



(51) МПК
A61L 27/02 (2006.01)
A61L 27/12 (2006.01)
A61L 27/14 (2006.01)
C04B 35/447 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2014129276/15, 16.07.2014

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
 16.07.2014

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 16.07.2014

(45) Опубликовано: 10.07.2015 Бюл. № 19

(56) Список документов, цитированных в отчете о
 поиске: RU 2299869 C1, 27.05.2007 . ЕА 19109
 В1, 30.01.2014 . RU 2433836 C1, 20.11.2011.

Адрес для переписки:

119991, Москва, Ленинский пр-кт, 49, ИМЕТ
 РАН

(72) Автор(ы):

Смирнов Валерий Вячеславович (RU),
 Гольдберг Маргарита Александровна (RU),
 Комлев Владимир Сергеевич (RU),
 Баринов Сергей Миронович (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 КЕРАМИЧЕСКИХ ГРАНУЛ НА ОСНОВЕ КАРБОНАТА КАЛЬЦИЯ И ГИДРОКСИАПАТИТА И/ИЛИ КАРБОНАТГИДРОКСИАПАТИТА ДЛЯ ЗАПОЛНЕНИЯ КОСТНЫХ ДЕФЕКТОВ ПРИ РЕКОНСТРУКТИВНО-ПЛАСТИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЯХ

(57) Реферат:

Изобретение относится к области медицины и касается керамических материалов для реконструктивно-пластических операций при поврежденных костных тканях. Описаны материалы на основе системы карбонат кальция - гидроксиапатит и/или каронатгидроксиапатит, содержащие от 20 до 80 масс. % карбоната кальция, обладающие биоактивными свойствами и высокой биорезорбцией, что способствует быстрому восстановлению костной ткани. Гранулы указанного состава получали по суспензионной технологии, основанной на

принципе несмешивающихся жидкостей, в результате диспергирования суспензии на основе раствора полиакриламида в среду растительного масла с температурой 80-180°C. После промывания и сушки полученные гранулы спекали в среде углекислого газа при температуре 620-700°C. Техническим результатом является получение пористых керамических гранул с регулируемым размером от 100 до 2000 мкм, открытой пористостью 40-80% и с размером пор от 20 до 400 мкм. 1 табл., 2 пр.

RU 2 555 348 C1

RU 2 555 348 C1



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

A61L 27/02 (2006.01)*A61L 27/12* (2006.01)*A61L 27/14* (2006.01)*C04B 35/447* (2006.01)(12) **ABSTRACT OF INVENTION**(21)(22) Application: **2014129276/15, 16.07.2014**(24) Effective date for property rights:
16.07.2014

Priority:

(22) Date of filing: **16.07.2014**(45) Date of publication: **10.07.2015** Bull. № 19

Mail address:

119991, Moskva, Leninskij pr-kt, 49, IMET RAN

(72) Inventor(s):

**Smirnov Valerij Vjacheslavovich (RU),
Goldberg Margarita Aleksandrovna (RU),
Komlev Vladimir Sergeevich (RU),
Barinov Sergej Mironovich (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 PRODUCTION OF POROUS CERAMIC GRANULES ON BASIS OF CALCIUM CARBONATE AND HYDROXYAPATITE AND/OR CARBONATE HYDROXYAPATITE FOR FILLING OF BONE DEFECTS AT RECONSTRUCTIVE PLASTIC SURGERIES**

(57) Abstract:

FIELD: biotechnologies.

SUBSTANCE: invention offers the materials on the basis of calcium carbonate system - hydroxyapatite and/or carbonate hydroxyapatite, containing from 20 up to 80 wt % of calcium carbonate with bioactive properties and high bioresorption that favours to fast recovery of bone tissue. Granules of the named composition have been produced according to the suspension technology based on the principle of immiscible liquids as a result of dispergating of suspension on the basis of

polyacrylamide solution into the medium of vegetable oil with the temperature 80-180°C. After washing and drying the produced granules have been baked in the medium of carbon dioxide at the temperature 620-700°C.

EFFECT: obtaining porous ceramic granules with the adjustable size from 100 up to 2000 mcm, open porosity and with pore size from 20 up to 400 mcm.

1 tbl, 2 ex

Одним из наиболее часто и эффективно применяемых видов матриц для инженерии костной ткани являются пористые керамические гранулы. Они представляют собой керамический пористый материал с нерегулярной или близкой к сферической геометрией, на котором происходит культивирование стволовых клеток, факторов роста, протеинов и белков для создания тканеинженерных конструкций. Такие конструкции имплантируют в место костного дефекта при реконструктивно-пластических операциях. Ключевой проблемой является создание специфической архитектуры, способствующей циркуляции физиологических жидкостей, неоваскуляризации и росту новой костной ткани в месте костного дефекта. Предпочтительно, чтобы гранулы имели высокую открытую (до 80%) взаимосвязанную пористость [Weinlander M., Plenk H., Jr., Adar F. and Holmes R. In: *Bioceramics and the human body*, Eds. A.Ravaglioli and A.Krajewski. Elsevier, London, 1992. P. 317].

Керамические гранулы могут изготавливаться разными способами. Для получения гранул с формой, близкой к сферической, в основном используют метод, основанный на сфероидизации жидких капель за счет сил поверхностного натяжения. Реализация этого метода описана в работе [Paul W., Sharma CP. *Development of porous spherical hydroxyapatite granules: application towards protein delivery // J.Mater. SciL: Mater. Med.* 1999. V. 10, N 7. P. 383-388], где пористые сферические гранулы получали в результате смешения смесей суспензии гидроксиапатита в растворе связующего (хитозана) и жидкого парафина. Способ позволяет получать пористые гранулы сферической формы, открытые поры в которых образуются за счет выжигания связки. К недостаткам этого способа можно отнести использование расплавленного парафина и низкую пористость получаемого материала.

Наиболее близкими по техническому решению и достигаемому эффекту являются пористые керамические гранулы фосфатов кальция [патент РФ №2299869, МПК C04B 35/447, C04B 35/626, A61L 27/12, опубл. 27.05.2007. Способ изготовления пористых керамических гранул фосфатов кальция / Комлев В.С., Баринов С.М., Кубарев О.Л.]. В предложенной работе сферические пористые керамические гранулы с открытой пористостью от 20 до 80 об.%, размером от 50 до более чем 2000 мкм, состава от трехкальциевого фосфата (Ca/P=1,5) до гидроксиапатита (ГА) (Ca/P=1,67) получали на основе суспензионной технологии, основывающейся на методе несмешивающихся жидкостей, диспергированием суспензии на основе желатина в среду растительного масла. После диспергирования материалы подвергали термической обработке при температурах от 900 до 1250°C. В результате термической обработки получали высокопористые гранулы, при этом поры формируются в результате удаления желатина и растительного масла. Недостатком данного метода является высокая температура термической обработки, связанная с высокой температурой спекания керамических гранул, содержащих трехкальцийфосфат (ТКФ) и ГА. Кроме того, желатин имеет высокую температуру разложения - 400 до 600°C [Z. Yang, Y. Jiang, L. xin Yu, B. Wen et al. *Preparation and characterization of magnesium doped hydroxyapatite-gelatin nanocomposite // J. Mater. Chem.* 2005. V. 15, P. 1807-1811]. Это может приводить к науглероживанию материала в результате образования свободного углерода или высокоуглеродистых соединений при спекания гранул и, как следствие, ухудшению биологических свойств.

Технический результат предлагаемого изобретения - получение пористых керамических гранул на основе карбоната кальция (КК) и ГА и/или карбонатгидроксиапатита (КГА) с регулируемым размером гранул от 100 до 2000 мкм с низкой температурой спекания 620-700°C с открытой пористостью от 40 до 80 об. % и размером пор 20-400 мкм.

Технический результат предлагаемого изобретения достигается тем, что способ получения пористых гранул на основе карбоната кальция и гидроксипатита и/или карбонатгидроксипатита для заполнения костных дефектов при реконструктивно-пластических операциях отличается тем, что получают порошок состава:

- 5 карбонат кальция 20 до 80 масс. %,
гидроксипатит и/или карбонатгидроксипатит - 20-80 масс. %,
спекающая добавка на основе карбонатов щелочных металлов 3-7 масс. %, взятая
сверх 100% по отношению к порошку;
затем порошок с добавкой смешивают с полиакриламидом и водой с образованием
10 суспензии состава:
полиакриламид - 10-25 масс. %,
порошок с добавкой - 10-40 масс. %,
остальное - вода;
полученную суспензию диспергируют в среду растительного масла с температурой
15 80-180°C и интенсивно перемешивают с последующим промыванием, сушкой и спеканием
гранул в среде углекислого газа при температуре 620-700°C.

В качестве органического связующего используют полиакриламид (ПАА), который в отличие от желатина (прототип) полностью удаляется при термообработке при температуре до 300°C, что связано с низкой температурой его кипения - около 215°C.
20 Это позволяет получать гранулы, спекающиеся при 620-700°C без эффекта науглероживания, т.е. без присутствия свободного углерода и высокоуглеродистых соединений. При кипении ПАА внутри термообрабатываемых гранул образуются крупные поры размером от 20 до 400 мкм, размер и количество которых увеличивается с повышением содержания ПАА в исходном материале. Полученные гранулы имеют
25 более низкую температуру спекания по сравнению с прототипом, это связано с использованием керамического материала на основе системы ГА (КГА)-КК [Гольдберг М.А., Смирнов В.В., Куцев С.В., Шиббаева Т.В., Шворнева Л.И., Сергеева Н.С., Свиридова И.К., Баринов С.М. Композиционные керамические материалы системы гидроксипатит-карбонат кальция // Неорганические материалы. 2010. Т. 46, №11. С.
30 1397-1402] и спекающей добавки в количестве 3-7 масс. % по сравнению с материалами на основе системы ГА-ТКФ, спекающимися при 900-1250°C. При выходе за указанные соотношения в составе порошка - КК менее 20 масс. % и более 80 масс. %, а добавки менее 3 масс. % гранулы не спекается. При увеличении содержания добавки более 7 масс. % гранулы имеют низкую пористость - менее 40%. При этом спекание необходимо
35 проводить в среде, содержащей углекислый газ, что предотвращает разложение материала.

При содержании ПАА в суспензии менее 10 масс. % или содержании порошка менее 10 масс. % или температуры смешения суспензии с растительным маслом менее 80°C гранулы не образуются (растекаются). При содержании ПАА более 25 масс. % или
40 порошка более 40 масс. % получается очень вязкая суспензия, что препятствует формированию гранул при диспергировании в среду растительного масла. При температуре растительного масла выше 180°C образование гранул также невозможно вследствие их разрушения при быстром закипании воды, содержащейся в суспензии гранул. При температуре спекания гранул ниже 620°C они имеют низкую прочность,
45 что приводит к их разрушению. При спекании гранул без использования среды углекислого газа и при температуре выше 700°C происходит термическое разложение материала.

Изобретение иллюстрируется следующими примерами.

Пример 1. В порошок, содержащий 8 г (80 масс. %) карбоната кальция и 2 г (20 масс. %) гидроксиапатита (10 масс. %), вводят добавку 0,3 г (3 масс. %) карбоната натрия, взятую по отношению к порошку сверх 100%. Затем полученный порошок с добавкой в количестве 10 г (10 масс. %) смешивают с 10 г (10 масс. %) ПАА и 80 г (80 масс. %) воды с образованием суспензии. Полученную суспензию диспергируют в среду растительного масла при температуре 80°C и постоянном перемешивании лопастной мешалкой со скоростью 500 об/мин в течение 3 мин. После отстаивания, фильтрования, промывки и сушки полученные гранулы подвергают спеканию при температуре 620°C в среде углекислого газа. Обожженные образцы имели размер 100-300 мкм, присутствуют поры размером 20-50 мкм, открытая пористость составляет 60-70 об. %.

Пример 2. В порошок, содержащий 8 г (20 масс. %) карбоната кальция и 32 г (80 масс. %) карбонатгидроксиапатита, вводят добавку карбоната калия 2,8 г (7 масс. %), взятую по отношению к порошку сверх 100%. Затем полученный порошок с добавкой в количестве 40 г (40 масс. %) перемешивают с 10 г (10 масс. %) ПАА и 50 г (50 масс. %) воды с образованием суспензии. Суспензию вводят в растительное масло с температурой 120°C при постоянном перемешивании лопастной мешалкой со скоростью 100 об/мин в течение 10 мин. После отстаивания, фильтрования, промывки и сушки гранулы подвергают спеканию при температуре 700°C в среде углекислого газа. Обожженные образцы имели размер 1800-2000 мкм, присутствуют поры размером 200-400 мкм, открытая пористость составляет 40-50 об. %.

Были изготовлены образцы гранул в пределах заявленного способа, определены свойства гранул в сравнении с прототипом. Полученные результаты сведены в таблицу.

Образец №	Состав порошка, масс. %		Добавка, масс. %, взятая сверх 100% по отношению к порошку	Состав суспензии, масс. %			Температура масла, °С	Температура спекания, °С	Размер гранул, мкм	Размер пор, мкм	Пористость, %	Примечание
	ГА и/или КГА	КК		Порошок с добавкой	ПАА	Вода						
1	20	80	3	10	10	80	80	620	100-300	20-50	60-70	
2	80	20	7	40	10	50	120	700	1800-2000	200-400	40-50	
3	50	50	5	10	25	65	180	650	800-1200	100-300	70-80	
4 (прототип)	100	0	0	1 г без добавки	1,5 мл 10% раствор желатина		-	1200	1000-10000	1-10	39-41	
5 (прототип)	100% ТКФ	0	0	1 г без добавки	3 мл 10% раствор желатина		-	900	50-400	0,5-15	79-81	
6	100	0	2	20	20	60	80	600				Гранулы после спекания разрушаются
7	0	100	10	5	25	70	100	740				Гранулы после спекания разрушаются
8	50	50	3	5	2	93	200					Не происходит образования гранул из суспензии
8	80	20	7	50	30	20	50					Не происходит образования гранул из суспензии

Формула изобретения

Способ получения пористых гранул на основе карбоната кальция и гидроксиапатита и/или карбонатгидроксиапатита для заполнения костных дефектов при реконструктивно-

пластических операциях, отличается тем, что в порошок состава:

карбонат кальция 20 до 80 масс. %,

гидроксиапатит и/или карбонатгидроксиапатит - 20-80 масс. %,

вводят спекающую добавку на основе карбонатов щелочных металлов 3-7 масс. %, *5*

взятую сверх 100% по отношению к порошку;

полученный порошок с добавкой смешивают с полиакриламидом и водой с образованием суспензии в соотношении:

полиакриламид - 10-25 масс. %;

порошок с добавкой - 10-40 масс. %;

10 остальное - вода,

полученную суспензию диспергируют в среду растительного масла с температурой 80-180°C и интенсивно перемешивают с последующим промыванием, сушкой и спеканием гранул в среде углекислого газа при температуре 620-700°C.

15

20

25

30

35

40

45