



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(51) МПК
A61L 27/10 (2006.01)
A61L 27/58 (2006.01)
A61K 47/02 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2007112478/15, 09.09.2005

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
09.09.2005(30) Конвенционный приоритет:
10.09.2004 SE 0402196-0

(43) Дата публикации заявки: 27.10.2008

(45) Опубликовано: 20.01.2010 Бюл. № 2

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: EP 1123081 A1, 16.08.2001. EP 0555807 A1,
18.08.1993. US 20040117030 A1, 17.06.2004. WO
2004058194 A1, 15.07.2004. FR 2843748 A1,
27.02.2004. RU 94041623 A1, 20.09.1996.(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную
фазу: 10.04.2007(86) Заявка РСТ:
SE 2005/001304 (09.09.2005)(87) Публикация РСТ:
WO 2006/041365 (20.04.2006)Адрес для переписки:
191036, Санкт-Петербург, а/я 24,
"НЕВИНПАТ", пат.пов. А.В.Поликарпову

(72) Автор(ы):

**ХЕРМАНССОН Лейф (SE),
ЭНКВИСТ Хокан (SE)**

(73) Патентообладатель(и):

Докса АБ (SE)**(54) РАССАСЫВАЮЩИЕСЯ КЕРАМИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ**

(57) Реферат:

Настоящая группа изобретений относится к медицине, точнее к имплантатам и устройствам с поверхностным покрытием. Предложена керамическая композиция-предшественник для получения высокопрочных биоэлементов, используемых в качестве рассасывающегося или частично рассасывающегося биоматериала, где композиция включает по меньшей мере один силикат с Са в качестве основного катиона со скоростью рассасывания меньше или равной скорости роста кости, и этот по меньшей мере один силикат действует как основная связующая фаза в биоматериале,

причем этот по меньшей мере один силикат Са присутствует в количестве 50 мас.% или больше, а все остальные составляющие, если они есть, представлены добавками, такими как инертная фаза, и/или добавками, которые делают биоматериал рентгеноконтрастным. Предложен отвержденный керамический материал, который основан на керамической композиции-предшественнике и находится в гидратированной форме. Предложен медицинский имплантат, предложено применение медицинского имплантата, а также устройство или субстрат, покрытые неотвержденной керамической

композицией-предшественником и/или отвержденным керамическим. Изобретение обеспечивает биоматериал, имеющий начальную и постоянную прочность, который

со временем растворяется и взаимодействует с организмом с получением новой ткани. 5 н. и 24 з.п. ф-лы, 3 табл.

RU 2 3 7 9 0 6 1 C 2

RU 2 3 7 9 0 6 1 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.

A61L 27/10 (2006.01)**A61L 27/58** (2006.01)**A61K 47/02** (2006.01)**(12) ABSTRACT OF INVENTION**(21), (22) Application: **2007112478/15, 09.09.2005**(24) Effective date for property rights:
09.09.2005(30) Priority:
10.09.2004 SE 0402196-0(43) Application published: **27.10.2008**(45) Date of publication: **20.01.2010 Bull. 2**(85) Commencement of national phase: **10.04.2007**(86) PCT application:
SE 2005/001304 (09.09.2005)(87) PCT publication:
WO 2006/041365 (20.04.2006)Mail address:
**191036, Sankt-Peterburg, a/ja 24, "NEVINPAT",
pat.pov. A.V.Polikarpovu**

(72) Inventor(s):

**KhERMANSSON Lejf (SE),
EhNKVIST Khokan (SE)**

(73) Proprietor(s):

Doksa AB (SE)**(54) ABSORBABLE CERAMIC COMPOSITIONS**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: present group of inventions concerns medicine, more specifically coated implants and devices. There is offered ceramic composition-precursor for making high-strength bio-elements used as an absorbable or partially absorbable biomaterial where the composition contains at least one silicate with Ca as a base cation with the absorption rate less or equal to the bone growth rate, and this at least one silicate acts as a base binding phase in a biomaterial, and this at least one silicate Ca is present in amount 50 wt % or more, and all other components if any are

presented by additives, such as an inert phase, and/or additives which make a biomaterial to be radiopaque. There is offered hardened ceramic material which is based on the ceramic composition-precursor and is in the hydrated form. There is offered a medical implant, application of the medical implant, and also a device or a substrate coated with the uncured ceramic composition-precursor and/or hardened ceramic material.

EFFECT: invention provides a biomaterial having initial and constant durability which is dissolved in due time and reacts with an organism to generate a new tissue.

29 cl, 1 ex, 3 tbl

Настоящее изобретение относится к керамическим композициям-предшественникам и химически связанным керамическим (ХСК) материалам, особенно на основе Са, и к композитному биоматериалу, пригодному для применения в ортопедической практике. ХСК-система включает связующую фазу (химический цемент) и дополнительные фазы с определенными химическими свойствами, которые придают биоматериалу начальную прочность, за которой следует взаимодействие с тканями организма, включая внутренние среды организма, при этом образуется рассасывающийся или частично рассасывающийся биоматериал. Изобретение также относится к отвержденному керамическому материалу, имплантатам и устройствам с поверхностным покрытием.

Те материалы, которые используют в качестве заполнителей пустот в костях и которые взаимодействуют с тканями человеческого организма, должны иметь следующее преимущество: эти биоматериалы должны быть настолько биосовместимыми и биоактивными, насколько это возможно. Принципиально этого можно добиться по меньшей мере двумя путями: разработкой стабильных биосовместимых материалов и рассасывающихся материалов, которые позволяют костной ткани замещать биоматериал. Первый путь - изготовление более стабильных материалов, например материалов на основе полиметилметакрилата (ПММА) или материалов на основе алюмината кальция - особенно пригоден для клинических ситуаций остеопороза. Для активных или молодых пациентов наиболее привлекательным путем является использование рассасывающихся материалов, например растворимых стекол и материалов на основе фосфатов, где взаимодействие с живой тканью наиболее ярко выражено. Хорошо известно, что алюминаты кальция и силикаты кальция могут иметь прочность на сжатие, которая значительно выше, чем прочность на сжатие современных рассасывающихся материалов (порядка 100 МПа).

Традиционные рассасывающиеся фазы содержат оксиды Са и Р (или S). Фосфаты и сульфаты Са и стекла, содержащие СаО, Р₂О₅, SiO₂ и Na₂O - это типичные представители этой категории биоэлементов с низкой механической прочностью.

В патентах EP 1123081 B1 и EP 0555807 в качестве дополнительной фазы для использования в лечебных целях, а также в качестве дополнительного двухвалентного соединения для продуктов, замещающих кость, упомянут силикат Са (менее 10%). Что касается биосовместимости Са-силикатных материалов, была проведена большая работа по эндодонтической обработке материала ПроРут (ProRoot) или МТА (MTA) и по волластонитовым материалам. См. работу Дж.Сайдона (J.Saidon) с соавторами "Реакции клеток и тканей на частицы минерального триоксида и портланд-цемент" ("Cells and tissue reactions to mineral trioxide aggregate and Portland cement") в "Oral surgery medicine pathology", апрель 2003, 483-489. Волластонит - это утвержденный биоматериал в форме кусочков спеченной керамики. Обзор по костным цементам можно найти в работе С.М.Кенни и М.Багги "Костные цементы и заполнители: обзор" (S.M.Kenny, M.Buggy "Bone cement and fillers: A Review") в "Journal of Materials Science: Materials in Medicine", 14 (2003) 923-938.

Если рассмотреть присущие предыдущему уровню техники материалы, применяемые, в частности, для заполнения пустот в костях, то становится понятно, что существует потребность в биосовместимом материале, обладающем рассасываемостью и достаточно высокой прочностью, а следовательно, способностью выдерживать нагрузку сразу после применения, а также впоследствии.

Чтобы удовлетворить указанную потребность, в данном изобретении предложены

керамическая композиция-предшественник и отвержденные продукты, обладающие вышеупомянутыми особенностями.

5 Цель настоящего изобретения - предложить керамические композиции-предшественники на основе химически связанной керамики в качестве основной фазы (фаз), которые после отверждения обеспечивают достаточно высокую прочность (прочность на сжатие 100-150 МПа) керамического продукта. Указанная прочность достигается вскоре после нанесения суспензии, пасты или полутвердой смеси керамической композиции-предшественника на поврежденное место. Высокая
10 начальная прочность обеспечивает способность поврежденного места переносить высокие нагрузки на стадии рассасывания, на которой костная ткань принимает способность выдерживать нагрузку.

15 Во время отверждения предложенная связующая фаза (фазы) потребляет или поглощает большое количество воды, причем отвержденный керамический продукт имеет низкую остаточную пористость, что дает свой вклад в высокую прочность.

20 В соответствии с первым аспектом настоящего изобретения предложена керамическая композиция-предшественник, включающая частицы по меньшей мере одного силиката Са и, возможно, частицы других соединений Са, выбранных из фосфатов, карбонатов, сульфатов и их сочетаний, где кальций является основным катионом. Указанное соединение (соединения) образует основную связующую фазу (фазы) отвержденного материала. Керамическая композиция-предшественник определена в пункте 1 формулы изобретения.

25 В другом воплощении изобретения указанные керамические композиции-предшественники также включают вторую связующую фазу (например, высокопрочные алюминаты кальция), которые делают свой вклад в высокую прочность на сжатие, как в начальный момент времени, так и позже.

30 Составляющие керамической композиции-предшественника представляют собой материалы в виде частиц, если не оговорено иначе. Процентные содержания, приведенные для композиции-предшественника, а также для отвержденного керамического материала, даны в массовых процентах, если не оговорено иначе.

35 В соответствии со вторым аспектом изобретения представлен отвержденный керамический материал, который получают смешиванием композиции-предшественника и отверждающей жидкости, то есть воды. Отвержденный керамический материал определен в пункте 11 формулы изобретения.

40 В соответствии с третьим аспектом изобретения предложен медицинский имплантат, который включает неотвержденную керамическую композицию-предшественника и/или отвержденный керамический материал в соответствии с изобретением. Медицинский имплантат определен в пункте 27 формулы изобретения. Указанный медицинский имплантат можно применять в качестве материала-носителя для доставки лекарственных средств. Указанный способ применения определен в пункте 28 формулы изобретения.

45 В соответствии с четвертым аспектом изобретения предложено устройство с поверхностным покрытием, выбранное из группы, состоящей из искусственного ортопедического устройства, позвоночного имплантата, эндопротеза сустава, скрепляющего элемента, костного штифта, костного винта, упрочняющей кость пластины, причем устройство или субстрат покрыты неотвержденной керамической композицией-предшественником и/или отвержденным керамическим материалом в соответствии с изобретением. Устройство или поверхность с покрытием определены в
50 пункте 29 формулы изобретения.

Основным преимуществом предложенных композиции-предшественника, отвержденного материала и продукта при введении в организм или установке в теле является то, что они имеют высокую рассасываемость, так что достигается высокая скорость роста кости. Скорость рассасывания меньше или равна скорости роста кости. Это важно для сохранения способности выдерживать нагрузку в течение всего периода лечения.

Уровень прочности на сжатие, получаемый при помощи предлагаемого отвержденного материала, находится в интервале 100-150 МПа (для сравнения, прочность на сжатие других рассасываемых биоматериалов находится интервале 20-60 МПа).

Уровень прочности предлагаемых в настоящем изобретении биоматериалов по меньшей мере равен уровню прочности стабильных биоматериалов для применения в качестве заполнителей пустот в костях, таких как материалы на основе ПММА (полиметилметакрилата), которые не имеют такой же степени рассасываемости.

Предлагаемый в изобретении керамический материал имеет следующие преимущества по сравнению с системами/материалами предыдущего уровня техники, такими как биостекла, стекло-иономерные цементы и системы на основе чистого фосфата Са или пломбировочные материалы на основе мономеров: он сохраняет свою биоактивность, он имеет повышенную начальную прочность и стабильно сохраняет свои размеры, то есть он расширяется ограниченно (в отличие от известных рассасывающихся материалов, которые дают усадку), и это расширение улучшает контакт с тканями.

Предлагаемые керамические материалы были специально разработаны для биоматериалов, используемых в качестве материалов-заполнителей пустот в костях для применения в ортопедической практике, но их можно также использовать в качестве рассасывающихся пломбировочных материалов в стоматологии, включая эндодонтию.

В настоящем изобретении предложена биоактивная керамика на основе рассасывающейся керамики. А кроме этого в настоящем изобретении также подробно рассмотрены аспекты развития прочности во времени и достигнутого уровня прочности. Соответственно, настоящее изобретение нацелено на материалы, предпочтительно биоматериалы, имеющие начальную и постоянную прочность, которые со временем растворяются и взаимодействуют с организмом с получением новой ткани.

В основной форме предлагаемая керамическая композиция-предшественник включает основную связующую фазу (фазы) химически связанной керамики, предпочтительно силикаты Са, где Са - это основной катион. Связующая фаза (фазы) предпочтительно включает одну или более из следующих фаз:

$C3S=3(CaO)(SiO_2)$, $C2S=2(CaO)(SiO_2)$ и $CS=(CaO)(SiO_2)$. Основная связующая фаза (фазы) керамической композиции-предшественника включает более 50 мас.% по меньшей мере одного силиката Са. В дополнительном предпочтительном воплощении изобретения основная связующая фаза включает $3CaO \times SiO_2$. В предпочтительном воплощении изобретения основная связующая фаза (фазы) отвержденного керамического материала включает гидраты $3CaO \times SiO_2$. Указанная основная связующая фаза (фазы) может также включать фосфаты, карбонаты, сульфаты кальция и их сочетания. Все остальные компоненты, если они есть, представлены такими добавками, как инертная фаза, и/или добавками, которые делают материал рентгеноконтрастным.

Предпочтительно использовать растворимую химически связанную керамику на основе $3\text{CaO}\times\text{SiO}_2$, так как она обладает как рассасываемостью, так и высоким начальным потреблением или поглощением воды, что уменьшает пористость, в результате чего высокая прочность достигается на раннем этапе после применения керамической композиции-предшественника, смешанной с отверждающей жидкостью.

В качестве второй связующей фазы (фаз) керамическая композиция-предшественник может дополнительно включать соединение Са на основе фосфатов и/или сульфатов в количестве менее 20 мас.% от количества основной связующей фазы (фаз), а предпочтительно в количестве 5-10 мас.%. Указанная вторая связующая фаза может включать растворимое стекло, например стекло, содержащее фосфор, материалы на основе апатита, предпочтительно растворимые СаН-фосфаты.

Керамическая композиция-предшественник может включать добавки, придающие высокую степень рентгеноконтрастности, например такие сульфаты, как сульфат Ва, а также другие очень медленно растворяющиеся неорганические или инертные минеральные фазы. Предпочтительно использовать оксиды, обладающие высокой степенью рентгеноконтрастности, такие как оксид циркония. Эти инертные фазы предпочтительно включают минерал на основе силиката кальция или кальцийсиликатные стекла. Эти стекла могут предпочтительно содержать фтор или фосфор для образования фторид- и фосфат-ионов, которые участвуют в образовании фторапатита. Указанные добавки можно включать в композицию в форме стеклянных частичек, волокон, усов и/или пластинок в концентрациях менее 20 мас.% от общей массы композиции, более предпочтительно 5-15 мас.% и наиболее предпочтительно 8-12 мас.%.

Керамическая композиция-предшественник может дополнительно включать частицы гидратированной химически связанной керамики того же или сходного состава, что и состав основной связующей фазы (фаз), в количестве менее 40 мас.%, предпочтительно 10-30 мас.%. Это повышает однородность микроструктуры и улучшает связывание между реагирующей химически связанной керамикой и материалом-наполнителем на начальной стадии отверждения.

Чтобы дополнительно улучшить свойства начальной прочности, можно вводить добавки, которые улучшают начальное закрытие пор в керамическом материале путем поглощения чистой воды, например, от полугидрата ($\text{CaSO}_4\times 1/2\text{H}_2\text{O}$) до гипса ($\text{CaSO}_4\times 2\text{H}_2\text{O}$). Для того чтобы в начальный момент отвердить весь керамический продукт, добавляют сочетание фосфорной кислоты и фосфата Zn, образующего оксид цинка. Эти фазы не влияют на средневременные или долгосрочные свойства, а только улучшают начальное закрытие пор и начальную прочность.

Начальную прочность - вплоть до нескольких часов после инициализации реакции отверждения - можно дополнительно увеличить путем добавления материала на основе полиакрила (ПА). Когда в качестве биоматериалов используют стекло-иономерные цементы (с добавками ПА), одна из главных проблем - это низкое значение рН и низкая химическая стабильность вторичных фаз. Однако в предлагаемых керамических композициях-предшественниках чистую полиакриловую кислоту используют только в низких концентрациях, менее 8 мас.%, предпочтительно менее 5 мас.% и более предпочтительно 2-3 мас.%, и таким образом кислота выступает в качестве агента, снижающего рН на ранних стадиях, начиная со значений рН выше чем 11-12 для изначально высокоосновных силикатных и алюминатных соединений, и

до значений рН менее 10 в течение 60 минут, предпочтительно в течение 30 минут в смеси керамической композиции-предшественника и воды.

Для того чтобы улучшить долговременную механическую прочность, в керамическую композицию-предшественник включают высокопрочные стабильные добавки на основе химически связанной керамики, предпочтительно алюминаты Са, образующие гидраты в отвержденном материале, в количестве менее 40 мас.%, предпочтительно 5-30 мас.%.

Вязкость керамического материала перед отверждением можно контролировать в широком интервале при начальном смешивании порошкового материала и гидратационной жидкости - от влажных гранул до суспензии, пригодной для введения. Однако предпочтительно уменьшать соотношение вода-цемент (в/ц) настолько, насколько это возможно для получения значения вязкости, подходящей для конкретного способа применения. Соотношение в/ц должно составлять менее 0,55, а более предпочтительно - находиться в интервале 0,35-0,45. Для ортопедических применений возможно использование несколько более высоких значений соотношения в/ц, чем для стоматологических пломбировочных материалов, причем желательно обеспечить получение легко вводимого биоматериала.

Материалы демонстрируют также низкую скорость распада в воде и внутренних средах организма при введении в организм, т.е. более 95% введенной массы остается интактной после периода схватывания длительностью 5 минут, а более предпочтительно - после периода схватывания длительностью 10 минут. Это является преимуществом, так как важно, чтобы у материала было время для схватывания и при этом он не слишком интенсивно перемешивался с окружающей жидкостью. Время схватывания находится в интервале от 5 до 12 минут. Время, необходимое для определенной степени частичного или для полного распада, можно варьировать в интервале от нескольких месяцев до нескольких лет.

Отвержденный керамический материал проявляет прочность на сжатие, которая превосходит 100 МПа. Он имеет прочность на сжатие в пределах 24 часов по меньшей мере 40 МПа, предпочтительно более 50 МПа в пределах 1 часа и более 90 МПа в пределах 24 часов. Прочность на сжатие превышает 120 МПа через более чем 7 дней.

Через более чем 7 дней после отверждения отвержденный керамический материал имеет значение K_{IC} , превышающее $0,5 \text{ МПа}^{1/2}$, предпочтительно превышающее $0,7 \text{ МПа}^{1/2}$, а более предпочтительно превышающее $1,0 \text{ МПа}^{1/2}$.

Изменения размеров материала во время отверждения составляют менее 0,3 линейных %, и/или имеется давление расширения менее 5 МПа, предпочтительно меньше 3 МПа.

Отвержденный керамический продукт в соответствии с настоящим изобретением при введении в организм обладает скоростью рассасывания, которая меньше или равна скорости роста кости. Более 60 мас.% материала растворяется в течение 3 лет, предпочтительно более 50 мас.% растворяется в течение 2 лет, и более предпочтительно более 40 мас.% - в течение 12 месяцев.

Термин "биоэлемент" в том виде, как его используют здесь, означает все типы керамики или изделий с покрытием, предназначенные для введения в организм, такие как медицинские имплантаты, включая материал-носитель для доставки лекарственных средств, и, в частности, ортопедические имплантаты. Предлагаемая керамическая композиция-предшественник, смешанная с отверждающей жидкостью, может быть также введена в виде суспензии, пасты или пластичной массы, которая после отверждения образует указанный биоэлемент.

Пример

Для изучения скорости рассасывания предлагаемых составов костного цемента, содержащих силикат кальция в качестве основной связующей фазы (фаз), использовали экспериментальную модель на животном.

Описание сырья

Используемые здесь в качестве сырья материалы - это трехкальциевый силикат (C3S), двухкальциевый силикат (C2S), однокальциевый силикат (CS) (от Nyscomynerals), однокальциевый алюминат (CA), полугидрат сульфата кальция (от Merck), трикальцийфосфат (от Merck), дикальцийфосфат (от Merck), апатит (Merck) и цемент «Norian» (от Syntes Stratec). C3S, C2S CA в виде порошков были синтезированы на месте.

Описание материалов

В таблице 1.1 представлен ряд составов порошков, которые были получены из сырьевых материалов, представленных выше.

Таблица 1.1

Композиция протестированных составов в объемных %								
№ состава	Трехкальциевый силикат	Двухкальциевый силикат	Однокальциевый силикат	Однокальциевый алюминат	Сульфат кальция	Трикальцийфосфат	Дикальцийфосфат	Апатит
1	100							
2		100						
3	70		15		15			
4	70				15	15		
5	70							30
6	70						30	
7	70					30		
8	70				30			
9	60	20				20		
10	60			20	20			
11	75			25				
12	80 (гидратирован на 20%)			20				

Описание тестов

Порошковые составы смешивали с водой и ускорителем твердения (30 мас.% CaCl₂) до получения соотношения силикат кальция/вода 0,4 при помощи смешивающей машины (Rotomix 3MSEPE) в пластиковых сосудах. Смешивание воды и порошка давало пасту, пригодную для введения. Пасты исследовали на предмет изменения рН и развития прочности (измеряемой как прочность на сжатие) со временем. Те образцы, которые тестировали на прочность на сжатие, хранили в жидкости, имитирующей внутреннюю среду организма (ее меняли каждый третий день), и проводили последовательные измерения через 1 час, 24 часа, 7 дней, 30 дней, 3 месяца и 12 месяцев. Те образцы, которые тестировали на рН, хранили в жидкости, имитирующей внутреннюю среду организма, в течение 5 минут, 30 минут, 24 часов, 7 дней и 30 дней. К некоторым составам (составы 1-2, 5-6 и 10-11) добавляли 2 мас.% полиакриловой кислоты. Определяли изменения рН со временем.

Каждую пасту также вводили в экспериментальную модель на животном. На дистальной части бедренной кости взрослых коз создавали билатеральные дефекты. Обнажали медиальный мышцелок бедренной кости и создавали поперечный дефект диаметром 10 мм от медиального кортикального слоя до латеральной кортикальной стенки (from the medial cortex to the lateral cortical wall). На это поврежденное место

помещали трансплантат. Каждый из составов тестировали на шести местах. Через 52 недели делали вскрытие. Медиальный мышцелок подвергали гистологическому анализу на предмет декальцинации. Образцы подвергали обезвоживанию, помещали в метилметакрилат и делали коронарные срезы толщиной 20 микрометров. Для измерения соотношения площадей кость/дефект, трансплантат/дефект и кость/трансплантат проводили гистоморфометрию.

Результаты

Результаты испытаний на прочность вместе с результатами исследований на рассасывание представлены в таблицах 1.2 и 1.3. В испытании на прочность тестировали также промышленный кальцийфосфатный цемент «Norian», который использовали в качестве керамики сравнения. Величина рН быстро сдвигалась от начального интервала 11-12 для всех предлагаемых составов до значения менее чем 10 через 30 минут и менее чем 9 через 1 час. Для образцов, включающих добавку полиакриловой кислоты, изменение рН до нейтрального значения происходило даже быстрее. Величина рН в стабильном состоянии была выше нейтрального значения.

Таблица 1.2

Нарастание со временем прочности на сжатие для исследованных составов (МПа)

№ состава	1 час	2 часа	7 дней	30 дней	3 месяца	12 месяцев
1	60	100	150	150	150	150
2	40	85	110	130	130	130
3	50	100	110	110	90	90
4	50	90	100	110	80	80
5	45	90	90	120	120	120
6	50	95	100	125	125	125
7	55	100	120	125	130	130
8	40	70	90	100	90	70
9	55	100	110	130	130	130
10	60	100	120	130	130	130
11	70	105	130	130	130	130
12	60	100	130	130	130	130
Norian для сравнения	20	40	40	40	40	40

Таблица 1.3

Процентное содержание кости и трансплантированного материала в поврежденном месте через 12 месяцев

№ состава	% кости	% трансплантированного материала
1	30	50
2	20	66
3	40	40
4	40	35
5	20	55
6	30	35
7	35	35
8	50	35
9	30	40
10	40	50
11	35	63
12	30	60

Результаты показывают, что все составы со временем рассасываются и что максимальная прочность при самой медленной скорости рассасывания может быть достигнута при использовании силиката кальция в качестве материала для костной

трансплантации.

Формула изобретения

- 5 1. Керамическая композиция-предшественник для получения высокопрочных биоэлементов, используемых в качестве рассасывающегося или частично рассасывающегося биоматериала, где композиция включает по меньшей мере один силикат с Са в качестве основного катиона со скоростью рассасывания меньше или равной скорости роста кости, и этот по меньшей мере один силикат действует как
10 основная связующая фаза в биоматериале, причем этот по меньшей мере один силикат Са присутствует в количестве 50 мас.% или больше, а все остальные составляющие, если они есть, представлены добавками, такими как инертная фаза, и/или добавками, которые делают биоматериал рентгеноконтрастным.
- 15 2. Керамическая композиция-предшественник по п.1, где основная связующая фаза (фазы) дополнительно включает фосфаты, карбонаты, сульфаты кальция или их сочетания.
3. Керамическая композиция-предшественник по п.1, где основная связующая фаза (фазы) включает $3\text{CaO}\cdot\text{SiO}_2$.
- 20 4. Керамическая композиция-предшественник по п.1, дополнительно включающая по меньшей мере одну вторую связующую фазу на основе фосфатов и/или сульфатов в количестве менее 20 мас.% от количества основной связующей фазы/фаз.
- 25 5. Керамическая композиция-предшественник по п.4, где вторая связующая фаза включает растворимое стекло, например фосфорсодержащее стекло, материалы на основе апатита, предпочтительно растворимый СаН-фосфат.
- 30 6. Керамическая композиция-предшественник по п.1, дополнительно включающая стеклянные частицы, волокна, усы и/или пластинки медленно растворяющихся неорганических или инертных минеральных фаз, предпочтительно минерал на основе силиката Са или кальций-силикатное стекло, и в высокой степени рентгеноконтрастные оксиды, предпочтительно оксид циркония.
- 35 7. Керамическая композиция-предшественник по п.6, где указанные неорганические медленно растворяющиеся фазы или инертные минеральные фазы присутствуют в количестве менее 20 мас.%.
8. Керамическая композиция-предшественник по п.1, дополнительно включающая гидратированные частицы фаз, идентичных или сходных с теми фазами, которые использованы в качестве основной связующей фазы, в количестве менее 40 мас.%.
- 40 9. Керамическая композиция-предшественник по п.1, дополнительно включающая керамический порошок типа алюмината Са в количестве менее 40 мас.%.
10. Керамическая композиция-предшественник по любому из предшествующих пунктов, дополнительно включающая малые количества, менее 8 мас.%, материала на основе полиакрила.
- 45 11. Отвержденный керамический материал, отличающийся тем, что материал основан на керамической композиции-предшественнике по пп.1-10 и находится в гидратированной форме.
12. Отвержденный керамический материал по п.11, где основная связующая фаза (фазы) дополнительно включает фосфаты, карбонаты, сульфаты кальция или их
50 сочетания.
13. Отвержденный керамический материал по п.11, где основная связующая фаза (фазы) включает гидраты $3\text{CaO}\cdot\text{SiO}_2$.
14. Отвержденный керамический материал по п.11, включающий по меньшей мере

одну вторую фазу на основе фосфатов и/или сульфатов в количестве менее 20 мас.% от количества основной связующей фазы/фаз.

5 15. Отвержденный керамический материал по п.14, где вторая связующая фаза включает растворимое стекло, например фосфорсодержащее стекло, материалы на основе апатита, предпочтительно растворимый СаН-фосфат.

16. Отвержденный керамический материал по п.11, дополнительно включающий медленно растворяющиеся или инертные минеральные фазы, предпочтительно минерал на основе силиката Са или кальций-силикатное стекло.

10 17. Отвержденный керамический материал по п.16, где неорганические медленно растворяющиеся или инертные минеральные фазы присутствуют в количестве менее 20 мас.%.

15 18. Отвержденный керамический материал по п.11, дополнительно включающий стабильную химически связанную керамику типа гидроалюмината кальция в количестве менее 40 мас.%

19. Отвержденный керамический материал по п.11, где материал также включает малые количества материала на основе полиакрила, менее 8 мас.%

20 20. Отвержденный керамический материал по п.11, где рН материала, смешанного с отверждающей жидкостью, изменяется во время отверждения от значений выше чем 11-12 до значений менее 10 через 60 мин.

21. Отвержденный керамический материал по п.11, где материал имеет прочность на сжатие в пределах 24 ч по меньшей мере 40 МПа.

25 22. Отвержденный керамический материал по п.11, где материал имеет прочность на сжатие, превышающую 120 МПа через более чем 7 дней.

23. Отвержденный керамический материал по п.11, где материал через более чем 7 дней после отверждения имеет значение K_{IC} , превышающее $0,5 \text{ МПа м}^{1/2}$.

30 24. Отвержденный керамический материал по п.11, где материал имеет изменение размеров менее 0,3 линейных % и/или давление расширения во время застывания и отверждения менее 5 МПа.

35 25. Отвержденный керамический материал по п.11, где керамический материал при введении или внесении в организм имеет низкую скорость распада в воде и внутренней среде организма во время всего периода схватывания, т.е. более 95% введенной массы остается интактной после периода схватывания длительностью 5 мин.

26. Отвержденный керамический материал по любому из пп.11-25, где более 60 мас.% материала при введении в организм растворяется в течение 3 лет.

40 27. Медицинский имплантант, включающий неотвержденную керамическую композицию-предшественник по п.1 и/или отвержденный керамический материал по п.11.

28. Применение медицинского имлантанта по п.27 в качестве материала-носителя для доставки лекарственных средств.

45 29. Устройство или субстрат с поверхностным покрытием, выбранное из группы, состоящей из искусственного ортопедического устройства, позвоночного имплантанта, эндопротеза сустава, скрепляющего элемента, костного штифта, костного винта и упрочняющей кость пластины, причем устройство или субстрат покрыты неотвержденной керамической композицией-предшественником по п.1 и/или
50 отвержденным керамическим материалом по п.11.