



(51) МПК  
*A61K 31/722* (2006.01)  
*A61K 31/195* (2006.01)  
*A61K 33/06* (2006.01)  
*A61P 19/08* (2006.01)  
*B82B 1/00* (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2014126648/15, 01.07.2014

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
 01.07.2014

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 01.07.2014

(45) Опубликовано: 27.06.2015 Бюл. № 18

(56) Список документов, цитированных в отчете о  
 поиске: RU 2376019 С2, 20.12.2009. RU  
 2240830 С1, 27.11.2004. RU 2356581 С1,  
 27.05.2009

Адрес для переписки:

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

(72) Автор(ы):

Баринов Сергей Миронович (RU),  
 Фадеева Инна Вилоровна (RU),  
 Гольдберг Маргарита Александровна (RU),  
 Тютюкова Юлия Борисовна (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 ПОРИСТЫХ ХИТОЗАНОВЫХ ГУБОК, СОДЕРЖАЩИХ ФОСФАТЫ  
 КАЛЬЦИЯ, ДЛЯ ЗАПОЛНЕНИЯ КОСТНЫХ ДЕФЕКТОВ

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине. Описан способ получения композиционного материала на основе хитозана, содержащего аспарагиновую или глутаминовую аминокислоты в количестве от 2 до 5% мас., а также фосфаты кальция с соотношением Са/Р от 1,0 до 1,67. Способ заключается в барботировании через суспензию фосфатов кальция, полученных *in situ* в растворе хитозана и аспарагиновой или глутаминовой кислоты, с последующей лиофильной сушкой

вспененных продуктов. Пористые матрицы могут использоваться в стоматологии, челюстно-лицевой хирургии, остеопластической хирургии в качестве имплантатов при лечении дефектов костной ткани. Полученные образцы характеризуются равномерной пористой структурой с пористостью 70-85% при одновременном уменьшении размеров фосфата кальция до наноуровня при сокращении числа операций получения материала. 2 ил., 5 пр.



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

*A61K 31/722* (2006.01)*A61K 31/195* (2006.01)*A61K 33/06* (2006.01)*A61P 19/08* (2006.01)*B82B 1/00* (2006.01)(12) **ABSTRACT OF INVENTION**(21)(22) Application: **2014126648/15, 01.07.2014**(24) Effective date for property rights:  
**01.07.2014**

Priority:

(22) Date of filing: **01.07.2014**(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),****Goldberg Margarita Aleksandrovna (RU),****Tjut'kova Julija Borisovna (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 OF OBTAINING POROUS CHITOSAN CALCIUM PHOSPHATE-CONTAINING SPONGES FOR FILLING BONE DEFECTS**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: described is a method of obtaining a composite chitosan-based material, which contains aspartic or glutamine amino acids in a quantity from 2 to 5 wt %, as well as calcium phosphates with a ratio of Ca/P from 1.0 to 1.67. The method consists in barbotage through a suspension of calcium phosphates, obtained in situ in a solution of chitosan and aspartic or glutamic acid, with the following lyophilic drying

of the foamed products. Porous matrices can be applied in dentistry, maxillofacial surgery, osteoplastic surgery as implants in the treatment of bone tissue defects.

EFFECT: obtained samples are characterised by a uniform porous structure with the simultaneous reduction of calcium phosphate dimensions to a nano-level with the reduction of the number of material obtaining operations.

2 dwg, 5 ex

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 (ФК), так и органические компоненты. Помимо коллагена и желатина, 10 в качестве органического компонента может использоваться хитозан. Хитозан является биосовместимым и биodeградируемым натуральным полимером, что позволяет его использовать в различных областях медицины, в том числе для быстрого заживления ран различной этимологии (Хитин и хитозан. Получение, свойства и применение. Под ред. академика РАСХН К.Г. Скрябина. Наука. 2002. 365 стр.). Особенно широкое 15 применение получили хитозановые материалы в виде пластичных пористых губок. За счет пористости данные материалы легко деформируются до требуемого размера (костного дефекта) и после помещения их в сжатом состоянии в костный дефект расправляются (за счет обратной деформации), заполняя объем дефекта. Хитозан 20 относится к полисахаридам - веществам, способствующим формированию костной ткани. Однако хитозановые губки не содержат таких важных для формирования костной ткани элементов, как фосфор и кальций. Поэтому при резорбции таких губок в костном дефекте формируются в основном хрящевые ткани (хондроидные). Фосфаты кальция, такие как дикальцийфосфатдигидрат (ДКФД), октакальциевый фосфат (ОКФ), 25 трикальцийфосфат (ТКФ), аморфизированный фосфат кальция (АФК), осажденный гидроксиапатит (ОГА), карбонатсодержащий гидроксиапатит (КГА), другие замещенные формы гидроксиапатита (ГА), в результате биodeградации в организме человека под действием биологических жидкостей образуют ионы кальция и фосфата, способствующие формированию костной ткани de novo.

30 Из уровня техники известно близкое к предлагаемому по техническому решению и достигаемому эффекту изобретение: патент РФ №2376019 «Пористый композиционный материал на основе хитозана и желатина, содержащий октакальцийфосфат для заполнения костных дефектов». Пористые хитозановые губки получали следующим образом: порошок высокомолекулярного хитозана (молекулярная масса 450000-500000 35 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 ГА (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 40 получения губок уксусной кислоты и карбоната аммония, а также большое количество операций, предшествующих получению пористых хитозановых губок: синтез ФК, их сушка, дезагрегация, формование и спекание полученных ФК материалов.

В патенте РФ №2376019 С2 «Пористые композиционные материалы на основе хитозана для заполнения костных дефектов» получали консолидированные материалы 45 из пористого композиционного матрикса на основе хитозана и ФК (КМХФК). Порошок высокомолекулярного хитозана (молекулярная масса 450000-500000 г/моль) в количестве 1 г (33,3 мас.%) растворили в растворе уксусной кислоты. Затем при перемешивании добавили 1 г (33,3 мас.%) гранул ГА (наполнителя) с размером гранул 100-300 мкм и 1

г (33,3 мас.%) порошка карбоната аммония. Полученную губку промывают этанолом и сушат на воздухе до удаления этанола. В результате получили пластичную композиционную губку с пористостью 85%. Недостатком вышеописанного изобретения являются использование для вспенивания карбоната аммония и уксусной кислоты, приводящее к образованию побочного продукта - ацетата аммония, и необходимость операции отмывки от него.

Задачей настоящего изобретения является создание биосовместимого материала, приближенного по структуре к естественной костной ткани человека, при сокращении числа операций получения материала.

Техническим результатом настоящего изобретения является сохранение пористости материала при одновременном уменьшении размеров ФК до наноуровня (менее 100 нм) при сокращении числа операций получения материала.

Технический результат достигается тем, что пористые хитозановые губки для заполнения костных дефектов, содержащие ФК, получают синтезом *in situ* ФК в водном растворе, содержащем хитозан и аминокислоту (глутаминовую или аспарагиновую), взятых в количестве 2-5 мас.% при температуре реакционной смеси от 37 до 90°C, согласно изобретению, через 30 мин после завершения синтеза реакционную смесь вспенивают барботированием через нее воздуха с использованием компрессора, после чего вспененную массу сушат вымораживанием в лиофильной сушилке.

Сущность изобретения состоит в синтезе ФК *in situ* в растворе, содержащем хитозан, аспарагиновую или глутаминовую кислоту, с последующим вспениванием суспензии и высушиванием ее в лиофильной сушилке. Такой способ получения пористых хитозановых матриц исключает несколько операций - стадию фильтрования ФК, его высушивания, дезагрегации (помол в планетарной или шаровой мельнице) и равномерного распределения в растворе хитозана и аспарагиновой или глутаминовой кислот. Кроме того, предложенный в изобретении способ получения пористых матриц позволяет сохранить размер частиц фосфатов кальция в хитозановой матрице на уровне 30-70 нм, как это имеет место в естественной костной ткани. Наноразмерность частиц ФК в хитозановой матрице сохраняется благодаря отсутствию процесса сушки полученного ФК, при котором происходит агрегация частиц и образование из агрегатов плотных и прочных крупных агрегатов.

В процессе лиофилизации вспененных образцов происходит удаление воды, при котором вода из твердого состояния превращается в газообразное, минуя жидкое состояние. При этом сохраняется пористая структура вспененного образца.

#### 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) при температуре 37°C. 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 двузамещенного фосфата аммония в концентрации 1 моль/л. рН смеси в конце синтеза 5,5-6,0. Через 30 мин после начала перемешивания через суспензию барботировали воздух с использованием компрессора. Вспененную массу помещали в форму, после чего производили сушку вымораживанием с использованием лиофильной сушилки. Основной фазой по данным РФА является ДКФД, на дифрактограммах также присутствуют полосы, соответствующие аспарагиновой кислоте и хитозану. Размер частиц ФК в хитозановой матрице находится в интервале 20-70 нм. Пористость материала в интервале 80-85%, поры взаимосвязанные.

#### Пример 2

6 г аспарагиновой кислоты растворяли в 100 мл воды, затем в образовавшемся растворе кислоты (рН 3,5-4,0) растворяли 6 г хитозана высокомолекулярного (М.м. 300000 кДа) при температуре 60°C. Образовывалась очень вязкая суспензия. При добавлении 60 мл раствора нитрата кальция раствор с суспензией не смешивался, не происходило образование однородного раствора. После добавления фосфата аммония образовывался осадок, который не удалось равномерно распределить в объеме суспензии хитозана. При попытке барботировать воздух через реакционную смесь прохождение пузырьков воздуха через суспензию оказалось невозможным ввиду слишком высокой вязкости последней.

#### 10 Пример 3

1 г аспарагиновой кислоты растворяли в 100 мл воды, затем в образовавшемся растворе кислоты (рН 2,5-3,0) растворяли 1 г хитозана высокомолекулярного (М.м. 300000 кДа) при температуре 90°C. К образовавшемуся раствору добавляли 50 мл раствора нитрата кальция концентрации 1 моль/л, после чего к раствору при перемешивании добавляли по каплям 30 мл раствора двузамещенного фосфата аммония концентрации 1 моль/л. рН смеси в процессе синтеза поддерживали в интервале 8,5-9,0 добавлением раствора аммиака. Через 30 мин после образования осадка суспензию вспенивали барботированием воздуха с использованием компрессора. После вспенивания происходило слишком быстрое оседание пены, что не дало возможности произвести лиофилизацию с сохранением структуры пены. В результате сушки вместо губки образовывался порошок, что объясняется низкой концентрацией хитозана и вследствие этого низкой вязкостью суспензии.

#### Пример 4

5 г глутаминовой кислоты растворяли в 100 мл воды, затем в образовавшемся растворе кислоты (рН 4,0) растворяли 5 г хитозана высокомолекулярного (М.м. 300000 кДа). К образовавшемуся раствору добавляли 60 мл раствора нитрата кальция концентрации 1 моль/л, после чего к раствору при перемешивании добавляли по каплям 40 мл раствора двузамещенного фосфата аммония концентрации 1 моль/л. рН смеси в процессе синтеза поддерживали на уровне 7,0 добавлением раствора аммиака. Через 30 мин после начала перемешивания через суспензию барботировали воздух с использованием компрессора. Вспененную массу помещали в форму, после чего производили сушку вымораживанием с использованием лиофильной сушилки. Основной фазой по данным РФА является АФК, на дифрактограммах присутствуют полосы, соответствующие глутаминовой кислоте и хитозану. Размер частиц ФК в хитозановой матрице находится в интервале 20-70 нм. Пористость матрикса составляла 70-80%, поры взаимосвязанные. На рис. 1(а, б) представлена микроструктура образца, подтверждающая это.

#### Пример 5

4 г аспарагиновой кислоты растворяли в 100 мл воды, затем в образовавшемся растворе кислоты (рН 2,5-3,0) растворяли 4 г хитозана высокомолекулярного (М.м. 300000 кДа) при температуре 90°C. К образовавшемуся раствору добавляли 50 мл раствора нитрата кальция концентрации 1 моль/л, после чего к раствору при перемешивании добавляли по каплям 30 мл раствора двузамещенного фосфата аммония концентрации 1 моль/л. рН смеси в процессе синтеза поддерживали в интервале 8,5-9,0 добавлением раствора аммиака. Через 30 мин после образования осадка суспензию вспенивали барботированием воздуха с использованием компрессора. После вспенивания суспензию высушивали в лиофильной сушилке. Основной фазой по данным РФА является ОГА, что подтверждается сильно уширенными пиками на

дифрактограммах (рис. 2), также присутствуют полосы, соответствующие аспарагиновой кислоте и хитозану. Размер частиц ФК в хитозановой матрице находится в интервале 60-90 нм. Пористость материала в интервале 80-85%, поры взаимосвязанные.

5

#### Формула изобретения

Способ получения пористых хитозановых губок, содержащих фосфаты кальция, для заполнения костных дефектов, отличающийся тем, что синтез *in situ* фосфатов кальция в водном растворе, содержащем хитозан и глутаминовую или аспарагиновую кислоту, взятую в количестве 2-5 мас.%, проводят при температуре реакционной смеси от 37 до 90°C, при этом через 30 мин после завершения синтеза реакционную смесь вспенивают барботированием через нее воздуха с использованием компрессора, после чего вспененную массу сушат вымораживанием в лиофильной сушилке.

15

20

25

30

35

40

45

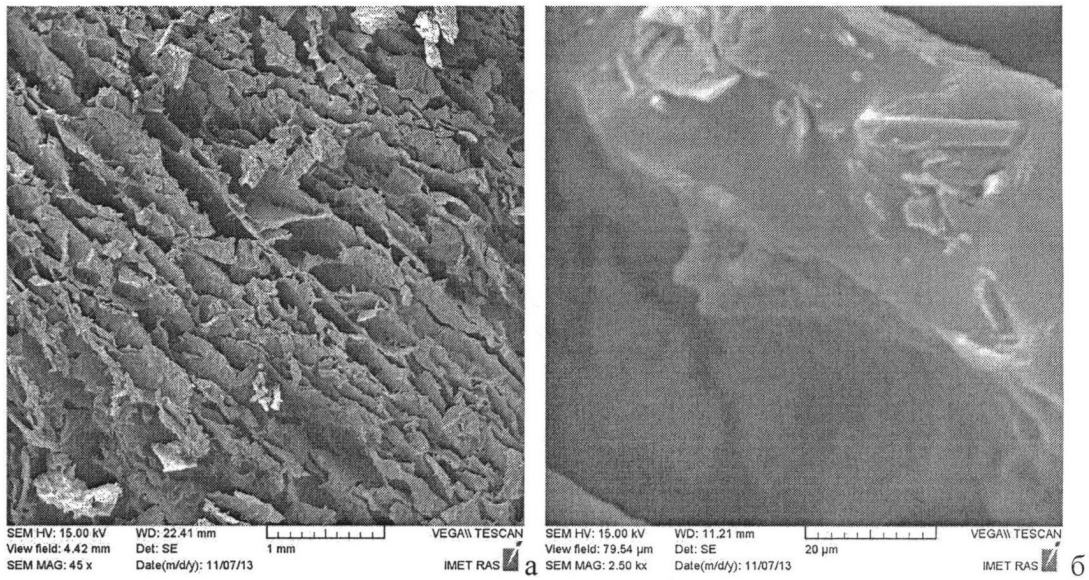


Рис.1

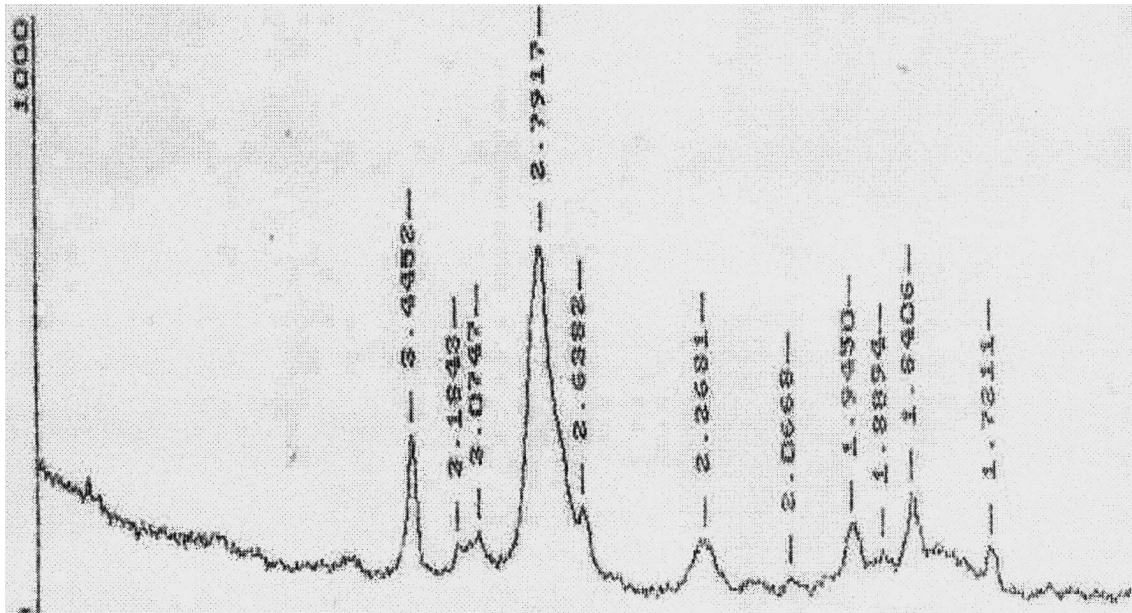


Рис.2