH з концентрацією 2 моль/л.

25 4. Для отримання біокомпозитного покриття методом термодепозиції у розчин для синтезу об'ємом 200 мл, отриманий на стадії 3, занурювали очищений металевий імплантат, прикріплений до мідних електродів; пропусканням змінного струму через імплантат, його нагрівали до температури 100 ± 105 °С, яку контролювали мідьконстантановою термопарою. Для підвищення точності вимірювань температури використовували контрольну ємність з дистильованою водою, в якій термопара щільно прикріплена до імплантату. Час утворення покриття склав 2 години.

30 5. Отримане на стадії 4 покриття багаторазово промивали дистильованою водою та висушували в термошафі при температурі 37 °С.

Покриття має наступні характеристики: Співвідношення Ca/P (ат %)=1,67; Ca/P (ваг. %)=2,26; ступінь адгезії 20000 $\text{кг}/\text{м}^2$; товщина покриття 10 мкм.

Приклад 2.

35 Біокомпозитне покриття з вмістом гідроксіапатиту та альгінату на металевому імплантаті отримують наступним чином:

1. 1 г натрію альгінату розчиняли в 1000 мл деіонізованої води при температурі 37 °С протягом 8 годин.

2. Нанесення на металевий імплантат розчину, отриманого на стадії 1 та його висушування.

40 3. Для приготування робочого розчину для нанесення гідроксіапатитного покриття готували водний розчин CaCl_2 з концентрацією 10 ммоль/л та водний розчин $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ з концентрацією 6 ммоль/л; змішували по 100 мл кожного з цих розчинів.

4. Регулювання рН до значення 7,0 здійснювали додаванням до суміші, отриманої на стадії 2, водного розчину NaOH з концентрацією 2 моль/л.

45 5. Для отримання біокомпозитного покриття методом термічної депозиції у розчин для синтезу об'ємом 200 мл, отриманий на стадії 3, занурювали очищений металевий імплантат, прикріплений до мідних електродів; пропусканням змінного струму через імплантат, його нагрівали до температури 100 ± 105 °С, яку контролювали мідьконстантановою термопарою. Для підвищення точності вимірювань температури використовували контрольну ємність з дистильованою водою, в якій термопара щільно прикріплена до імплантату. Час утворення покриття склав 2 години.

6. Отримане на стадії 5 покриття багаторазово промивали дистильованою водою та висушували в термошафі при температурі 37 °С.

55 Покриття має наступні характеристики: співвідношення Ca/P (ат %)=1,67, Ca/P (ваг. %)=1,67; ступінь адгезії 15000 $\text{кг}/\text{м}^2$; товщина покриття 10 мкм.

Таким чином, завдяки модифікації органічною складовою (хітозан, альгінат), отримані методом термічної депозиції покриття на металевих імплантатах, мають пористу високорозвинену поверхню, ступінь їх адгезії до субстрату збільшився в 2-4 рази в порівнянні з покриттями без органічного компоненту, мають протимікробну активність у випадку включення

хітозану та є потенціальним носієм лікарських засобів, білків, остеоутворюючих клітин у випадку включення альгінату до їх складу.

Джерела інформації:

1. Badr N.A. Hydroxyapatite-Electroplated cp-Titanium Implant and Its Bone Integration Potentiality: An In Vivo Study / Nadia A. Badr, Amany A. El Hadary // Implant Dentistry.-2007. - V. 16, №3. - P. 297-304.
2. Tetsuya Sugiyama Surface Observation of Thin Hydroxyapatite-Coated Implants at 80 Months After Insertion / Tetsuya Sugiyama, Yasuo Miake, Yasutomo Yajima // Journal of Oral Implantology. - 2011. - V. 37, №2. - P. 273-278.
3. Патент WO2012024339 (AI).
4. Патент РФ № 2461575, МПК В08В 37/08, опубл. 20.09.2012.
5. Патент України № 94962 С2, МПК А61F 2/02 опубл. 25.06.2011, бюл. № 12.
6. Z. Modrzejewska Determination of Hydrohel Chitosan Membrane Structure Z. Modrzejewska, W. Maniukiewicz, A. Wojtasz-Pajak // Polish Chitin Society, Monograph XI.-2006. - p. 113-121.
7. Nejati Hafdani, F. A Review on Application of Chitosan as a Natural Antimicrobial / F. Nejati Hafdani, N. Sadeghinia // World Academy of Science, Engineering and Technology. - V.74.-201 1. - p. 257-261.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

1. Біокомпозитне покриття на металевому імплантаті, отримане термічною депозицією, що містить неорганічну речовину - кальційфосфатний компонент, яке **відрізняється** тим, що додатково містить органічну речовину - природний полімер хітозан з молекулярною масою від 39 до 500 кДа або альгінат, а кальційфосфатний компонент представлений у вигляді гідроксіапатиту або карбонатапатиту, або октакальцію фосфату, або брушиту або їх композицій.
2. Біокомпозитне покриття на металевому імплантаті за п. 1, яке **відрізняється** тим, що співвідношення Са/Р, ат % складає 1,6÷2,0.
3. Біокомпозитне покриття на металевому імплантаті за п. 1, яке **відрізняється** тим, що ступінь адгезії покриття до імплантату складає 6000÷20000 кг/м².
4. Біокомпозитне покриття на металевому імплантаті за п. 1, яке **відрізняється** тим, що товщина покриття складає 5-40 мкм.

Комп'ютерна верстка Л. Литвиненко

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601