



(51) МПК

C08J 9/00 (2006.01)*C01B 25/32* (2006.01)*C08L 5/04* (2006.01)*A61L 27/12* (2006.01)*A61L 27/26* (2006.01)*A61L 27/46* (2006.01)*A61L 27/56* (2006.01)*A61P 19/08* (2006.01)*B82Y 30/00* (2011.01)*B82Y 5/00* (2011.01)*B82Y 40/00* (2011.01)**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ**

(52) СПК

C08J 9/008 (2019.08); *C08L 5/04* (2019.08); *C01B 25/32* (2019.08); *A61L 27/12* (2019.08); *A61L 27/26* (2019.08); *A61L 27/46* (2019.08); *A61L 27/56* (2019.08); *A61P 19/08* (2019.08); *B82Y 5/00* (2019.08); *B82Y 30/00* (2019.08); *B82Y 40/00* (2019.08); *C01P 2004/03* (2019.08); *C01P 2004/04* (2019.08); *C01P 2004/64* (2019.08); *C08J 2207/10* (2019.08); *C08J 2305/04* (2019.08)

(21)(22) Заявка: 2019109162, 29.03.2019

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
29.03.2019Дата регистрации:
01.11.2019

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 29.03.2019

(45) Опубликовано: 01.11.2019 Бюл. № 31

Адрес для переписки:

119334, Москва, ГСП-1, Ленинский пр-т, 49,
ФГБУН Институт металлургии и
материаловедения им. А.А. Байкова
Российской академии наук (ИМЕТ РАН)

(72) Автор(ы):

Фадеева Инна Вилоровна (RU),
Фомин Александр Сергеевич (RU),
Баринов Сергей Миронович (RU),
Трофимчук Елена Сергеевна (RU)

(73) Патентообладатель(и):

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

(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: КАРАЛКИН П. А. и др.,
Биосовместимость и остеопластические
свойства минерал-полимерных
композиционных материалов на основе
альгината натрия, желатина и фосфатов
кальция, предназначенных для трехмерной
печати костнозамещающих конструкций,
Гены и клетки, 2016, т. 11, N 3, сс. 94-101. RU
2554811 C1, 27.06.2015. RU 2412711 C1,
27.02.2011. EP 1372748 (см. прод.)

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПОРИСТЫХ МАТЕРИАЛОВ ИЗ АЛЬГИНАТА НАТРИЯ И ПОЛИВИНИЛПИРРОЛИДОНА, СОДЕРЖАЩИХ ФОСФАТЫ КАЛЬЦИЯ

(57) Реферат:

Изобретение может быть использовано в реконструктивно-пластической хирургии для пластической реконструкции поврежденных костных тканей. Для получения пористых материалов из альгината натрия и поливинилпирролидона, содержащих фосфаты кальция, для заполнения костных дефектов проводят синтез *in situ* фосфатов кальция в 2% водном растворе поливинилпирролидона при

температуре реакционной смеси от 37 до 90°C. После завершения синтеза фосфатов кальция в реакционную смесь добавляют 2% водный раствор альгината натрия, перемешивают в течение 30 мин. Реакционную смесь вспенивают пропусканием через нее воздуха с использованием компрессора. Вспененную массу обрабатывают 5% водным раствором комплексного соединения железа (3+) с салициловой кислотой,

замораживают в морозильной камере при температуре от -10 до -18°C и высушивают в лиофильной сушилке. Изобретение позволяет получить высокопористый биосовместимый материал, включающий равномерно

распределенные наноразмерные частицы фосфатов кальция, приближенный по структуре к естественной костной ткани человека и не содержащий ксеногенные компоненты. 1 ил., 3 пр.

(56) (продолжение):

B1, 22.04.2009. US 20170100507 A1, 13.04.2017. US 20170197008 A1, 13.07.2017.

R U 2 7 0 5 0 8 4 C 1

R U 2 7 0 5 0 8 4 C 1



(51) Int. Cl.

C08J 9/00 (2006.01)*C01B 25/32* (2006.01)*C08L 5/04* (2006.01)*A61L 27/12* (2006.01)*A61L 27/26* (2006.01)*A61L 27/46* (2006.01)*A61L 27/56* (2006.01)*A61P 19/08* (2006.01)*B82Y 30/00* (2011.01)*B82Y 5/00* (2011.01)*B82Y 40/00* (2011.01)**(12) ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

C08J 9/008 (2019.08); *C08L 5/04* (2019.08); *C01B 25/32* (2019.08); *A61L 27/12* (2019.08); *A61L 27/26* (2019.08); *A61L 27/46* (2019.08); *A61L 27/56* (2019.08); *A61P 19/08* (2019.08); *B82Y 5/00* (2019.08); *B82Y 30/00* (2019.08); *B82Y 40/00* (2019.08); *C01P 2004/03* (2019.08); *C01P 2004/04* (2019.08); *C01P 2004/64* (2019.08); *C08J 2207/10* (2019.08); *C08J 2305/04* (2019.08)

(21)(22) Application: 2019109162, 29.03.2019

(24) Effective date for property rights:
29.03.2019Registration date:
01.11.2019

Priority:

(22) Date of filing: 29.03.2019

(45) Date of publication: 01.11.2019 Bull. № 31

Mail address:

119334, Moskva, GSP-1, Leninskij pr-t, 49, FGBUN
Institut metallurgii i materialovedeniya im. A.A.
Bajkova Rossijskoj akademii nauk (IMET RAN)

(72) Inventor(s):

Fadeeva Inna Vilorovna (RU),
Fomin Aleksandr Sergeevich (RU),
Barinov Sergej Mironovich (RU),
Trofimchuk Elena Sergeevna (RU)

(73) Proprietor(s):

Federalnoe gosudarstvennoe byudzhethnoe
uchrezhdenie nauki Institut metallurgii i
materialovedeniya im. A.A. Bajkova Rossijskoj
akademii nauk (IMET RAN) (RU)

(54) METHOD OF PRODUCING POROUS MATERIALS FROM SODIUM ALGINATE AND POLYVINYLPIRROLIDONE CONTAINING CALCIUM PHOSPHATES

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention can be used in reconstructive plastic surgery for plastic reconstruction of damaged bone tissues. For production of porous materials from sodium alginate and polyvinylpyrrolidone containing calcium phosphates for filling of bone defects there performed is synthesis of calcium phosphates in situ in 2 % aqueous solution of polyvinylpyrrolidone at temperature of reaction mixture from 37 to 90 °C. After synthesis of calcium phosphates is completed, 2 % aqueous solution of sodium alginate is added to reaction mixture, mixed for

30 minutes. Reaction mixture is foamed by passing air through it using a compressor. Foamed mass is treated with 5 % aqueous solution of complex compound of iron (3+) with salicylic acid, frozen in a freezing chamber at temperature from -10 to -18 °C and dried in lyophilic drier.

EFFECT: invention enables to obtain a highly porous biocompatible material which includes uniformly distributed nanoparticles of calcium phosphate, which is close in structure to natural bone tissue and does not contain xenogenic components.

1 cl, 1 dwg, 3 ex

Область техники, к которой относится изобретение

Изобретение относится к медицине, а именно к реконструктивно-пластической хирургии для пластической реконструкции поврежденных костно-хрящевых тканей. Уровень техники.

5 Известно, что в результате введения клеточного материала в организм без матрикса-носителя, почти все клетки гибнут из-за отсутствия условий для их пролиферации. По этой причине проблема создания имплантатов на основе матриксов-носителей является одной из ключевых в реализации технологий клеточной трансплантации. Главными требованиями к матриксам-носителям должны быть их высокая биосовместимость и
10 способность стимулировать собственные регенерационные процессы поврежденного органа. Конструирование матриксов-носителей на основе объемных пористых материалов из биodeградируемых полимеров, характеризующихся биосовместимостью, а также возможностью регулировать время биорезорбции имплантата, является одним из новейших направлений в биотехнологии. Разработка полимерных носителей для
15 внедряемых лекарственных препаратов и клеточных культур в виде трехмерных (губки, пространственные сетки) тонкоструктурированных полимерных матриксов составляет ключевую проблему для имплантационных хирургических материалов. Поскольку костная ткань является композиционным материалом, содержащим фосфаты кальция (ФК) и органические компоненты (коллаген, коллагеновые и неколлагеновые белки),
20 такой состав позволяет нести механические нагрузки, которые являются критическими, например, для керамических костных имплантатов. Поэтому перспективным является использование композиционных материалов, содержащих как неорганические компоненты (ФК), так и органические компоненты. Помимо коллагена, желатина и хитозана, в качестве органического компонента может использоваться альгинат натрия.
25 Альгинат натрия является природным полисахаридом, который получают из бурых водорослей, или ламинарии японской. Известно (Патент РФ №2326137 Малесса Р. Способ получения содержащих альгинат пористых формованных изделий), что альгинат натрия взаимодействует с хлоридами многовалентных металлов, образуя нерастворимые в воде гидрогели. Это свойство широко используется для сшивания пленок и объемных
30 материалов из гидрогелей альгината. В изобретении описан способ получения объемных пористых материалов из альгината натрия. Однако, использование альгината натрия в качестве матрикса для клеточных культур не вполне удовлетворяет требованиям, предъявляемым к материалу матрикса, т.к. пролиферация клеток на поверхности альгината затруднена, данный материал вызывает частичную гибель клеток. В связи
35 с этим для биомедицинских применений используют смесевые материалы, например, смеси метилцеллюлозы и альгината (Fadeeva I. V. et al. Methylcellulose films partially crosslinked by iron compounds for medical applications //Materials Today Communications. - 2019. - Т. 18. - С. 54-59).

Известен способ получения нетканых материалов на основе хитозана, содержащих
40 поливинилпирролидон (ПВП), поливиниловый спирт или другими полимерами многоцелевого назначения, используемыми в медицине (Патент РФ №2031661 Средство для лечения ран и оказания первой медицинской помощи /Адамян А.А., Полевов В.Н., Климчук Н.Е. и др.). Недостатком данных материалов является присутствие в их составе хитозана, который до настоящего времени не разрешен к использованию в медицине
45 внутри организма.

В качестве прототипа нами выбрана наиболее близкая к настоящему изобретению статья (Каралкин П. А. и др. Биосовместимость и остеопластические свойства минерал-полимерных композиционных материалов на основе альгината натрия, желатина и

фосфатов кальция, предназначенных для трехмерной печати костнозамещающих конструкций //Гены и клетки. - 2016. - Т. 11. - №. 3.) В данной статье описан способ получения пористых трехмерных матриц на основе желатина и альгината натрия, содержащих фосфаты кальция, с использованием трехмерной печати. Полученные результаты свидетельствуют о целесообразности и перспективности использования трехкомпонентных минерал-полимерных композиционных материалов на основе альгината, желатина и октакальциевого фосфата в качестве «чернил» для 3D-печати остеопластических конструкций. К недостаткам описанного способа получения относится использование в качестве одного из полимерных материалов желатина - полимера животного происхождения. Как известно, органические соединения животного происхождения могут содержать ксеногенные факторы, влияние которых на организм человека недостаточно изучено.

Задачей настоящего изобретения является создание высокопористого биосовместимого материала, содержащего равномерно распределенные наноразмерные ФК, приближенного по структуре к естественной костной ткани человека, и не содержащего ксеногенных факторов.

Техническим результатом настоящего изобретения является создание биосовместимого пористого минерал-полимерного материала, состоящего из ПВП, альгината натрия (alg), в котором наноразмерные фосфаты кальция (ФК), равномерно распределены в объеме полимера.

Технический результат достигается тем, что по способу получения пористых материалов из альгината натрия и поливинилпирролидона, содержащих фосфаты кальция (дикальцийфосфат дигидрат (ДКФД), аморфный фосфат кальция с соотношением $Ca/P=1,5$ (АФК), осажденный гидроксипатит (ОГА), карбонатгидроксипатит (КГА)), включающему синтез *in situ* фосфатов кальция в 2%-ном водном растворе ПВП, при температуре реакционной смеси от 37 до 90°C, согласно изобретению, через 30 мин после завершения синтеза фосфатов кальция в реакционную смесь добавляют 2%-ный водный раствор альгината натрия, так, чтобы массовое соотношение полимеров (ПВП: alg) находилось в пределах от 0,5 до 4, перемешивают в течение 30 мин, после чего реакционную смесь вспенивают пропусканием через нее воздуха с использованием компрессора в течение 10 мин, после чего вспененную массу обрабатывают 5%-ным водным раствором комплексного соединения железа (3+) с салициловой кислотой, замораживают в морозильной камере при температуре от -10°C до -18°C и высушивают в лиофильной сушилке в течение 10-12 часов.

Сущность изобретения состоит в синтезе наноразмерных ФК *in situ*, в растворе, содержащем ПВП, последующем добавлении 2%-ного раствора alg, вспенивании реакционной массы с помощью сжатого воздуха из компрессора в течение 10 мин, обработкой вспененной массы 5%-ным водным раствором комплексного соединения салицилата железа и высушиванием в лиофильной сушилке в течение 10-12 часов. В результате осаждения ФК в растворе ПВП в ячейках полимерной сетки, образованной макромолекулами ПВП, формируются наноразмерные частицы ФК. Поскольку ФК в растворе ПВП осаждаются при непрерывном перемешивании, то в результате распределение ФК в растворе ПВП является равномерным. При добавлении в реакционную смесь 2%-ного водного раствора альгината натрия происходит образование геля за счет частичного сшивания альгината натрия фосфатами кальция. При пропускании воздуха через гель пузырьки воздуха формируют внутри геля систему взаимосвязанных пор. Далее вспененную массу фиксируют посредством обработки 5%-ным водным раствором комплексного соединения железа (3+) с салициловой

кислотой, замораживают при -10 - -18°C и высушивают в лиофильной сушилке в течение 10-12 часов. В процессе сушки происходит сублимация кристаллов льда (переход из твердого состояния в газообразное, минуя жидкое) из вспененного материала через систему взаимосвязанных пор. Структура материала при этом сохраняется. При погружении пористого минерал-полимерного материала в растворы, содержащие воду, происходит набухание материала, в результате проникновения молекул воды между молекулами полимеров, при этом структура материала сохраняется от нескольких часов до нескольких суток. Через 1-5 суток происходит полное растворение материала. Изменяя соотношение ПВП и alg, можно регулировать скорость растворения материала в водных растворах, что является ценным свойством для использования пористого материала при замещении дефектов твердых и мягких тканей человека.

Пример 1.

Готовят 200 мл 2%-ного раствора ПВП растворением 4 г ПВП с молекулярной массой 12000 кДа в 196 мл дистиллированной воды. В реактор, снабженный лопастной верхнеприводной мешалкой, помещают полученный раствор ПВП, добавляют 1 мл раствора гидрофосфата аммония концентрации 0,1 моль/л, затем капельно, при постоянном перемешивании добавляют 10 мл раствора нитрата кальция концентрации 0,01 моль/л, перемешивают при температуре 25°C в течение 30 мин, после чего добавляют 50 мл 2%-ного водного раствора альгината натрия (массовое соотношение ПВП:alg= 4:1) и продолжают перемешивание в течение 20 мин. В образовавшийся гель погружают трубку, соединенную с компрессором, и пропускают в гель воздух в течение 10 мин. Вспененную массу обрабатывают 5%-ным водным раствором комплексного соединения железа (+3) с салициловой кислотой, замораживают в морозильной камере при -10°C в течение 8-10 часов, после чего помещают в лиофильную сушилку и высушивают в течение 10-12 часов.

Полученный материал характеризуется пористостью 70-80%, устойчивостью в водных растворах в течение 2 суток. Определенный методом ПЭМ фазовый состав ФК соответствует ДКФД. На рис. 1 приведено СЭМ изображение материала, на котором видны частицы ДКФД размером которых не более 100 нм, равномерно распределенные в объеме полимера.

Пример 2.

Готовят 100 мл 2%-ного раствора ПВП растворением 2 г ПВП с молекулярной массой 12000 кДа в 98 мл дистиллированной воды. В реактор, снабженный лопастной верхнеприводной мешалкой, помещают полученный раствор ПВП, добавляют 6 мл раствора гидрофосфата аммония концентрации 0,1 моль/л, затем капельно, при постоянном перемешивании добавляют 10 мл раствора хлорида кальция концентрации 0,01 моль/л, перемешивают при температуре 90°C в течение 30 мин, после чего добавляют 100 мл 2%-ного водного раствора альгината натрия (массовое соотношение ПВП:alg= 1) и продолжают перемешивание в течение 20 мин. В образовавшийся гель погружают трубку, соединенную с компрессором, и пропускают в гель воздух в течение 5 мин. Вспененную массу обрабатывают 5%-ным водным раствором комплексного соединения железа (+3) с салициловой кислотой, замораживают в морозильной камере при -18°C в течение 8-10 часов, после чего помещают в лиофильную сушилку и высушивают в течение 10-12 часов.

Полученный материал характеризуется пористостью 80-85%, устойчивостью в водных растворах в течение 1 суток. Определенный методом ПЭМ фазовый состав ФК соответствует апатиту.

Пример 3.

Готовят 100 мл 2%-ного раствора ПВП растворением 2 г ПВП с молекулярной массой 12000 кДа в 98 мл дистиллированной воды. В реактор, снабженный лопастной верхнеприводной мешалкой, помещают полученный раствор ПВП, добавляют 2 мл раствора гидрофосфата аммония концентрации 0,1 моль/л, затем капельно, при
5 постоянном перемешивании добавляют 3 мл раствора хлорида кальция концентрации 0,1 моль/л, перемешивают при температуре 25°C в течение 30 мин, после чего добавляют 10 мл 2%-ного водного раствора альгината натрия (массовое соотношение ПВП:alg=10:1) и продолжают перемешивание в течение 20 мин. В образовавшийся гель погружают трубку, соединенную с компрессором и пропускают в гель воздух в течение 5 мин.
10 Вспененную массу обрабатывают 5%-ным водным раствором обрабатывают 5%-ным водным раствором комплексного соединения железа (+3) с салициловой кислотой, замораживают в морозильной камере при -18°C в течение 8-10 часов, после чего помещают в лиофильную сушилку и высушивают в течение 10-12 часов.

Полученный материал характеризуется пористостью 70-80%, в водных растворах
15 материал растворяется в течение 60 мин. Определенный методом ПЭМ фазовый состав ФК соответствует аморфному фосфату кальция (АФК). Размер частиц АФК - 40-50 нм.

(57) Формула изобретения

Способ получения пористых материалов из альгината натрия и
20 поливинилпирролидона, содержащих фосфаты кальция, включающий синтез *in situ* фосфатов кальция в 2%-ном водном растворе поливинилпирролидона при температуре реакционной смеси от 37 до 90°C, перемешивание смеси, пропускание через смесь воздуха для вспенивания массы, обработку вспененной массы раствором салицилата железа, формование и высушивание смеси в лиофильной сушилке, отличающийся тем,
25 что через 30 мин после завершения синтеза фосфатов кальция в реакционную смесь добавляют 2%-ный водный раствор альгината натрия так, чтобы массовое соотношение полимеров (ПВП:alg) находилось в пределах от 0,5 до 4, перемешивают в течение 30 мин, после чего реакционную смесь вспенивают пропусканием через нее воздуха с использованием компрессора в течение 10 мин, после чего вспененную массу
30 обрабатывают 5%-ным водным раствором комплексного соединения железа (3+) с салициловой кислотой, замораживают в морозильной камере при температуре от -10 до -18°C и высушивают в лиофильной сушилке до полного удаления влаги.

35

40

45

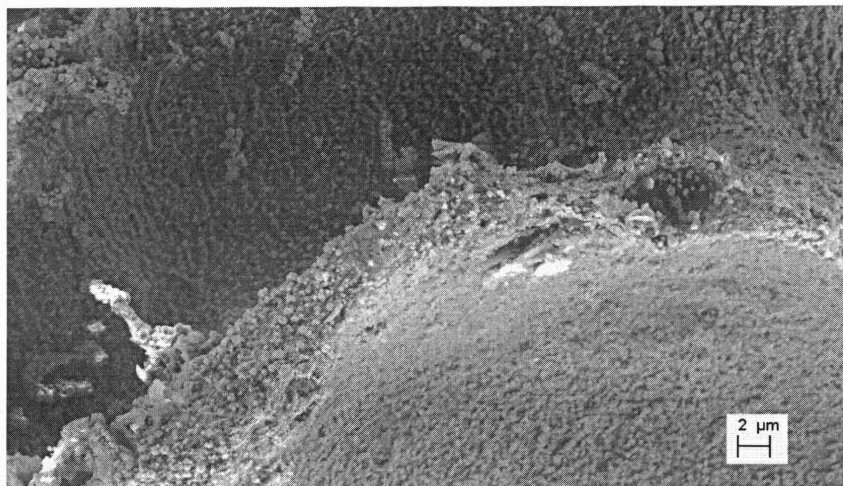


Рис.1