



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 175 249** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) МПК⁷ **A 61 L 27/10**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ**

(21), (22) Заявка: 99108145/14, 13.04.1999
(24) Дата начала действия патента: 13.04.1999
(43) Дата публикации заявки: 20.02.2001
(46) Дата публикации: 27.10.2001
(56) Ссылки: RU 2104040 C1, 10.02.1998. RU 2132702 C1, 10.07.1999. EP 0216016 A, 01.04.1987. DE 2238263 A, 04.03.1976.
(98) Адрес для переписки:
197342, Санкт-Петербург, ул. Белоостровская,
17, к.2, ООО Научно-производственная фирма
"Элкор", ген. директору И.Н.Бобакову

(71) Заявитель:
Общество с ограниченной ответственностью
Научно-производственная фирма "ЭЛКОР"
(72) Изобретатель: Лысенко Л.Н.,
Самохвалова Т.И., Елагина И.А., Гайдар
Б.В., Орлов В.П.
(73) Патентообладатель:
Общество с ограниченной ответственностью
Научно-производственная фирма "ЭЛКОР"

(54) **ХИРУРГИЧЕСКИЙ КОСТНЫЙ ИМПЛАНТАТ**

(57)
Изобретение относится к области биологического материаловедения разделов медицины: хирургия, травматология, ортопедия и может быть использовано при реконструктивно-хирургических вмешательствах на разных отделах скелета, в т. ч. при лечении позвоночника. Хирургический костный имплантат из биоситалла, основной кристаллической фазой которого является карбогидроксид патит (даллит) - синтетический аналог биоминерала кости человека, в котором новым является то, что он изготовлен многослойным путем совмещения слоев биоситалла различной структуры при соотношении объема сетчато-ячеистых остеокондуктивных слоев и объема мелкопористых несущих слоев 1:4 - 2:3, а для изготовления биоситалла исходные

компоненты взяты в следующем соотношении, мас. %: SiO₂ - 29,6-31,5; Al₂O₃ - 4,9-5,2; Ca₃(PO₃)₂ - 14,6-15,3; CaCO₃ - 41,3-44,5; MgO - 2,4-2,6; ZnO - 4,0-4,2. Хирургический имплантат обладает возможностями оптимизировать сроки получения положительного результата операции в различных участках скелета за счет изменения соотношения объемов совмещенных слоев. Прочная остеоинтеграция имплантата не является препятствием для проявления костной тканью всех ее морфогенетических потенций: граница соединения имплантат - кость доступна физиологической репарации - ремоделированию в течение всего срока (годы) пребывания имплантата в организме. 2 табл.



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 175 249** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) Int. Cl.⁷ **A 61 L 27/10**

RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: **99108145/14, 13.04.1999**

(24) Effective date for property rights: **13.04.1999**

(43) Application published: **20.02.2001**

(46) Date of publication: **27.10.2001**

(98) Mail address:
197342, Sankt-Peterburg, ul.
Beloostrovskaja, 17, k.2, OOO
Nauchno-proizvodstvennaja firma "EhLkor",
gen. direktoru I.N.Bobakovu

(71) Applicant:
Obshchestvo s ogranichennoj
otvetstvennost'ju Nauchno-proizvodstvennaja
firma "EhLKOR"

(72) Inventor: Lysenok L.N.,
Samokhvalova T.I., Elagina I.A., Gajdar
B.V., Orlov V.P.

(73) Proprietor:
Obshchestvo s ogranichennoj
otvetstvennost'ju Nauchno-proizvodstvennaja
firma "EhLKOR"

(54) **SURGICAL BODY IMPLANT**

(57) Abstract:

FIELD: biological materials technology of surgery, traumatology, orthopedics; applicable in reconstruction-surgical intervention on various parts of skeleton including treatment of vertebral column. SUBSTANCE: surgical bony implant is from biological pyroceram with main crystalline phase in the form of carboxyhydroxyl apatite (dahlite) - synthetic analog of man bone biomaterial. Novelty consists in that it is made multilayer by combination of layers of biological pyroceram of various structure with reticular-cellular osteoconductive layers-fine-pore carrying layers volume ratio of 1: 4-2: 3. For production of

biological pyroceram, the initial components are taken in the following ratio, mas. %: SiO₂, 29.6-31.5; Al₂O₃, 4.9-5.2; Ca₂(PO₃)₂, 14.6-15.3; CaCO₃, 41.3-44.5; MgO, 2.4-2.6; ZnO, 4.0-4.2. Surgical implant provides for optimization of terms of obtaining positive results of operation in various parts of skeleton due to variation of ratio of volumes of combined layers. Strong osteointegration of implant does not hinder the body tissue to manifest its all morphogenetic potentialities; boundary of implant-bone joint is accessible for physiological reparation-remodelling during the entire residence time of implant in organism. EFFECT: improved design. 2 tbl, 3 ex

Изобретение относится к области биологического материаловедения и применяется в разделах медицины: хирургии, травматологии, ортопедии, и может быть использовано при реконструктивно-хирургических вмешательствах на разных отделах скелета, в т.ч. при лечении позвоночника.

Известно, что, например, в операциях корпородеза (спондилодеза) - восстановление опороспособности позвоночника основывается на способности костной ткани к эктопическому росту и образованию субституциональных функциональных структур, (так называемых "костных блоков") на месте отсутствующих сегментов позвоночника (Щепеткин И.А. "Кальцийфосфатные материалы в биологических средах" // Успехи современной биологии, 1995, т. 115, стр 58-73).

Проблема замены дефектов костной ткани хирургическими имплантатами, изготовленными из современных материалов: металлов, сплавов, новых биоматериалов на основе Al_2O_3 , ZrO_2 , шпинелей, фосфатов кальция, в т.ч. гидроксиллапатита, до сих пор не нашла удовлетворительного решения.

Недостатком каждого из перечисленных материаловедческих решений явилось несоответствие свойств имплантатов природе регенеративных процессов костной ткани.

Применение имплантатов из нерезорбируемой биоинертной плотной керамики сопровождается образованием фиброзной капсулы на поверхности изделия и приводит к подвижности имплантата. (Щепеткин И.А. "Кальцийфосфатные материалы в биологических средах" // Успехи современной биологии, 1995, т. 115, стр 58-73).

Однако металлы и синтетические полимеры по химическому составу неадекватны натуральной кости, и в живом организме они всегда будут оставаться чужеродными элементами и не заменятся натуральной костью.

Попытки решить проблему использованием широкопористых имплантатов из биодеградирующих материалов на основе фосфатов кальция (пат. 3242364, Япония, 1990; пат. 2108069, RU, 1996, пат. 50117518, US, 1990), и композиций гидроксиллапатита со стеклом (пат. 2053737, RU, 1996, пат. 2105529, RU, 1995), как наиболее близких по химическому составу к составу биоминерала натуральной кости, не оправдали надежд, т.к., помимо слабых прочностных характеристик, не обеспечивали синхронности процессов биодеградации и остеорепаляции и разрушались раньше, чем образовывались блочные костные структуры.

Наиболее близким из ряда стеклокристаллических биоактивных материалов по технической сущности к заявляемому решению является и, поэтому принят авторами за прототип, костный имплантат (пат. 2104040, RU, 1998), изготовленный из биоситалла при следующем соотношении компонентов, мас. %: SiO_2 - 37,2-39,3; P_2O_5 - 12,0 - 15,5; CaO - 18,8 - 34,0; Al_2O_3 - 6,2 - 9,0; MgO - 3,0 - 12,5; ZnO - 3,7 - 6,0; CaF_2 - 0,05 - 0,6, позволяющем получить диапазон кристаллических фаз от $Ca_{10}Mg_2H_2(PO_4)$ - $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$ - $Ca_3(PO_4)_2$ и имеющий два

слоя: внутренний, имитирующий спонгиозный и внешний, имитирующий кортикальный слой кости за счет различной пористости. Однако структурное решение изготовления имплантата, предложенное в этом патенте, не обеспечивает достаточных прочностных характеристик, что осложняет создание сложнопровильного контура имплантата механической обработкой, особенно со стороны спонгиозного слоя. Использование таких имплантатов в операциях, сопровождаемых приложением к ним (имплантатам) нагрузок, опасно образованием сколов и трещин в процессе установки. И, хотя такой имплантат имеет достаточную площадь спонгиозного слоя, большая часть этого слоя не участвует в процессах остеогенеза, а лишь ослабляет прочностные характеристики имплантата.

Задача, решаемая данным изобретением, состоит в создании нового искусственного остеосовместимого хирургического имплантата, обладающего наряду с повышенными прочностными характеристиками, также способностью к формообразованию и способностью синхронизировать процессы образования "костного блока" в ходе остеорепаляции и процессы деградации материала самого имплантата.

Поставленная задача достигается тем, что хирургический имплантат из биоситалла, основной кристаллической фазой которого является карбогидроксиллапатит (даллит) - синтетический биоминерал кости человека, изготовлен многослойным путем совмещения слоев биоситалла различной структуры при соотношении объемов сетчато-ячеистых остеокондуктивных слоев к несущим плотным слоям 1: 4-2:3, обеспечивающем синхронизацию процесса образования "костного блока" с процессом деградации имплантата, а в качестве исходных материалов для изготовления биоситалла взяты компоненты в следующем соотношении, мас. %: SiO_2 - 29,6-31,5; Al_2O_3 - 4,9-5,2; $Ca_3(PO_4)_2$ - 14,6-15,3; $CaCO_3$ - 41,3-44,5; MgO - 2,4-2,6; ZnO - 4,0-4,2.

Структурное отличие совмещаемых слоев достигается путем введения в исходную смесь для получения сетчато-ячеистого остеокондуктивного слоя твердофазного порообразователя органического происхождения.

Применение твердофазного порообразователя различного гранулометрического состава позволяет на стадии подготовки исходной смеси заложить требуемый размер и форму пор остеокондуктивного слоя.

Изготовление внешних слоев мелкопористыми, механическая прочность на изгиб которых достигает 160-170 МПа, позволяет проводить профилизацию опорных площадок имплантата без образования трещин и сколов, а также уменьшает возможность скалывания имплантата при приложении к нему усилий в процессе проведения операции.

В случае повышенных требований к механической прочности, имплантат изготавливают с введением во внутрь сетчато-ячеистого остеокондуктивного слоя несущих мелкопористых слоев

Примеры решения предлагаемого

хирургического имплантата приведены в табл. 1.

В реализации этих примеров были получены имплантаты для вертебрологического применения. Особенностью этих имплантатов является требование величины площади контактного слоя опорной площадки с ложем в теле позвонков в интервале 100-300 мм², при этом указанный имплантат должен обеспечить образование прочного костного блока.

Целью медико-биологических испытаний для заявленных имплантатов явилось проведение сравнительного анализа процессов остеоинтеграции двух - и многослойных имплантатов, полученных из биоситаллов совмещением слоев разной пористости.

Место и время проведения: Экспериментальный отдел ВМедА. г. Санкт-Петербург, сентябрь 1996 г - сентябрь 1998 г.

Материалы и методы. Макеты имплантатов, представленные в МедА, были изготовлены НПФ "Элкор" из биоситалла заявленного состава в виде параллелепипеда. В модели вертебрологического имплантата имитировались: общая геометрическая поверхность (размеры) площадь контакта опорной площадки с ложем тела позвонка (103-310 мм²; изменяющиеся соотношения объемов плотных и пористых слоев, их соотношения в поверхности контакта. В серии имплантатов Д-двуслойные (прототип), размером 5 x 7 x 10 мм, изменялась толщина пористого слоя, иммитирующего спонгиозный участок кости от 2,5; 2,0; 1,0 мм, при этом общая геометрическая поверхность (310 мм²) оставалась постоянной, а соотношение объемов изменялось в пределах: 50 об.%; 40 об.%; 20 об.%(по патенту N 2104040). В серии Т-многослойных в примерах а), б) и с) следует: а) 70/280 мм² - соотношение площади пористого слоя к общей площади имплантата, что составляет 25 об.%; в) 140/210 мм² - соотношение площади пористого слоя к общей площади имплантата, что составляет 67 об.%; с) 14/28 мм² - соотношение площади пористого слоя к общей площади, что составляет 50 об.%. Имплантаты не требовали предстерилизационной подготовки. Стерилизация осуществлялась непосредственно перед операцией в автоклаве при 110°C, 1,1 атм., 3 мин.

Животные: 18 беспородных собак массой 10-13 кг, возраст 1,5 - 3 года.

Техника имплантирования: Имплантация осуществлялась после предмедикации, под наркозом (в/м калипсол 10,0, тиопентал натрия, аминазин 3,0). В гребне подвздошной кости структуры которой морфологически близки к губчатым структурам позвонковых тел, долотом готовились места для введения имплантатов соответствующих размеров. Имплантаты вводились плотной посадкой (использовали молоток). Классифицированы имплантаты: погружные, непогружные. Животное после операции сутки проводило в станке, в дальнейшем содержание и наблюдение по стандарту.

Контроль имплантированного изделия: рентгенологически после введения и при эксплантировании из тела животного.

Сроки эксплантирования: 1 мес., 3 мес., 6 мес., 12 мес. Забор костного участка гребня подвздошной кости с имплантатами проводили фрезерованием участка и с помощью долота. Удаленный фрагмент фиксировали в 10% растворе формалина; декальцификацию проводили по стандартной методике в растворе трилона В, 5% растворе азотной кислоты. Гистологические шлиф-срезы толщиной 10-12 мкм окрашивали гематоксилином, эозином по Ван-Гизону. Гистологический анализ проводили микроскопическим методом в диапазоне увеличения 50-400 x (микроскоп Jenamed). Поперечные срезы имплантатов специально подготовленные (обезжиривание, удаление органики, полировка, напыление С-покрытия в вакууме) исследовали методом микрорентгеноспектрального анализа и методом РЭМ (анализатор фирмы "Сатеса").

Результаты исследования:

1. Для имплантатов серии Д отмечена большая нестабильность при имплантации: имплантаты либо раскалывались, либо имели после имплантирования трещины, фиксировали фрагментирование пористого слоя, его отслаивание. При неплотном введении (разрушение пористого слоя) имплантат фиксировался с образованием плотной соединительной капсулы вокруг оставшегося плотного участка. Резорбция широкопористых участков фиксировалась через 1 месяц. Отмечалось наличие макрофагальной реакции вокруг частиц разрушенного пористого участка. Для имплантатов с трещинами наблюдалась резорбция участков имплантата со стороны пористого слоя и рост костной ткани в трещины плотного слоя.

2. Для имплантатов серии Т в), с) отмечалась активная клеточная реакция костной ткани с образованием пластинчатых костных структур новообразованной кости во внутренних участках сетчато-ячеистого слоя (с диаметром 150- 200 мкм) к 6-12 мес.

При исследовании имплантатов серии Т а) образование костных структур было замедлено. Однако эти имплантаты обладают максимальными прочностными характеристиками и перспективны для особо нагружаемых участков.

Все имплантаты этих серий сохраняли геометрические формы наружных слоев и были хорошо интегрированы. В тех случаях, когда имплантат верхней площадкой выступал в кортикальный слой подвздошной кости, также наблюдалось плотное фиксирование, без образования промежуточных соединительных структур.

ВЫВОДЫ: На основании полученных экспериментальных результатов для погружных и нагружаемых имплантатов, контактирующих с губчатыми структурами подвздошной кости, можно достоверно утверждать, что только многослойные имплантаты при сохранении соотношения объемов сетчато-ячеистых слоев и мелкопористых несущих слоев в интервале 1:4 - 2:3, могут синхронизировать процессы остеоинтеграции, остеоокондукции с образованием прочного костного блока. Имплантаты перспективны для вертебрологического и хирургического применения.

Испытания проводили:

Доцент, к.м.н. Орлов В.П., ст. лаборант
Быков В.Н.

Разработанный и предлагаемый имплантат
может быть изготовлен промышленным путем
и использован в таких разделах медицины, как
хирургия, травматология, ортопедия, при
реконструктивно-хирургических
вмешательствах на разных отделах скелета, в
т.ч. при лечении позвоночника.

Формула изобретения:

Хирургический костный имплантат из
биоситалла на основе кристаллической фазы
карбогидроксилapatита(даллит),

отличающийся тем, что имплантат состоит из
чередующихся сетчато-ячеистого
остеокондуктивного и мелкопористого слоев
при соотношении их объема 1:4 - 2:3
соответственно, изготовленных из биоситалла
различного гранулометрического состава при
его компонентном соотношении, мас. %:

SiO_2 - 29,6 - 31,5

Al_2O_3 - 4,9 - 5,2

$\text{Ca}_3(\text{PO}_3)_2$ - 14,6 - 15,3

CaCO_3 - 41,3 - 44,5

MgO - 2,4 - 2,6

ZnO - 4,0 - 4,2с

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

Таблица 1

Примеры решения предлагаемого имплантата

Характеристика	Пример 1	Пример 2	Пример 3	Прототип
Размер имплантата, мм	5 x7x 10	5x7x10	3x2x7	5x7x10
Размер пор сетчато-ячеистого слоя, мкм	100-150	50-100	80 -100	по пат № 2104040
Число слоев с мелкопористой структурой	2	3	2	
Соотношение объемов сетчато-ячеистых слоев и мелкопористых несущих	1:4	2:3	1:2	

Таблица 2

Физико-механические характеристики предлагаемых имплантатов

Показатель	Примеры			
	1	2	3	Прототип
Водопоглощение, %	12	42	31	38
Кажущаяся плотность, г/см ³	2,4	1,7	2,1	2,0
Прочность при изгибе, МПа	140	75	96	79
Динамический модуль упругости, ГПа	70	36	60	40