



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

A61L 27/02 (2024.01); A61L 27/04 (2024.01); A61L 27/12 (2024.01); A61L 27/58 (2024.01)

(21)(22) Заявка: 2024101691, 24.01.2024

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
24.01.2024Дата регистрации:
19.08.2024

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 24.01.2024

(45) Опубликовано: 19.08.2024 Бюл. № 23

Адрес для переписки:

308015, г. Белгород, ул. Победы, 85, НИУ
"БелГУ", Токтарева Татьяна Михайловна

(72) Автор(ы):

Чуева Александра Александровна (RU),
Трубицын Михаил Александрович (RU),
Бузов Андрей Анатольевич (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Федеральное государственное автономное
образовательное учреждение высшего
образования "Белгородский государственный
национальный исследовательский
университет" (НИУ "БелГУ") (RU)(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: CN 116350843 A, 30.06.2023. CN
116440322 A, 28.07.2023. CN 106823008 A,
13.06.2017. TERRA J. et al., The structure of
strontium-doped hydroxyapatite: an experimental
and theoretical study // Phys. Chem. Chem. Phys.,
2009, 11, 568-577. OZGUR ENGIN N. et al.,
Preparation of Porous Ca₁₀(PO₄)₆(OH)₂ and b-
Ca₃(PO₄)₂ Bioceramics // J. Am. Ceram. Soc.,
(см. прод.)

(54) Остеопластический материал для замещения дефектов костной ткани

(57) Реферат:

Изобретение относится к области медицины, а именно к остеопластическому материалу для замещения дефектов костной ткани. Остеопластический материал для замещения дефектов костной ткани в виде гранул включает β-трикальцийфосфат и стронций-замещенный наноразмерный гидроксиапатит формулы Ca₅Sr₅(PO₄)₆(OH)₂, в следующем соотношении, мас. %:

β-трикальцийфосфат – 60, стронций-замещенный наноразмерный гидроксиапатит – 40. Вышеописанный материал представляет собой рентгеноконтрастный остеопластический материал в виде гранул без добавления рентгеноконтрастных веществ, обладающий способностью ускорять процесса биорезорбции. 5 ил., 5 пр.

(56) (продолжение):

2000, 83 [7] 1581-1584. DORDEVICA M. Pr. et al., In-situ immobilization of Sr radioactive isotope using nanocrystalline Hydroxyapatite // Ceramics International 44 (2018) 1771-1777.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
A61L 27/02 (2006.01)
A61L 27/04 (2006.01)
A61L 27/12 (2006.01)
A61L 27/58 (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

A61L 27/02 (2024.01); A61L 27/04 (2024.01); A61L 27/12 (2024.01); A61L 27/58 (2024.01)

(21)(22) Application: **2024101691, 24.01.2024**

(24) Effective date for property rights:
24.01.2024

Registration date:
19.08.2024

Priority:

(22) Date of filing: **24.01.2024**

(45) Date of publication: **19.08.2024** Bull. № 23

Mail address:

**308015, g. Belgorod, ul. Pobedy, 85, NIU "BelGU",
Toktareva Tatyana Mikhajlovna**

(72) Inventor(s):

**Chueva Aleksandra Aleksandrovna (RU),
Trubitsyn Mikhail Aleksandrovich (RU),
Buzov Andrei Anatolevich (RU)**

(73) Proprietor(s):

**federalnoe gosudarstvennoe avtonomnoe
obrazovatelnoe uchrezhdenie vysshego
obrazovaniia "Belgorodskii gosudarstvennyi
natsionalnyi issledovatel'skii universitet" (NIU
"BelGU") (RU)**

(54) **OSTEOPLASTIC MATERIAL FOR BONE DEFECT REPLACEMENT**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention refers to medicine, namely to an osteoplastic material for bone defect replacement. Osteoplastic material for bone defect replacement in the form of granules includes β -tricalcium phosphate and strontium-substituted nanosized hydroxyapatite of formula $\text{Ca}_5\text{Sr}_5(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$, in the following ratio,

wt. %: β -tricalcium phosphate – 60, strontium-substituted nanosized hydroxyapatite – 40.

EFFECT: above material is a radiopaque osteoplastic material in the form of granules without addition of radiopaque substances, having the ability to accelerate the bioresorption process.

1 cl, 5 dwg, 5 ex

RU 2 824 989 C1

RU 2 824 989 C1

Изобретение относится к медицине, а именно получению рентгеноконтрастных цемента для закрытия небольших полостей в костных тканях, а также лечения трещин травматического генезиса с визуализацией процессов введения материала и последующего восстановления костной ткани.

5 Создание биологически активных материалов, способных заменить поврежденные участки костной ткани, по-прежнему является приоритетным направлением современного медицинского материаловедения. В настоящее время широко применяется регенеративный подход, заключающийся в восстановлении структурной и функциональной целостности костных тканей за счёт стимуляции собственных
10 остеогенных клеток и активизации их синтетической и секреторной способности. В травматологии и челюстно-лицевой хирургии в качестве костнозамещающих материалов применяют композиционные кальций-фосфатные цементы. Регенерация костной ткани при их использовании происходит благодаря постепенной резорбции ортофосфатов кальция с вовлечением минеральных компонентов в остеогенез. К преимуществам
15 биоактивных цемента следует отнести следующие: восстановление участков кости, минуя предварительную подготовку импланта (формовка, обжиг и т.д.); способность цементной пасты заполнять любые геометрически сложные костные дефекты; возможность введения материала при помощи малоинвазивных хирургических манипуляций; возможность добавления различных лекарственных веществ во время
20 подготовки пасты. (Грищенко Д.Н., Медков М.А. Инъекционные рентгеноконтрастные кальций-фосфатные цементы для восстановления костной ткани, интернет-ссылка <https://cyberleninka.ru/article/n/ineksionnye-rentgenokonstrastnye-kaltsiy-fosfatnye-tsementy-dlya-vosstanovleniya-kostnoy-tkani?ysclid=lrjcdpcg964574>

В результате клинических исследований было установлено, что после хирургического
25 лечения больных, проведенного без заполнения послеоперационного дефекта остеопластическим материалом спустя 1 год у 85,6% больных контрольной группы наблюдалось замещение дефекта новообразованными костными структурами на 70-80%, у 14,4% больных – на 90-100%.

В травматологии и челюстно-лицевой хирургии в качестве костнозамещающих
30 материалов применяют композиционные кальций-фосфатные цементы, содержащие рентгеноконтрастные вещества (РКВ). Улучшения рентгеноконтрастных свойств кальций-фосфатных цемента добиваются включением в состав, как минимум, одного вещества, относящегося к неорганическим или органическим соединениям ряда металлов.

35 Известен состав кальций-фосфатного цемента (Acta Biomateriala. 2010. Vol. 6. №8. P. 3199-3207), содержащий в качестве рентгеноконтрастного средства основной салицилат висмута. К недостаткам этого цемента относится токсичность соединений висмута.

Кальций-фосфатный цемент, предложенный в (International Journal of Biomaterials. 2011: 232574), готовится из смеси порошков трикальцийфосфата кальция и
40 монокальцийфосфата моногидрата, в которую после тщательного перемешивания вводится глицерин в качестве пластификатора. Отверждение происходит в присутствии фосфатного буфера при температуре 37°C. Для рентгеноконтрастности используют ZrO₂. К недостаткам этого цемента относится то, что оксид циркония в организме не
45 подвергается биодegradации и при миграции частиц ZrO₂ в близлежащие к месту введения цемента ткани, особенно суставы, возможны механические повреждения последних из-за высокой твердости частиц.

Известен состав костнозамещающего цемента (WO 2004050131, опубл. 17.06.2004) с

использованием в качестве рентгеноконтрастного вещества $BaSO_4$. Гидроксиапатитовый цемент получают при смешении порошков фосфатов кальция с затворяющей жидкостью, которой служат водные растворы фосфатов натрия, калия, аммония, магния или их смеси. Получаемый костнозамещающий цемент обеспечивает необходимую прочность, однако инъекционная текучесть композита чувствительна к составу. Только добавка $BaSO_4$ из всех приведенных в этом патенте РКВ улучшает инъекционную текучесть, что, однако, экономически нецелесообразно для достижения оптимальной вязкости состава.

Наиболее часто для рентгенодиагностики применяют рентгеноконтрастные соединения тантала.

Известен состав цемента для остеопластики (US 7553362, опубл. 30.06.2009), в который для рентгеноконтрастности добавлен оксид тантала Ta_2O_5 . Цемент готовится из тетракальцийфосфата, ангидрида дикальцийфосфата и коллоидной силикатной суспензии. Однако в процессе спекания при $1250^\circ C$ конечным продуктом является нерезорбируемый силикат кальция.

Известен резорбируемый рентгеноконтрастный кальций-фосфатный цемент для костной пластики по патенту РФ №2643337 (опубл. 31.01.2018) содержащий трикальцийфосфат $Ca_3(PO_4)_2$ и монокальцийфосфат моногидрат $Ca(H_2PO_4)_2 \cdot H_2O$ смешанные в отношении 3:2, к которым добавляют оксид тантала Ta_2O_5 и затворяющую жидкость, а именно коллоидную силикатную суспензию SIGMA-ALDRICH, в которую добавлен пластификатор полиэтиленгликоль ПЭГ-35(1500). В результате получают цементную пасту. ПЭГ вводят в затворяющую жидкость для свободного прохождения цементной пасты через иглу для инъекций и для пролонгирования сроков ее схватывания. Процесс отверждения происходит при температуре $25^\circ C$ и 70% относительной влажности. Время схватывания цемента регулируется количеством ПЭГ, а также зависит от количества оксида тантала в смеси компонентов и колеблется от 5 до 20 мин. Время полного затвердевания цемента около трех часов, прочность на сжатие 2-4 МПа. Фазовый состав цемента - гидроксиапатит, брушит, монетит, оксид тантала.

Рентгеноконтрастность по шкале Хаунсфилда (Hu) от 1511 до 2766.

Известно, что Sr (стронций) — считается условно токсичным элементом, то есть в чистом виде не представляет угрозы для человека. Стронций (87,6 а.е.м.) - избирательно накапливается в организме человека и в основном находится в костной ткани (99%). До настоящего времени точно не установлена роль этого элемента, как жизненно необходимого. Но доказано, что стронций играет важную роль в образовании и прочности эмали зубов, в процессах костеобразования. Использование препаратов стронция достоверно уменьшает риск переломов у женщин пожилого и старческого возраста. Этот микроэлемент оказывает цитопротективный эффект (интернет-источник: <https://dnkom.ru/analizy-i-tseny/mikroelementy/sr-strontsiy-isp-ms/>)

В заявке на изобретение WO2014016707, опубл. 30.01.2014, описан инъекционный цемент для использования, например, в качестве зубных, черепно-лицевых наполнителей или наполнителей длинных костей, агентов для чрескожной вертебропластики и агентов для кифопластики с рентгеноконтрастными веществами $SrBr_2$ и SrI_2 . Наряду с резорбируемыми фосфатами кальция он содержит сульфаты и силикаты кальция, а также акрилаты, которые уменьшают биодоступность материала.

Задача изобретения – расширение арсенала остеопластических рентгеноконтрастных материалов для замещения дефектов костной ткани.

Технический результат – новый состав остеопластического материала для замещения

дефектов костной ткани на основе стронций-гидроксиапатита позволяет получить рентгеноконтрастный остеопластический материал в виде гранул без добавления рентгеноконтрастных веществ, с возможностью ускорения процесса биорезорбции.

Известно, что сразу после удаления зуба, постэкстракционная лунка заполняется кровью и формируется кровяной сгусток. На протяжении недели внутрь сгустка прорастают сосуды, проникают иммунные клетки и клетки соединительной ткани. В результате чего происходит ремоделирование сгустка в грануляционную ткань, которая постепенно замещается временным матриксом. Процесс минерализации начинается рядом со стенками лунки и приводит к формированию новой грубоволокнистой кости, которая постепенно заполняет лунку и со временем замещается пластинчатой костью. При естественном заживлении лунки, пучковая кость, то есть кость окружающая зуб, быстро резорбируется и лунка теряет свою форму. Как только начинается ремоделирование новосформированной кости альвеолярный гребень уменьшается еще сильнее. Уменьшение объема костной ткани и мягких тканей может приводить к возникновению эстетических проблем, а также и определенных сложностей при дальнейшей установке имплантата. Сохранение объема костной ткани устраняет необходимость проведения дополнительных процедур аугментации перед установкой имплантатов. (интернет-источник: https://botissplus.ru/wp-content/uploads/2016/04/RU_collacone-max.pdf).

Задача изобретения решается предложенным составом остеопластического материала для замещения дефектов костной ткани в виде гранул, включающим β -трикальцийфосфат и стронций-замещенный наноразмерный гидроксиапатит формулы $\text{Ca}_5\text{Sr}_5(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$, в следующем соотношении (% масс):

25	β -трикальцийфосфат	60
	стронций-замещенный наноразмерный гидроксиапатит (Sr-ГАП)	40

Технический результат – рентгеноконтрастность заявленного остеопластического материала без добавления рентгеноконтрастных веществ, а также повышение резорбируемости по сравнению с аналогичными составами, содержащими незамещенный гидроксиапатит.

Новизна заявленного изобретения заключается в том, что из уровня техники неизвестно использование $\text{Ca}_{10-x}\text{Sr}_x(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$, где x – коэффициент замещения стронция, равный 5, в составе остеопластического материала для замещения дефектов костной ткани.

Неожиданно было обнаружено, что замещение кальция стронцием с получением замещенный наноразмерного гидроксиапатита формулы $\text{Ca}_{10-x}\text{Sr}_x(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$, где x – коэффициент замещения стронция, равный 5, придает необходимую для этих составов рентгеноконтрастность без добавления рентгеноконтрастных веществ.

Кроме того, именно вышеуказанное соотношение кальция и стронция в стронций-замещенном наноразмерном гидроксиапатите, позволяет получить оптимальную для биорезорбции округлую форму и размер кристаллов гидроксиапатита.

Заявленное изобретение характеризуется следующими графическими материалами:

Фиг. 1. Изображение формы и структуры кристаллов незамещенного наноразмерного гидроксиапатита $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ полученное методом просвечивающей электронной микроскопии.

Фиг. 2. Изображение формы и структуры кристаллов стронций замещенного

наноразмерного гидроксиапатита $\text{Ca}_{10-x}\text{Sr}_x(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$, где $x = 1$.

Фиг.3. Изображение формы и структуры кристаллов стронций замещенного наноразмерного гидроксиапатита $\text{Ca}_{10-x}\text{Sr}_x(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$, где $x = 5$.

5 Фиг.4. Изображение формы и структуры кристаллов стронций замещенного наноразмерного гидроксиапатита $\text{Ca}_{10-x}\text{Sr}_x(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$, где $x = 10$.

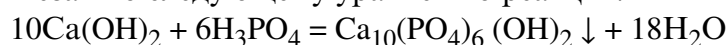
Фиг. 5. Таблица «Свойства остеопластического материала для замещения дефектов костной ткани в зависимости от степени замещения кальция стронцием в гидроксиапатите.

10 Примеры осуществления заявленного изобретения.

Пример 1. Получение стронций замещенного наноразмерного гидроксиапатита, включает 2 этапа.

Этап 1. Получение незамещенного наноразмерного гидроксиапатита

15 Наноразмерный незамещенный гидроксиапатит, получают методом «мокрого синтеза» по следующему уравнению реакции:



20 В реактор наливают 10л насыщенного раствора гидроксида кальция, затем при постоянном перемешивании по каплям в течение 1 часа добавляют 20% раствор ортофосфорной кислоты. При этом постоянно контролируют величину рН при помощи рН-метра. После добавления всего количества раствора ортофосфорной кислоты рН должен находиться в пределах 10,5 -11,0.

25 После завершения синтеза выключают мешалку и переливают суспензию в емкость-приемник, где продукт выдерживают 12 часов. По окончании выдержки твердый осадок ГАП отфильтровывают от маточного раствора и многократно промывают очищенной водой. Готовый наноразмерный ГАП подвергается высушиванию в распылительной сушилке.

Этап 2. Получение стронций-замещенного наноразмерного гидроксиапатита.

Наноразмерный стронций-замещенный гидроксиапатит, получают методом «мокрого синтеза» по следующему уравнению реакции:



где x – коэффициент замещения стронция от 1 до 10

35 В реактор наливают насыщенные растворы гидроксида кальция и гидроксида стронция в необходимом мольном соотношении, затем при постоянном перемешивании по каплям в течение 1 часа добавляют 20% раствор ортофосфорной кислоты. При этом постоянно контролируют величину рН при помощи рН-метра. После добавления всего количества раствора ортофосфорной кислоты рН должен находиться в пределах 10,5 -11,0.

40 После завершения синтеза выключают мешалку и переливают суспензию в емкость-приемник, где продукт выдерживают 12 часов. По окончании выдержки твердый осадок стронций-замещенного ГАП отфильтровывают от маточного раствора и многократно промывают очищенной водой. Готовый наноразмерный стронций-замещенный ГАП подвергают высушиванию в распылительной сушилке.

45 Подготовленные указанным способом образцы стронций-замещенного ГАП с различным значением коэффициент замещения стронция исследовали для определения морфологии и размеров частиц, степени биорезорбции. Результаты исследований приведены в таблице на фигуре 5.

Пример 2. Получение остеопластического материала для замещения дефектов костной ткани.

В гранулятор-смеситель загружают взвешенные на весах:

- 600,0 г β -трикальцийфосфата (β -ТКФ);
- 400,0 г стронций-гидроксиапатита $\text{Ca}_{10-x}\text{Sr}_x(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$;
- 100,0 г поливинилпирролидона.

5 Включают перемешивание на 15-20 минут, после при непрерывном перемешивании с помощью дозатора увлажняют дистиллированной водой, взвешенной на весах, в количестве 200,0 г до образования комкующейся массы.

Полученную массу пропускают через гранулятор.

10 Для формирования гранул разных фракций, полученные в грануляторе гранулы просеивают через сита в следующей последовательности:

- 1) сито С 20/50 с ячейкой 2000 мкм;
- 2) сито С 20/50 с ячейкой 1000 мкм (фракция 1000-2000 мкм);
- 3) сито С 20/50 с ячейкой 500 мкм (фракция 500-1000 мкм);
- 4) сито С 20/50 с ячейкой 100 мкм (фракция 100-500 мкм).

15 Полученный гранулят подсушивают в ламинарном потоке воздуха в течение 6-12 часов.

Грануляты всех фракций ссыпают в керамический тигель и помещают в муфельную печь, выдерживают в течение 1 часа при $t = 1100^\circ\text{C}$.

20 Через сутки после охлаждения печи, выгружают спеченные гранулы и осуществляют повторный рассев по фракциям на вибросите с получением гранулированного продукта следующего зернового состава:

1. Рентгеноконтрастные гранулы 100-500 мкм, которые используются для заполнения пародонтальных карманов.

25 2. Рентгеноконтрастные гранулы 500-1000 мкм, которые используются для заполнения костных дефектов небольшого размера.

3. Рентгеноконтрастные гранулы 1000-2000 мкм, 1000-2000 мкм, которые используются для заполнения крупных костных дефектов.

Пример 3. Определение морфологии и размера частиц ГАП.

30 Морфологию и размеры частиц водных суспензий наноразмерного гидроксиапатита изучали с использованием метода просвечивающей электронной микроскопии на приборе JEM – 2100 фирмы JEOL (Япония). Параметры работы прибора: ускоряющее напряжение электронной пушки $U=200$ кВ с LaB6 катодом повышенной яркости, сверхвысокое разрешение по точкам до $\delta=0,19$ нм и по линиям до 0,14 нм, увеличение до 800000x с высококонтрастными изображениями. В качестве подложки использовали углеродную пленку и медную сетку с круглыми отверстиями диаметром 0,1 мм. Для исследований в просвечивающем режиме образцы в виде суспензии предварительно подвергали обработке в ультразвуковой ванне в течение 10 – 15 мин и затем при помощи пипетки полученную суспензию с мелкими частицами наносили на дырчатую углеродную подложку. Как видно на представленных фигурах, частицы гидроксиапатита (Фиг.1), частицы стронций замещенного наноразмерного гидроксиапатита $\text{Ca}_{10-x}\text{Sr}_x(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$, где $x = 1$ (фиг.2) и частицы стронций замещенного наноразмерного гидроксиапатита $\text{Ca}_{10-x}\text{Sr}_x(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$, где $x = 10$, представляют собой кристаллы игольчатой формы. Только у замещенного стронций-гидроксиапатита формулы $\text{Ca}_5\text{Sr}_5(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ частицы округлой формы, практически однородные по размерам (Фиг.3, 5), что является ключевым фактором в эффективности процессов резорбции.

45 Пример 4. Определение биорезорбируемости синтезированных образцов наноразмерного гидроксиапатита в модельных SBF-растворах.

Биорезорбируемость наноразмерных образцов стронций-замещенного гидроксиапатита оценивали по международной стандартной методике в модельном SBF растворе с pH=7,4 [Kokubo, T. Bioactive glass ceramics: properties and applications / T. Kokubo // Biomaterials. □ 1991. □ Vol. 12. № 2. □ P. 155-163]. Модельный SBF-раствор (от англ. «Simulated Body Fluid») – это раствор, который аналогичен по своему химическому составу и концентрации ионов человеческой межтканевой жидкости - плазме крови человека. Синтезированные образцы наноразмерного ГАП навеской $0,2 \pm 0,002$ г помещали и выдерживали в SBF растворах при 37°C в суховоздушном термостате ТС-1/80 СПУ в течение 14 суток. Через фиксированное время экспозиции концентрацию ионов кальция, переходящих в раствор, определяли методом комплексонометрического титрования. Биорезорбируемость, согласно принятой стандартной методике, оценивали по количественному выходу ионов кальция. Результаты представлены в таблице на фиг.5.

Видно, что именно использование замещенного стронций-гидроксиапатита формулы $\text{Ca}_5\text{Sr}_5(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ позволяет получить остеопластический материал с высокими показателями резорбции, превышающими показатели незамещенного ГАП.

Пример 5. Определение рентгеноконтрастности.

Определение рентгеноконтрастности заявленного остеопластического материала проводили по ГОСТ 31578-2012 при помощи денситометра путем сравнения плотности степени почернения испытуемых образцов и алюминиевого клина. В таблице на фиг.5 видно, что рентгеноконтрастностью обладают образцы остеопластического материала, в составе которых содержится ГАП со степенью замещения кальция стронцием равной 5 и 10.

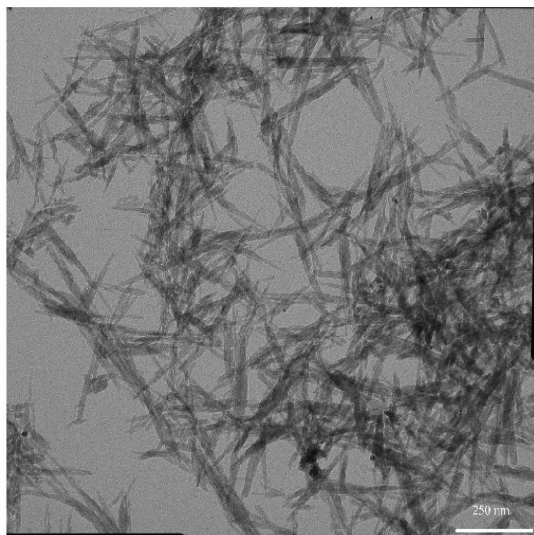
Таким образом, задача по расширению арсенала остеопластических рентгеноконтрастных материалов для замещения дефектов костной ткани без добавления рентгеноконтрастных веществ, с возможностью ускорения процесса биорезорбции, решена.

(57) Формула изобретения

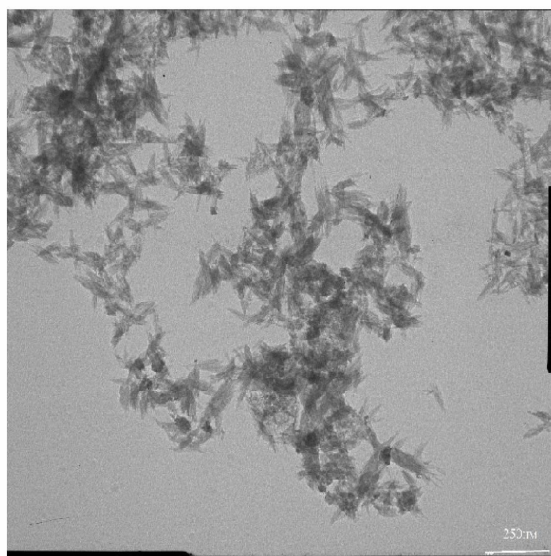
Остеопластический материал для замещения дефектов костной ткани в виде гранул, включающий β -трикальцийфосфат и стронций-замещенный наноразмерный гидроксиапатит формулы $\text{Ca}_5\text{Sr}_5(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$, в следующем соотношении, мас. %:

β -трикальцийфосфат	60
стронций-замещенный наноразмерный гидроксиапатит	40

1

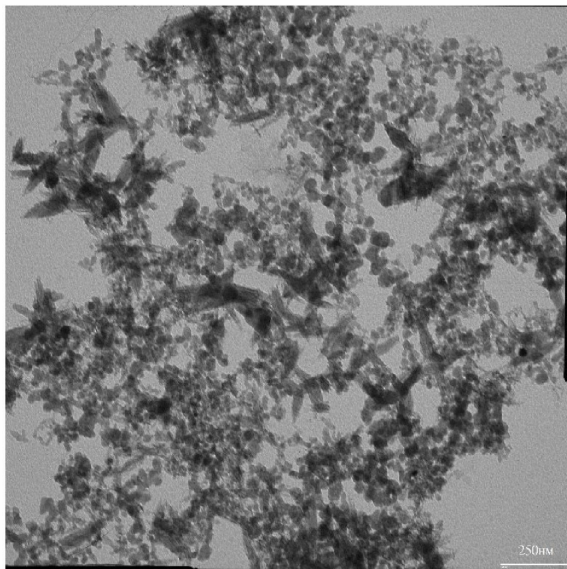


Фиг.1

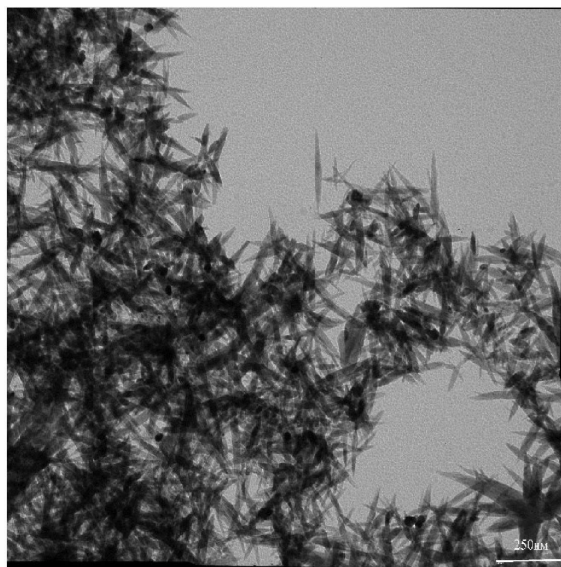


Фиг.2

2



Фиг.3



Фиг.4

Показатели свойств Sr-замещенного ГАП и остеопластического материала для замещения дефектов костной ткани на его основе					
Образец остеопластического материала для замещения дефектов костной ткани	Массовая доля и коэффициент замещения стронцием в ГАП, %/x	Средний размер кристаллов ГАП после синтеза, нм	Форма кристаллов ГАП после синтеза	Концентрация ионов Са после выдерживания остеопластического материала в SBF-растворе 1 час, (мкг/мл)	Рентгеноконтрастность остеопластического материала по ГОСТ 31578-2012
Пример 1	0	Длина 52 Ширина 6	Игольчатая	74	Нерентгеноконтрастная
Пример 2	8,33 / x=1	Длина 76 Ширина 7	Игольчатая	69	Нерентгеноконтрастная
Пример 3	35,24 / x=5	Диаметр 30,3	Преимущественно округлая	90	Рентгеноконтрастная
Пример 4	59,20 / x=10	Длина 230 Ширина 16	Игольчатая	34	Рентгеноконтрастная

Фиг. 5