

## **Sposób wytwarzania implantów kostnych oraz implant kostny**

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania ze sproszkowanego hydroksyapatytu implantów kostnych, mających zastosowanie w implantologii regeneracyjnej kości, oraz implant kostny do takich zastosowań. W niniejszym opisie określenie implant obejmuje zarówno konkretny wyrób do bezpośredniego wszczepienia w organizm, jak i hydroksyapatytowy prefabrykat o trwałej postaci służący do przygotowywania wyżej wymienionych konkretnych implantów.

Na świecie istnieje bardzo duże zapotrzebowanie na materiały umożliwiające regenerację ubytków kostnych niemożliwych do samodzielnej regeneracji przez organizm człowieka. Kość człowieka w 75% swojej masy składa się z nieorganicznego związku zwanego bioapatytem, który nadaje kości sztywność i wytrzymałość mechaniczną. Ponieważ stosowanie na większą skalę apatyty pochodzącego z kości ludzkich napotyka na barierę psychologiczną oraz rodzi ryzyko przeniesienia na biorcę czynników chorobotwórczych obecnych w kościach dawcy, od wielu lat trwają próby uzyskania sproszkowanego syntetycznego hydroksyapatytu, o składzie chemicznym wyrażanym wzorem  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ , będącego odpowiednikiem wspomnianego bioapatytu. Kluczowym kryterium decydującym o przydatności danego materiału dla implantologii jest wybór metody konsolidującej materiał proszkowy w finalny implant, która z jednej strony powinna zapewnić zachowanie unikalnych właściwości sproszkowanego hydroksyapatytu takich jak rozmiar ziarna, skład fazowy czy morfologia, a jednocześnie pozwolić na uzyskanie z niego kształtek o określonej geometrii i wytrzymałości mechanicznej. Znanych jest wiele sposobów wytwarzania implantów medycznych z proszków mineralnych o pożądanym kształcie, wytrzymałości, strukturze oraz zawartości aktywnych fizjologicznie substancji, decydujących o przyspieszeniu lub opóźnieniu procesów biodegradacji lub resorpcji. Najczęściej utwalenie odpowiedniego kształtu uformowanego ze sproszkowanego surowca dokonuje się przez wiązanie chemiczne proszków w postaci płynnych cementów, twardniejących pod wpływem czynników chemicznych lub fizjologicznych. Procesy takie mogą być stosowane

zarówno wewnątrz organizmu jak i na etapie wstępnego przygotowania użytecznych kształtek. Znane jest także zestalanie proszku wchodzącego w skład zawiesiny lub pasty zawierającej organiczną, naturalną lub syntetyczną substancję polimerową lub prepolimerową, która jest utwardzana wewnątrz organizmu lub poza nim. Do wytwarzania kształtek przeznaczonych do wszczepienia w organizm stosuje się także typowe procesy ceramiczne, obejmujące formowanie kształtu poprzez odlewania lub prasowania, a następnie spiekanie uformowanej kształtki w wysokiej temperaturze. Takie przygotowanie implantów możliwe jest oczywiście tylko poza organizmem.

W międzynarodowej publikacji patentowej numer WO 2005/074453 ujawniono zastosowanie pasty zawierającej fosforany wapnia, inne związki zawierające wapń, kwas fosforowy i inne składniki, do wypełnienia ubytków tkanki kostnej (szczególnie w sposób wewnętrzny) i szybko po jej nałożeniu twardniejącej z wydzielaniem hydroksyapatytu. Podobne rozwiązanie dotyczące wypełnienia w postaci płynnej, tężejącej z udziałem półwodnego siarczanu wapnia ujawniono w międzynarodowej publikacji patentowej numer WO 87/05521. W amerykańskim opisie patentowym numer US 7258735 ujawniono około czterdziestu nieorganicznych substancji służących utwardzaniu tego typu cementów.

W amerykańskim opisie patentowym numer US 5626861 ujawniono sposób wytwarzania implantów kostnych z mieszaniny hydroksyapatytu z polimerami oraz ewentualnie z wypłukiwanymi dodatkami porotwórczymi w formie emulsji w roztworze niewodnym. Otrzymywane z takiej mieszaniny kształtki są mechanicznie i strukturalnie zbliżone do naturalnej kości.

W rozwiązaniu ujawnionym w amerykańskiej publikacji zgłoszenia patentowego numer US 2005/209704 materiał mineralny, na przykład hydroksyapatyt, w formie granul powleka się warstwą polimerów i wytwarza biokompatybilne i biodegradowalne implanty przez nadtopienie warstwy polimerowej i uformowanie kształtek.

Amerykański opis patentowy numer US 4097935 ujawnia sposób wytwarzania kształtek z hydroksyapatytu, polegający na uformowaniu hydroksyapatytu o wielkości ziarna od 0,2 do 3 mikrometrów (z ewentualnymi z dodatkami wiążącymi) w konkretny kształt i spieczeniu go w temperaturze do 1250°C. Efektem takiego działania jest półprzezroczysty materiał ceramiczny z ewentualną domieszką innych faz fosforanów wapnia.

W amerykańskim opisie patentowym numer US 5549123 ujawniono zastosowanie środków samospalających się, których funkcja polega na wytworzeniu wysokiej temperatury spiekania przygotowanej kształtki z równoczesnym pozostawieniem wewnątrz korzystnej porowatości.

Z polskiego opisu patentowego numer 186129 znany jest implant bioceramiczny wykonany z mieszaniny zawierającej hydroksyapatyt z innymi składnikami, między innymi z siarką, sadzą i tlenkiem glinu, poprzez formowanie w temperaturze do 200°C, odlewanie, prasowanie albo wytłaczanie.

Znana jest też technologia konsolidowania hydroksyapatytu (HAp) w postaci nanoproszku za pomocą prasowania izostatycznego prowadzonego w temperaturze pokojowej i ciśnieniu 4 kbar, pozwalająca otrzymywać kształtki o wytrzymałości mechanicznej na ściskanie do 50 MPa bez zmiany struktury i geometrii ziaren materiału, module Young'a wynoszącym od 0,8 do 2,2 GPa i gęstości materiału wynoszącej 1,9 g/cm<sup>3</sup> (*D. Tadic, M. Epple, Biomaterials, 24 (2003), 4565-4571*). Wiadomo, jednak, że podwyższona temperatura prasowania izostatycznego skutkuje przemianą fazową hydroksyapatytu w  $\beta$  fosforan wapnia (*M.A. Auger et al., Ceramics International, 35 (2009), 2373-2380*). Wysokociśnieniowe, iskrowe spiekanie plazmowe prowadzone przy ciśnieniu do 500 MPa i w temperaturze do 1000°C umożliwia otrzymanie przezroczystej ceramiki o gęstości wynoszącej do 80% gęstości teoretycznej i niezmiennym składzie fazowym (*M. Eriksson et al., Journal of the European Ceramic Society, 31 (2011), 1533-1540*). Spiekanie proszków za pomocą energii mikrofalowej w temperaturze do 1300°C i ciśnieniu 200 MPa prowadzi do otrzymania materiału o zagęszczeniu 96-98%, o niezmiennym składzie fazowym i rozmiarze ziarna zwiększonym do 2,1  $\mu\text{m}$  (*S. Ramesh et al., Ceramics International, 33 (2007), 1363-1367*).

Wadą znanych sposobów formowania implantów z HAp jest wzrost wielkości ziarna oraz zmiana składu fazowego materiału mineralnego konsolidowanego zarówno za pomocą reakcji cementacji jak również podczas wysokotemperaturowego spiekania. Ograniczenie parametrów znanych procesów spiekania w celu ograniczenia efektu wzrostu wielkości ziaren powoduje, że uzyskuje się kształtki o słabej wytrzymałości mechanicznej oraz gęstości znacznie niższej niż gęstość teoretyczna materiału.

Przy wytwarzaniu ceramicznych implantów kostnych o stopniu resorbowalności

dostosowanym do procesów kościotwórczych organizmu człowieka, korzystnym jest, aby skład chemiczny oraz szczególnie mikrostruktura nanokrystalicznego HAp przeznaczonego na implanty nie ulegała zmianie w trakcie procesu konsolidacji (J.L. Meger et al., *Inorganic Chemistry*, 21 (1982), 3029-35; R. Dingreville et al., *Journal of Mechanical Physical Solids*, 53 (2005), 1827-54). Warunek taki jest spełniony przy wykorzystywaniu kompozytów z użyciem związków polimerowych, jednakże w wielu zastosowaniach, szczególnie w miejscach narażonych na obciążenie mechaniczne odporność tego typu kompozytów okazuje się być niewystarczająca, zarówno z powodu niskiej wytrzymałości mechanicznej jak i wysokiej podatności na biodegradację, a procesy związane z zanikiem takich struktur często prowadzą do groźnych stanów zapalnych.

Celem wynalazku było uzyskanie czystych, jednofazowych, nanostrukturalnych kształtek HAp o wysokiej wytrzymałości mechanicznej niezbędnej do zastosowań w implantologii regeneracyjnej kości.

Cel ten realizuje sposób według wynalazku zawierający etap formowania sproszkowanego HAp w pożądaną kształt geometryczny oraz etap utrwalania uformowanego kształtu. Sposób według wynalazku charakteryzuje się tym, że do wytworzenia implantu stosuje się nanoproszek z syntetycznego hydroksyapatytu o strukturze heksagonalnej, którego średni rozmiar ziarna wynosi od 3 do 30 nm a powierzchnia właściwa jest większa niż 200 m<sup>2</sup>/g. W etapie formowania osusza się taki nanoproszek w temperaturze nie przekraczającej 300°C przez co najmniej 1 minutę, po czym osuszony nanoproszek prasuje się w matrycy o pożądanym kształcie geometrycznym pod ciśnieniem z zakresu od 50 MPa do 2 GPa. W etapie utrwalania sprasowany nanoproszek o temperaturze pokojowej podaje działaniu ciśnienia narastającego od wartości pokojowej do wartości szczytowej wybranej z zakresu od 1 do 8 GPa oraz działaniu temperatury wybranej z zakresu od 100°C do 600°C przez okres wybrany z zakresu od 30 sekund do 5 minut. W jednym z wariantów sposobu według wynalazku, w etapie utrwalania najpierw podaje się sprasowany nanoproszek działaniu narastającego ciśnienia, po czym, utrzymując wybraną wartość szczytową ciśnienia, podgrzewa się ten nanoproszek do wybranej temperatury i utrzymuje się w tej temperaturze przez wybrany okres.

W innym wariacie sposobu według wynalazku, w etapie utrwalania sprasowany nanoproszek podgrzewa się do wybranej temperatury w trakcie narastania ciśnienia. Następnie, utrzymując wybraną wartość szczytową ciśnienia, podgrzany sprasowany nanoproszek utrzymuje się w tej wybranej temperaturze przez wybrany okres.

W jeszcze innym wariacie sposobu według wynalazku szybkość narastania ciśnienia w etapie utrwalania uformowanego kształtu wynosi co najmniej 5 MPa na sekundę.

W kolejnym wariacie sposobu według wynalazku szybkość narastania temperatury w etapie utrwalania uformowanego kształtu wynosi co najmniej 1°C na sekundę.

Implant kostny według wynalazku charakteryzuje się tym, że jego gęstość wyznaczona metodą helową jest nie mniejsza niż 75% gęstości teoretycznej. Średni rozmiar ziaren materiału tworzącego implant określony na podstawie normy PN-EN jest nie większy niż 50 nm, nanotwardość tego materiału mierzona przy użyciu węgelnika Berkovicha i obciążeniu 4 mN jest nie mniejsza niż 3 GPa, a jego rozpuszczalność określona według normy ISO 10993-4 wynosi od 5 do 35 mg/dm<sup>3</sup>.

Implant według wynalazku może być wytworzony opisanym wyżej sposobem według wynalazku.

Wynalazek został przedstawiony na załączonym rysunku, na którym fig.1 przedstawia obraz SEM implantu uzyskanego z nanoproszku HAp o średnim rozmiarze ziarna poniżej 30 nm sposobem według wynalazku opisanym w przykładzie 1, a fig. 2 przedstawia dyfraktogram XRD materiału tego implantu.

Wynalazek zostanie bardziej szczegółowo przedstawiony w trzech poniższych przykładach realizacji:

#### *Przykład 1*

W celu uformowania przyszłego kształtu implantu sproszkowany hydroksyapatyt o wielkości ziaren w zakresie od 3 do 30 nm, osuszono wygrzewając go przez dwie godziny w suszarce próżniowej, w temperaturze 200°C i przy ciśnieniu

0,5 atmosfery, po czym ostudzono wysuszony proszek do temperatury pokojowej w atmosferze argonu pod ciśnieniem 1 atm. Następnie odważono 130 mg tak osuszonego hydroksyapatytu i wsypano do stalowej matrycy o średnicy 5 mm, w której sprasowano go w znany sposób, w warunkach próżni i pod ciśnieniem 150 MPa, utrzymując to ciśnienie przez 30 s. W celu utrwalenia uzyskanego kształtu sprasowany hydroksyapatyt (wypraskę) w postaci walca o średnicy 5 mm umieszczono w oprawie ceramicznej pełniącej rolę medium ciśnieniowego. Między wypraską a ceramiczną oprawą umieszczono grafitowy grzejnik o średnicy wewnętrznej 5 mm, zasilany napięciem 1V i o regulowanej mocy od 200 do 1000 W, umożliwiającą ogrzewanie hydroksyapatytu. Całość zamknięto za pomocą przekładek wykonanych z azotku boru. Tak przygotowaną wypraskę umieszczono w prasie wyposażonej w kowadła toroidalne i poddano ją działaniu ciśnienia narastającego przez 20 minut od wartości pokojowej do wartości szczytowej równej 7 GPa, a następnie utrzymywano go pod osiągniętym ciśnieniem. Po upływie 5 minut włączono grzejnik, w wyniku czego po 30 sekundach temperatura wypraski hydroksyapatytowej osiągnęła temperaturę 230°C, którą następnie utrzymywano przez 3 minuty. Etap utrwalania kształtu implantu zakończyło obniżenie działających na niego ciśnienia i temperatury do warunków pokojowych. W opisanym wyżej procesie otrzymano walec z hydroksyapatytu o jednolitej strukturze, który według dyfraktometrii rentgenowskiej nie zmienił swojego składu fazowego w stosunku do materiału wyjściowego materiału. Mikrotwardość otrzymanego implantu mierzona metodą Vickersa przy obciążeniu 0,2 kg w czasie 15 sekund wynosiła 417HV<sub>0,2</sub>, jego nanotwardość mierzona przy użyciu węgelnika Berkovicha i obciążeniu 4 mN wynosiła 8,3 GPa, a moduł Younga – 124 GPa. Analiza morfologii przeprowadzona za pomocą skaningowej mikroskopii elektronicznej (obraz SEM próbki przedstawiono na fig. 1) wykazała jednolitą strukturę materiału o średnim rozmiarze ziarna określonym na podstawie normy PN-EN, nie większym niż 50 nm. Gęstość materiału otrzymanego implantu, wyznaczona przy użyciu piknometru helowego, wynosiła 2,62 g/cm<sup>3</sup>.

#### *Przykład 2*

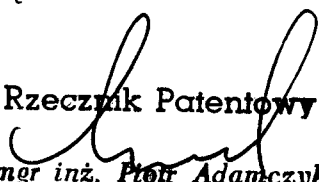
Wypraskę ze sproszkowanego hydroksyapatytu przygotowano analogicznie jak w przykładzie 1, przy czym suszenia prowadzono w temperaturze 190°C. Etap

utrwalania kształtu przeprowadzono w tych samych co w przykładzie 1 warunkach, przy czym wartość szczytowa ciśnienia wynosiła 4 GPa, a ogrzewanie prowadzono w temperaturze 200°C. Także w tym przypadku otrzymano materiał o takim samym składzie fazowym co wyjściowy hydroksyapatyt, przy czym mikrotwardość uzyskanego implantu mierzona analogicznie jak w przykładzie 1 wynosiła 333HV<sub>0,2</sub>. Gęstość materiału otrzymanego implantu, wyznaczona przy użyciu piknomietru helowego, wynosiła 2,62 g/cm<sup>3</sup>.

### *Przykład 3*

Walcowy implant z hydroksyapatytu wykonano analogicznie jak w przykładzie 2, przy czym wartość szczytowa ciśnienia w etapie utrwalania kształtu wynosiła 8 MPa, a temperatura wygrzewania w tym etapie wynosiła 500°C. Podobnie jak poprzednio otrzymano materiał o niezmienionej strukturze fazowej względem materiału wyjściowego charakteryzujący się modułem Younga wynoszącym 83 GPa, oraz - mierzonymi analogicznie jak w przykładzie 1 - mikrotwardością wynoszącą 500HV<sub>0,2</sub> i nanotwardością wynoszącą 3,5 GPa. Gęstość materiału otrzymanego implantu, wyznaczona przy użyciu piknomietru helowego, wynosiła 2,62 g/cm<sup>3</sup>.

W opisany wyżej sposób, ze sproszkowanego hydroksyapatytu można wykonać zarówno gotowe do użycia implanty, np. gwoździe lub śruby kostne jak i uniwersalne kształtki, które po dobraniu do konkretnego przypadku uszkodzenia kości, mogą jeszcze podczas operacji podlegać końcowej obróbce mechanicznej mającej na celu lepsze ich dopasowanie. Wymagane do utrwalenia kształtu podgrzewanie wypraski do wybranej temperatury może nastąpić także już podczas zwiększania ciśnienia wywieranego na tę wypraskę.

  
Rzecznik Patentowy  
mgr inż. Piotr Adamczyk