

ОПИСАНИЕ
ИЗОБРЕТЕНИЯ
К ПАТЕНТУ
(12)

РЕСПУБЛИКА БЕЛАРУСЬ



НАЦИОНАЛЬНЫЙ ЦЕНТР
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ
СОБСТВЕННОСТИ

(19) ВУ (11) 24484

(13) С1

(45) 2025.01.05

(51) МПК

A 61F 2/28 (2006.01)

A 61L 27/12 (2006.01)

(54) СОСТАВ КЕРАМИЧЕСКОЙ МАССЫ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ
ПОРИСТОЙ КАЛЬЦИЙ-ФОСФАТНОЙ КЕРАМИКИ
С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МЕТОДА 3D-ПЕЧАТИ

(21) Номер заявки: а 20220115

(22) 2022.04.28

(43) 2023.12.30

(71) Заявитель: Учреждение образования
"Белорусский государственный техно-
логический университет" (ВУ)

(72) Авторы: Шиманская Анна Никола-
евна; Попов Ростислав Юрьевич;
Подсосонная Александра Дмитри-
евна (ВУ)

(73) Патентообладатель: Учреждение обра-
зования "Белорусский государственный
технологический университет"
(ВУ)

(56) RU 2723217 С1, 2020.

RU 2632431 С2, 2017.

RU 2391316 С1, 2010.

RU 2552943 С1, 2015.

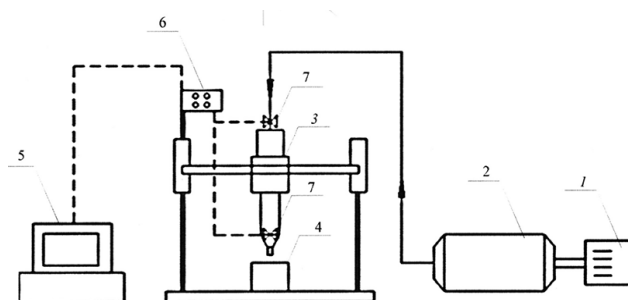
CN 109808035 А, 2019.

RU 2596504 С1, 2016.

(57)

Состав керамической массы для формования пористой кальций-фосфатной керамики методом 3D-печати, содержащий гидроксиапатит, дигидроортофосфат кальция, или пирофосфат кальция, или диоксид кремния нанодисперсный аморфный и альгинат натрия при следующем соотношении компонентов, мас. %:

гидроксиапатит	90,0-94,5
дигидроортофосфат кальция, или пирофосфат кальция, или диоксид кремния нанодисперсный аморфный	5,0-9,5
альгинат натрия	0,5.



Фиг. 1

Изобретение относится к составам керамических масс для получения пористой кальций-фосфатной керамики с использованием метода 3D-печати и может применяться для изготовления материалов, предназначенных для заполнения дефектов костной ткани.

Костная ткань человека обладает способностью к регенерации при небольших локальных поражениях, однако при возникновении дефектов больших размеров сложной формы восстановление затруднено. В подобных случаях для реконструкции костных тканей могут применяться скаффолды (трехмерные пористые или волокнистые матрицы, обеспечивающие механический каркас для клеток), которые должны соответствовать следующим требованиям: обладать взаимосвязанной системой пор с адекватным размером (минимальный размер пор составляет около 100 мкм, для обеспечения ангиогенеза и образования новой костной ткани необходимы поры более 300 мкм), механической прочностью на сжатие и эластичностью, позволяющей поглощать нагрузку от окружающих твердых и мягких тканей в открытых дефектах, контролируемой биоразлагаемостью, стабильностью размеров, а также обеспечивать прорастание сосудов, активизацию прикрепления, миграции и пролиферации остеогенных клеток. Для изготовления скаффолдов могут применяться природные и синтетические полимеры, керамические, стекловидные и стеклокерамические, металлические и композиционные материалы. Однако ни один из известных в настоящее время материалов не обладает всеми требуемыми характеристиками [1, 2].

Кость является минерально-органическим композиционным материалом, главными составляющими которого являются коллаген (20 мас. %), фосфат кальция (69 мас. %) и вода (9 мас. %) [3]. В связи с этим применение для замещения дефектов костной ткани керамики на основе фосфатов кальция (гидроксиапатита, трехкальциевого фосфата и др.), характеризующихся биологической совместимостью с тканями организма и активностью по отношению к соединению с костной тканью и формированию новой костной ткани, является весьма перспективным.

При разработке материалов для замещения дефектов костной ткани следует также учитывать, что последние имеют сложную пористую структуру. Данную структуру практически невозможно воспроизвести с использованием классических методов формования керамики (пластического формования, полусухого прессования и литья), а растущий спрос на биокерамику вызывает необходимость разработки технологии, позволяющей изготовить изделия индивидуально для каждого пациента в кратчайшие сроки. Поэтому в последнее время все большее внимание уделяется разработке аддитивных технологий получения подобных материалов.

Одним из методов 3D-печати керамики является экструзия керамических масс с последовательным послойным формированием готового изделия. Экструдеры можно использовать для 3D-печати как глинистыми керамическими массами, так и массами, включающими полимеры с керамическими наполнителями. Процесс экструзии также очень распространен для изготовления материалов на основе фосфатов кальция. Однако фосфаты кальция не обладают пластичностью, характерной для глинистых керамических масс, поэтому для 3D-печати требуется введение связующих компонентов.

Кальций-фосфатные керамические массы, используемые для 3D-печати, должны быть хорошо усреднены, достаточно однородны, с отсутствием воздушных включений, а также должны характеризоваться заданным дисперсным составом при равномерном распределении связующей добавки в объеме композиции. Материал должен обеспечивать сохранение требуемой формы, то есть не растекаться во время печати.

Известен способ получения пористых керамических образцов методом 3D-печати с использованием гипса [4]. После 3D-печати пористую гипсовую заготовку обрабатывали в растворе, содержащем фосфат аммония, затем сушили и обжигали при температуре до 1250 °С. Недостатками данного способа являются низкие прочностные характеристики (механическая прочность при сжатии - около 2 МПа), а также многостадийность процесса.

Известен состав жидкости для получения пористых керамических образцов на основе фосфатов кальция для костной инженерии при 3D-формовании и/или 3D-печати, мас. %: сахара - 2-20; этанол - 20-60; остальное - вода [5]. В качестве порошков при

3D-формовании и/или 3D-печати могут использоваться любые фосфаты кальция, например гидроксиапатит, трикальцийфосфат, тетракальцийфосфат и другие, а также их смеси в любой пропорции. После термообработки при 1250-1300 °С механическая прочность при сжатии образцов составила 9-15 МПа, пористость - 55-70 %. Недостатками полученного материала являются высокие температуры обжига, недостаточно высокая механическая прочность при сжатии.

Наиболее близким по технической сущности и достигаемому результату является способ получения индивидуального композиционного имплантата на основе альгината натрия и фосфатов кальция для замещения костно-хрящевых дефектов методом трехмерной гелевой печати [6]. Описанный способ заключается в предварительном приготовлении раствора альгината натрия, в который добавляют кальций-фосфатный наполнитель в количестве до 80 мас. %. В качестве наполнителя вводят порошки трикальцийфосфата, дикальцийфосфат дигидрата, октакальцийфосфата, при этом размеры частиц порошка варьируются от 20 до 100 мкм. Затем приготовленный композиционный материал загружают в емкость трехмерного принтера, и по заданной программе осуществляется послойное нанесение материала на платформу для печати, охлаждаемую для временной фиксации трехмерного имплантата от -25 ± 1 до -30 ± 1 °С. После завершения процесса печати полученный имплантат извлекают из установки и помещают в морозильную камеру с температурой -50 °С, время выдержки - 30-90 мин. Далее трехмерный имплантат подвергают сублимационной сушке в рабочей камере при вакууме $6 \cdot 10^{-5}$ атм, при температуре конденсирующей поверхности -50 °С в течение 3-6 ч. Для постоянной фиксации высушенный имплантат сшивают 10 % раствором хлорида бария на протяжении 1 ч при температуре 37 °С. Полученный трехмерный имплантат отмывают от остатка солей в объеме дистиллированной воды 1:100 и вновь подвергают сублимационной сушке для сохранения структуры. Авторы отмечают, что при содержании кальций-фосфатного наполнителя более 80 мас. % реализация трехмерной гелевой печати невозможна. Недостатками предложенного изобретения являются трудно прогнозируемая скорость резорбции альгината натрия, недостаточно высокое содержание фосфатов кальция (70 мас. %). Кроме того, вследствие применения ионной сшивки прочностные характеристики материалов возрастают, однако ионно-сшитые альгинатные гидрогели отличаются непродолжительной стабильностью в среде организма и могут быть растворены за счет обменной реакции с окружающей средой [7].

Задачей, на решение которой направлено заявляемое изобретение, является снижение содержания связующего компонента в массах, пригодных для формования керамики методом 3D-печати, а также получение на их основе пористой кальций-фосфатной керамики, обладающей сравнительно высокой механической прочностью.

Решение поставленной задачи достигается тем, что состав керамической массы для формования пористой кальций-фосфатной керамики методом 3D-печати содержит гидроксиапатит, дигидроортофосфат кальция, или пирофосфат кальция, или диоксид кремния нанодисперсный аморфный и альгинат натрия при следующем соотношении компонентов, мас. %: гидроксиапатит - 90,0-94,5; дигидроортофосфат кальция, или пирофосфат кальция, или диоксид кремния нанодисперсный аморфный - 5,0-9,5; альгинат натрия - 0,5.

Данные по приведенным составам масс для формования керамики способом 3D-печати в литературе нами не выявлены.

Процесс изготовления материала заключается в следующем. В случае применения альгината натрия: в нагретую до 60 °С дистиллированную воду добавляется порошок альгината натрия при постоянном перемешивании магнитной мешалкой (1500-2500 об/мин), после полного растворения альгината натрия из полученного гидрогеля и гидроксиапатита, синтезированного по методике, описанной в [8], готовится керамическая масса. Соотношение альгината натрия и гидроксиапатита приведено в табл. 1. При использовании добавок дигидроортофосфата и пирофосфата кальция, а также диоксида кремния нано-

дисперсного аморфного гидроксиапатит подвергался совместному помолу в шаровой мельнице с указанными компонентами. Содержание исходных материалов указано в табл. 1. Параметры приготовленных керамических масс следующие: влажность - 45,0-70,0 мас. %, pH - 7, динамическая вязкость - 20000-60000 мПа·с.

Для получения опытных образцов применялся 3D-принтер, принципиальная схема которого приведена на фиг. 1. Изделия 4 формовали путем экструзии керамической массы из емкости 3 с помощью сжатого воздуха, который получали из атмосферного с помощью компрессора 1. Для обеспечения стабильного давления сжатого воздуха служил ресивер 2. Управление процессом 3D-печати осуществлялось с помощью персонального компьютера 5, блока управления 6 и клапанов 7.

Сформованные образцы сушились в сушильном шкафу SNOL 58/350 (Литва) и обжигались в электрической печи SNOL 1,6,2,5.1/13,5-Y1 (Литва) при температурах 900-1200 °С. Скорость набора температуры составляла 2-4 °С/мин. Выдержка при максимальной температуре - 60 мин.

В табл. 2 представлены свойства и технологические параметры получения заявляемой керамики и прототипа. Основной кристаллической фазой синтезированной керамики является гидроксиапатит, в материале, термообработанном при 1100-1200 °С, диагностируется также трехкальцевый фосфат.

Полученные керамические материалы являются биологически активными (фиг. 2), на их поверхности наблюдается формирование фосфатов кальция через 7 сут. выдерживания в SBF-растворе, приготовленном согласно [9].

Преимуществом заявляемых составов для 3D-печати кальций-фосфатной керамики является низкое содержание связующего компонента в керамических массах, а также повышенные прочностные характеристики полученных материалов.

Следует отметить, что полученную пористую керамическую матрицу из кальций-фосфатной керамики (фиг. 3) можно пропитывать растворами коллагена с целью воспроизведения состава костной ткани.

Заявляемые составы кальций-фосфатной керамики могут использоваться для получения персонифицированных керамических имплантатов на предприятиях Республики Беларусь, специализирующихся на производстве керамических материалов, продукции для пластической и реконструктивной хирургии.

Источники информации:

1. МУХАМЕТОВ У.Ф. и др. Аллопластические и имплантационные материалы для костной пластики: обзор литературы. Креативная хирургия и онкология. 2021, № 11(4), с. 343-353.
2. SUN H. et al. 3D printing of calcium phosphate scaffolds with controlled release of antibacterial functions for jaw bone repair. Materials & Design. 2020, vol. 189 (108540), p. 1-13.
3. УЛУМБЕКОВ Э.Г. и др. Гистология. Москва: ГЭОТАР-МЕД, 2001, 672 с.
4. LOWMUNKONG R. et al. Transformation of 3DP gypsum model to HA by treating in ammonium phosphate solution. Journal of biomedical materials research. Part B, Applied biomaterials. 2007, vol. 80, iss. 2, p. 386-393.
5. RU 2549638 C1, 2015.
6. RU 2723217 C1, 2020 (прототип).
7. КУЗНЕЦОВА В.С. и др. Перспективы использования гидрогелей в качестве основы для отверждаемых костно-пластических материалов. Стоматология, 2017, № 6, с. 68-74.
8. ШИМАНСКАЯ А.Н. и др. Разработка составов масс на основе фосфатов кальция для 3D-печати керамических изделий. Труды БГТУ. Сер. 2, Химические технологии, биотехнологии, геоэкол. 2021, № 2, с. 187-198.
9. TADASHI K. et al. How useful is SBF in predicting in vivo bone bioactivity. Biomaterials, 2006, vol. 27, p. 2907-2915.

Таблица 1

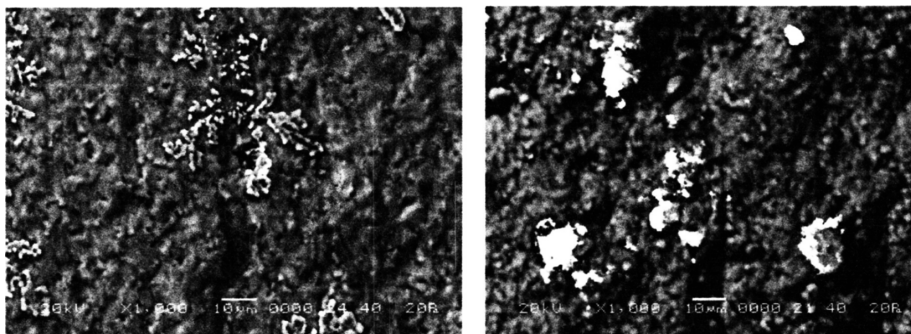
Состав керамических масс для 3D-печати

Номер состава	Содержание фосфатов кальция, мас. %	Размеры порошков фосфатов кальция, мкм	Содержание альгината натрия, мас. %	Содержание добавки, мас. %		
				дигидроорто-фосфат кальция	пирофосфат кальция	диоксид кремния нанодисперсный аморфный
1	100,0	1-50 (гидроксиапатит)	-	-	-	-
2	99,5		0,5	-	-	-
3	98,5		1,5	-	-	-
4	97,5		2,5	-	-	-
5	95,0		-	5,0	-	-
6	90,0		-	10,0	-	-
7	95,0		-	-	5,0	-
8	90,0		-	-	10,0	-
9	95,0		-	-	-	5,0
10	90,0		-	-	-	10,0
11 (прототип) [6]	70,0	20-50 (трикальцийфосфат, октакальцийфосфат или дикальцийфосфат дигитрат)	30,0	-	-	-

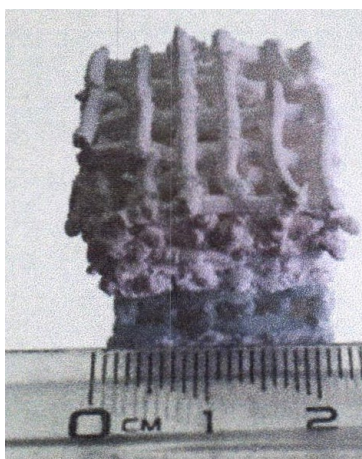
Таблица 2

Технологические параметры получения и физико-химические свойства заявляемой керамики и прототипа

Наименование параметров и свойств	Показатели параметров и свойств										
	Заявляемые составы										Прототип [6]
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Особенности 3D-печати	физико-технические свойства керамических масс: динамическая вязкость - 20000-60000 мПа·с; pH - 7-8; влажность - 45-70 %										температура платформы 3D-принтера - от -10 до -40 °С
Технологические особенности получения	температура обжига - 900-1200 °С, продолжительность выдержки при максимальной температуре 1 ч, скорость подъема температуры - 2-4 °С/мин, охлаждение инерционное										сублимационная сушка при -50 °С в течение 3-6 ч
Открытая пористость, %	23,8-59,7	18,2-20,6	24,2-27,1	29,4-31,4	54,2-61,6	58,2-60,2	28,4-61,1	28,9-61,6	48,2-56,3	40,9-60,8	-
Механическая прочность при сжатии, МПа	7,3-41,8	1,2-2,5	2,8-3,2	2,5-3,5	2,2-6,9	1,8-7,6	4,9-31,1	3,8-30,7	7,7-15,1	7,2-27,1	5,5-10,7



Фиг. 2



Фиг. 3