



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2014121291/15, 27.05.2014

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
27.05.2014

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 27.05.2014

(45) Опубликовано: 27.06.2015 Бюл. № 18

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: Федотов А.Ю. и др. / Синтез фосфатов кальция на макромолекулах хитозана в присутствии аминокислот / Доклады Академии наук / август 2013, Т.451, N5, С.533-536. Zhihong Zhu et al / Studies on induction of L-aspartic acid modified chitosan to crystal growth of the calcium phosphate in supersaturated calcification solution by quartz crystal (см. прод.)

Адрес для переписки:

119991, Москва, Ленинский пр., 49, ИМЕТ РАН

(72) Автор(ы):

Баринов Сергей Миронович (RU),
Фадеева Инна Вилоровна (RU),
Фомин Александр Сергеевич (RU),
Гольдберг Маргарита Александровна (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт металлургии и материаловедения им. А.А. Байкова Российской академии наук (ИМЕТ РАН) (RU)

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ КОМПОЗИЦИОННОГО МАТЕРИАЛА НА ОСНОВЕ ФОСФАТА КАЛЬЦИЯ

(57) Реферат:

Изобретение относится к области медицины и представляет собой способ получения композиционного материала на основе фосфата кальция, заключающийся в том, что получают частицы фосфата кальция в хитозановой матрице путем их осаждения *in situ* в растворе, содержащем высокомолекулярный хитозан и аспарагиновую или глутаминовую аминокислоту, с последующей сушкой, полученный порошок

подвергают одноосному прессованию при удельном давлении 100-1500 МПа/см², после прессования форму нагревают в сушильном шкафу при 100-250°C с последующим охлаждением до температуры 20-25°C и выпрессовыванием готового образца. Изобретение обеспечивает упрощение процедуры получения биосовместимого композиционного материала на основе хитозана. 7 пр., 1 ил.

(56) (продолжение):

microbalance / Biosensors and Bioelectronics / 2006 August, Vol.22, N2, pages 291-297. Z. Babaei et al / Preparation of Nanocomposite Via Calcium Phosphate Formation in Chitosan Matrix Using in Situ Precipitation Approach / Middle-East Journal of Scientific Research / 2013, Vol.13, N7, pages 963-967. RU 2376019 C2, 20.12.2009

RU 2 554 804 C1

RU 2 554 804 C1



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21)(22) Application: **2014121291/15, 27.05.2014**

(24) Effective date for property rights:
27.05.2014

Priority:

(22) Date of filing: **27.05.2014**

(45) Date of publication: **27.06.2015** Bull. № 18

Mail address:

119991, Moskva, Leninskij pr., 49, IMET RAN

(72) Inventor(s):

**Barinov Sergej Mironovich (RU),
Fadeeva Inna Vilorovna (RU),
Fomin Aleksandr Sergeevich (RU),
Goldberg Margarita Aleksandrovna (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Federal'noe gosudarstvennoe bjudzhetnoe
uchrezhdenie nauki Institut metallurgii i
materialovedenija im. A.A. Bajkova Rossijskoj
akademii nauk (IMET RAN) (RU)**

(54) **METHOD FOR PREPARING CALCIUM PHOSPHATE COMPOSITE**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention represents a method for producing a calcium phosphate composite consisting in preparing calcium phosphate particles in a chitosan matrix by depositing in situ in a solution containing high-molecular chitosan and asparagine or glutamic acid followed by drying; that is followed by uniaxial

pressing of the prepared powder at a specific pressure of 100-1,500 MPa/cm²; the pressed form is heated in a drying chamber at 100-250°C and cooled to 20-25°C, whereas the finished form is pressed out.

EFFECT: simplifying the procedure of chitosan biocompatible composite.

7 ex, 1 dwg

R U 2 5 5 4 8 0 4 C 1

R U 2 5 5 4 8 0 4 C 1

Изобретение относится к области композиционных материалов для медицины, а именно травматологии и ортопедии, челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии, и может использоваться для изготовления консолидированных материалов, предназначенных для заполнения костных дефектов.

5 Поскольку костная ткань является композиционным материалом, содержащим фосфаты кальция (ФК) и органические компоненты (коллаген, коллагеновые и неколлагеновые белки), такой состав позволяет нести механические нагрузки, которые являются критичными, например, для керамических костных имплантатов. Поэтому перспективным является использование композиционных материалов, содержащих как неорганические (фосфаты кальция), так и органические компоненты. Помимо коллагена и желатина в качестве органического компонента может использоваться хитозан. Преимуществом хитозана является отсутствие опасных для человека факторов различных заболеваний, что связано с источником хитина и хитозана (как правило, панцири ракообразных, крабов и др. морских животных, не имеющих общих с человеком заболеваний). Кроме того, к достоинствам хитозана можно отнести также наличие у него бактерицидных свойств и отсутствие иммунной активности. Хитозан является биосовместимым и биодегадируемым натуральным полимером, что позволяет его использовать в различных областях медицины, в том числе для быстрого заживления ран, различной этиологии (Хитин и Хитозан. Получение, свойства и применение / Под ред. академика РАСХН К.Г. Скрябина. Наука. 2002. 365 стр.). Создать благоприятные условия для формирования естественной костной ткани возможно при использовании композиционных материалов на основе хитозана, содержащего фосфаты кальция.

Из уровня техники известны наиболее близкие по техническому решению и достигаемому эффекту к предлагаемому следующие изобретения: патент РФ №2376019 С2 «Пористые композиционные материалы на основе хитозана для заполнения костных дефектов». Пористые хитозановые губки получали следующим образом: порошок высокомолекулярного хитозана (молекулярная масса 450000-500000 г/моль) в количестве 1 г (33,3 мас. %) растворяли в водном растворе уксусной кислоты. Затем при перемешивании добавляли 1 г (33,3 мас. %) гранул гидроксиапатита (наполнителя) с размером гранул 100-300 мкм и 1 г (33,3 мас. %) порошка карбоната аммония. В результате получили пластичную композиционную губку с пористостью 85%. Недостатками данного изобретения являются необходимость использования в процессе получения губок лиофильной сушки, а также большое количество операций, предшествующих получению пористых хитозановых губок: синтез ФК, их сушка, дезагрегация, формование и спекание полученных ФК материалов.

Наиболее близким по техническому решению и достигаемому эффекту при получении консолидированных материалов из КМХА является изобретение (Заявка 2011126095/15, 15.12.2009, «Матрикс для костного имплантата и способ его получения»).

Костный матрикс содержит деминерализованный, или недеминерализованный, или обескелеченный костный матрикс, полученный из костей быка или трупа человека.

Недостатками вышеописанного изобретения являются использование ксеногенного материала, который может нести в себе возбудители опасных для человека инфекций, а также существенно больший размер частиц костного матрикса, в 10-100 раз превышающий размер частиц ФК в естественной костной ткани.

45 Задачей настоящего изобретения является создание биосовместимого материала, приближенного по структуре к естественной костной ткани человека, что состоит в наноразмерности частиц ФК в объеме хитозановой матрицы.

Техническим результатом настоящего изобретения является создание

биосовместимого композиционного порошкового материала на основе хитозана (КМХА), содержащего кислые аминокислоты (аспарагиновую или глутаминовую) и фосфаты кальция, полученные *in situ* в растворе хитозана и аминокислоты, близкого по структуре к естественной костной ткани. Технический результат состоит также в упрощении процедуры получения КМХА, не требующей сложного дорогостоящего оборудования (например, лиофильной сушилки), и в сокращении числа операций, связанных с получением КМХА, а кроме того, с сохранением наноразмерности получаемых *in situ* ФК. Технический результат достигается тем, что получают частицы фосфата кальция в хитозановой матрице путем их осаждения *in situ* в растворе, содержащем высокомолекулярный хитозан и аспарагиновую или глутаминовую аминокислоту, с последующей сушкой, полученный порошок подвергают одноосному прессованию при удельном давлении 100-1500 МПа/см², после прессования форму нагревают в сушильном шкафу при 100-250°C с последующим охлаждением до температуры 20-25°C и выпрессовыванием готового образца.

Сущность изобретения состоит в синтезе ФК *in situ*, в растворе, содержащем высокомолекулярный хитозан (М.м. 300000 кДа), аспарагиновую или глутаминовую кислоту. Далее полученный КМХА промывают дистиллированной водой, высушивают на воздухе, просеивают через сито с размером ячейки 96 мкм. Для изготовления эластичных объемных образцов вышеописанные порошки КМХА помещали в стальную пресс-форму и проводили двухстороннее одноосное прессование при удельном давлении прессования 100-1500 МПа, после чего образец в пресс-форме помещали в сушильный шкаф, нагретый до 100-250°C, на 30-60 мин и охлаждали до комнатной температуры (20-25°C), после чего выпрессовывали готовый образец. Для получения пористых образцов в состав пресс-порошка дополнительно вводили 5-15% масс. карбоната аммония.

При нагревании отпрессованного порошка до 100-250°C происходит размягчение КМХА, при этом частицы порошка КМХА приплавляются друг к другу. В присутствии карбоната аммония в пресс-порошке формируется взаимосвязанная поровая структура за счет углекислого газа, выделяющегося при термическом разложении карбоната аммония.

Пример 1

2 г аспарагиновой кислоты растворяли в 100 мл воды, затем в образовавшемся растворе кислоты (рН 3,5-4,0) растворяли 2 г хитозана высокомолекулярного (М.м. 300000 кДа). К образовавшемуся раствору добавляли 40 мл раствора нитрата кальция концентрации 1 моль/л, после чего к раствору при перемешивании добавляли по каплям 40 мл раствора двухзамещенного фосфата аммония концентрации 1 моль/л. рН смеси в конце синтеза 5,5-6,0. Образовавшийся осадок отделяли фильтрованием с отсасыванием на воронке Бюхнера, промывали водой до отрицательной реакции на ион аммония (проба с реактивом Неслера), затем - этанолом и сушили при комнатной температуре на воздухе. Полученный порошок пропускали через сито с диаметром ячейки 96 мкм. Порошок массой 0,4 г, полученный по примеру 1, помещали в стальную пресс-форму и проводили двухстороннее одноосное прессование при удельном давлении прессования 500 МПа, после чего образец в пресс-форме помещали в сушильный шкаф, нагретый до 200°C, на 30 мин, затем охлаждали пресс-форму до комнатной температуры (20-25°C), после чего выпрессовывали готовый образец. Образец имел плотную однородную структуру и прочность около 12 МПа.

Пример 2

0,1 г аспарагиновой кислоты растворяли в 100 мл воды, затем в образовавшемся

растворе кислоты (рН 3,5-4,0) растворяли 0,5 г хитозана высокомолекулярного (М.м. 300000 кДа). Хитозан оставался в виде суспензии, хлопьев - ввиду недостаточного количества кислоты для растворения хитозана (рН смеси 6,5).

Пример 3

5 3 г аспарагиновой кислоты растворяли в 100 мл воды, затем в образовавшемся растворе кислоты (рН 2,5-3,0) растворяли 2 г хитозана высокомолекулярного (М.м. 300000 кДа). К образовавшемуся раствору добавляли 40 мл раствора нитрата кальция концентрации 1 моль/л, после чего к раствору при перемешивании добавляли по каплям 40 мл раствора двухзамещенного фосфата аммония концентрации 1 моль/л. рН смеси
10 4,5-4,8. Осадок не образовывался ввиду высокой кислотности смеси.

Пример 4

0,4 г порошка, полученного по примеру 1, помещали в стальную пресс-форму и проводили двухстороннее одноосное прессование при удельном давлении прессования 200 МПа, после чего образец в пресс-форме помещали в сушильный шкаф, нагретый
15 до 350°C, на 30 мин, затем охлаждали пресс-форму до комнатной температуры (20-25°C), после чего выпрессовывали готовый образец. Образец имел черную окраску ввиду обугливания и прочность менее 1 МПа.

Пример 5

0,5 г порошка, полученного по примеру 1, где вместо аспарагиновой кислоты
20 использована глутаминовая кислота, помещали в стальную пресс-форму и проводили двухстороннее одноосное прессование при удельном давлении прессования 1000 МПа, после чего образец в пресс-форме помещали в сушильный шкаф, нагретый до 150°C, на 60 мин, затем охлаждали пресс-форму до комнатной температуры (20-25°C), после чего выпрессовывали готовый образец. Образец имел плотную однородную беспористую
25 структуру и прочность около 10 МПа.

Пример 6

0,5 г порошка, полученного по примеру 1, смешивали с 0,03 г карбоната аммония (0,57% масс.), полученный порошок помещали в стальную пресс-форму и проводили
30 двухстороннее одноосное прессование при удельном давлении прессования 900 МПа, после чего образец в пресс-форме помещали в сушильный шкаф, нагретый до 250°C, на 40 мин, затем охлаждали пресс-форму до комнатной температуры (20-25°C), после чего выпрессовывали готовый образец. Образец имел пористую однородную структуру и прочность около 4,5 МПа.

Пример 7

35 0,4 г порошка, полученного по примеру 1, помещали в стальную пресс-форму и проводили двухстороннее одноосное прессование при удельном давлении прессования 500 МПа, после чего образец в пресс-форме помещали в сушильный шкаф, нагретый до 300°C, на 30 мин, затем охлаждали пресс-форму до комнатной температуры (20-25°C), после чего выпрессовывали готовый образец. Образец черного цвета имел
40 прочность при изгибе менее 0,1 МПа вследствие деструкции хитозана при температуре 300°C.

Формула изобретения

Способ получения композиционного материала на основе фосфата кальция, отличающийся тем, что получают частицы фосфата кальция в хитозановой матрице
45 путем их осаждения *in situ* в растворе, содержащем высокомолекулярный хитозан и аспарагиновую или глутаминовую аминокислоту, с последующей сушкой, полученный порошок подвергают одноосному прессованию при удельном давлении 100-1500 МПа/

см², после прессования форму нагревают в сушильном шкафу при 100-250°C с последующим охлаждением до температуры 20-25°C и выпрессовыванием готового образца.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

Микрофотография консолидированного композиционного материала, содержащего хитозан, аспарагиновую кислоту и ДКФД, полученная методом СЭМ.

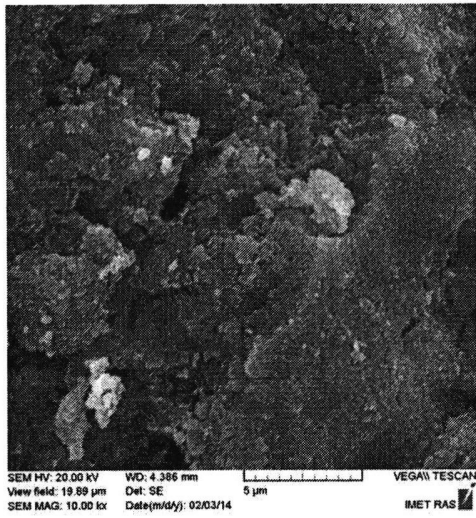


Рис.1