



**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2014154274/15, 31.12.2014

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
31.12.2014

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 31.12.2014

(43) Дата публикации заявки: 20.07.2016 Бюл. № 20

(45) Опубликовано: 20.12.2016 Бюл. № 35

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: RU 2342319 C1, 28.12.2008. Синтез, функционализация и физико-химическое исследование наночастиц магнетита для биомедицинского применения Ефремова Мария Владимировна Магистрант Московский Государственный Университет имени М.В.Ломоносова, факультет наук о материалах, Москва, Россия. Перечень данных [он-лайн] 2014 [найдено 2016.05.27] - найдено в (см. прод.)

Адрес для переписки:

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

(72) Автор(ы):

Волковняк Наталья Николаевна (RU),
Храмов Георгий Викторович (RU),
Иванов Максим Борисович (RU),
Гребцова Елена Александровна (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Белгородский государственный национальный исследовательский университет" (НИУ "БелГУ") (RU)

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ГРАНУЛИРОВАННОГО НАНОКРИСТАЛЛИЧЕСКОГО ГИДРОКСИЛАПАТИТА

(57) Реферат:

Изобретение относится к фармацевтической промышленности, а именно к способу получения гранулированного нанокристаллического гидроксилapatита (ГАП). Способ получения гранулированного нанокристаллического гидроксилapatита включает синтез гидроксилapatита в насыщенном растворе гидроксида кальция, декантированном после суточного отстаивания от осевших агрегатов Са (ОН)₂, путем приливания щелочного раствора ортофосфорной кислоты при постоянном

перемешивании до достижения значения рН реакционной смеси не ниже 10, затем отстаивают, декантируют жидкую фазу и замораживают полученный коллоидный раствор высокочистого наногидроксилapatита в камере лиофильной сушки, предварительно охлажденной, после чего осуществляют лиофильную сушку в вакууме при температуре -5°C и готовые гранулы разделяют на фракции. Вышеописанный способ позволяет просто и надежно получить гранулы нанокристаллического высокочистого ГАП в диапазоне от 0,5 до 2 мм. 1 ил., 2 табл., 6 пр.

RU 2 605 296 C2

RU 2 605 296 C2

(56) (продолжение):

Интернете: URL: http://lomonosov-msu.ru/archive/Lomonosov_2014/2737/2737.pdf. Промышленная технология лекарств. В 2-х томах. Под ред. Проф. В.И.Чуешова Харьков: Изд-во НФАУ МТК-Книги, 2002, с. 506. Волковняк Н.Н. и др. Исследование физико-химических свойств органоминерального нанокompозита гидроксилпатит/желатина//IV Всероссийская конференция по наноматериалам НАНО 2011, 01-01 марта 2011 года, с.525.

R U 2 6 0 5 2 9 6 C 2

R U 2 6 0 5 2 9 6 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
C01B 25/32 (2006.01)
B82B 3/00 (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**(21)(22) Application: **2014154274/15, 31.12.2014**(24) Effective date for property rights:
31.12.2014

Priority:

(22) Date of filing: **31.12.2014**(43) Application published: **20.07.2016** Bull. № 20(45) Date of publication: **20.12.2016** Bull. № 35

Mail address:

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

(72) Inventor(s):

**Volkovnyak Natalya Nikolaevna (RU),
Khamov Georgij Viktorovich (RU),
Ivanov Maksim Borisovich (RU),
Grebtsova Elena Aleksandrovna (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Federalnoe gosudarstvennoe avtonomnoe
obrazovatelnoe uchrezhdenie vysshego
obrazovaniya "Belgorodskij gosudarstvennyj
natsionalnyj issledovatel'skij universitet" (NIU
"BelGU") (RU)**(54) **METHOD OF PRODUCING GRANULAR NANOCRYSTALLINE HYDROXYLAPATITE**

(57) Abstract:

FIELD: pharmaceuticals.

SUBSTANCE: invention relates to pharmaceutical industry, namely to method of producing granular nanocrystalline hydroxylapatite (GAP). Method of producing granular nanocrystalline hydroxylapatite involves synthesis of hydroxylapatite in saturated solution of calcium hydroxide, decanted after daily settling from settled aggregates of $\text{Ca}(\text{OH})_2$, by adding alkali solution of orthophosphoric acid, while stirring constantly, until pH reaction of mixture is above 10,

then it is settled, liquid phase is decanted and frozen, obtained colloid solution of high-purity nanohydroxyapatite is freeze-dried in liqophilic chamber, which is preliminary cooled; that is followed by freeze-drying in vacuum at temperature of -5°C and ready granules are separated into fractions.

EFFECT: described method enables easy and reliable production of granules of nanocrystalline high-purity GAP in range of $\frac{1}{2}$ to 2 mm.

1 cl, 1 dwg, 2 tbl, 6 ex

RU 2 605 296 C 2

RU 2 605 296 C 2

Изобретение относится к технологии получения неорганических материалов, а именно к способу получения нанокристаллического высокочистого гидроксилapatита (далее ГАП) в форме гранул, который может быть использован для производства медицинских материалов, стимулирующих восстановление дефектов костной ткани.

5 Известно техническое решение по патенту РФ №2100274 (опубликован 1997.12.27), согласно которому для получения гидроксилapatита кальция готовят суспензию гидроокиси кальция с фосфорной кислотой, приливаемой по каплям до значения рН 9-11, с последующим фильтрованием, затем высушенный продукт реакции гидроокиси кальция и фосфорной кислоты в присутствии гидроксилсодержащего компонента
10 (например, гидроксида кальция, стронция, циркония, алюминия), взятого в количестве 10-12% к массе продукта, подвергают двойной термообработке при 600-700°C в течение 20-30 мин и при 1000-1400°C в течение 1-4 ч.

Известен способ получения порошка гидроксилapatита по патенту РФ №2038293 (опубликован 1995.06.27), согласно которому исходные растворы нитрата кальция и
15 фосфата аммония нейтрализуют аммиаком до рН 11. В раствор нитрата кальция вводят гидроксилapatит в количестве 5-25% от стехиометрического. Смешивают растворы при молярном отношении кальций/фосфор, равном 1,67. Концентрация растворов при смешивании, мол/л: нитрат кальция 0,70-0,90; фосфат аммония 0,20-0,30. Осадок фильтруют, промывают, сушат и прокаливают. Получают однофазный продукт.

20 Недостатком вышеуказанных способов является то, что они направлены на получение готового однофазного продукта в виде порошка с высокочистой крупнокристаллической фазой, но не решают задачу получения гранулированного нанокристаллического гидроксилapatита.

В патенте №2104924 (опубл. 20.02.1998) также описан способ получения порошка
25 гидроксилapatита без сложного аппаратного оформления, который включает смешивание гидроксида кальция и фосфорной кислоты, отстаивание, фильтрование и сушку готового продукта. Выход гидроксилapatита составляет 100%. Недостатком данного способа является то, что он не ставит целью получение гранул наноразмерного гидроксилapatита. Кроме того, указанный способ требует достаточно высоких
30 температур для сушки свыше 100°C и прокаливания свыше 1000°C.

В патенте РФ №2342938 (опубликован 2009.01.10) описан синтез гидроксилapatита путем приливания к раствору гидроксида кальция раствора ортофосфорной кислоты, затем к полученному коллоиду высокочистого наноразмерного гидроксилapatита с
35 концентрацией от 5 до 40% добавляют этиловый или изопропиловый спирт до достижения концентрации гидроксилapatита в спирте от 0,2 до 20%. Полученную спиртовую смесь обрабатывают ультразвуком частотой 10-50 кГц в течение 1-2 часов. Заявленный способ позволяет получить спиртовой коллоид наноразмерного гидроксилapatита с высокой стабильностью.

Недостатком технического решения, описанного в патенте №2342938, является то,
40 что оно направлено на получение нанокристаллического гидроксилapatита в виде геля, а не на получение гранул нанокристаллического высокочистого гидроксилapatита.

Известен способ изготовления гранул гидроксилapatита по патенту РФ №2299869 (опубл. 2007.05.27.), заключающийся в предварительном синтезировании порошка
45 фосфата кальция с соотношением Ca/P от 1,5 до 1,67, приготвлении суспензии с 10%-ным раствором желатина на 1 г порошка при температуре раствора 10-39°C, которую затем диспергируют в нейтральной жидкой среде растительного масла, перемешивая смесь лопастной мешалкой со скоростью вращения 100-1500 об/мин. Под действием сил поверхностного натяжения образуются гранулы сферической формы, которые

промывают, сушат и подвергают термической обработке при температуре 900-1250°C. В результате получают пористые сферические гранулы с регулируемым размером и открытой пористостью 20-80 об. %.

Недостатком известного изобретения является получение гранул из гидроксилapatита, не относящегося к наноразмерному, и присутствие желатина.

Наиболее близким, выбранным за прототип, является способ по патенту РФ №2342319 (опубликован 2008.11.27), где раскрыт способ получения наноразмерного гидроксилapatита, который включает синтез гидроксилapatита в насыщенном растворе гидроксида кальция, декантированном после суточного отстаивания от осевших агрегатов $\text{Ca}(\text{OH})_2$, путем приливания со скоростью 1,5-2,2 мл/мин на литр щелочного раствора 10-20%-ного раствора ортофосфорной кислоты при постоянном перемешивании до достижения значения pH реакционной смеси не ниже 10, далее перемешивают еще в течение 20-30 минут, отстаивают в течение 1-2 часов и декантируют до тех пор, пока на поверхности не перестанет образовываться жидкая фаза. Полученный продукт представляет собой коллоидный раствор высокочистого гидроксилapatита с концентрацией 1,5-2%, который затем подвергают полному замораживанию с последующим размораживанием при температуре не более 60°C и декантацией жидкой фазы. Данный способ решает задачу получения наноразмерного высокочистого гидроксилapatита с размером частиц гидроксилapatита по длине 100-200 нм, по ширине 30-40 нм в виде готового к употреблению коллоидного или гелеобразного продукта с заранее заданной концентрацией, однако гелеобразный ГАП в отличие от гранулированного не может быть использован для заполнения объема дефекта костной ткани без потери формы.

Задачей предлагаемого изобретения является создание способа получения гранулированного нанокристаллического высокочистого гидроксилapatита.

Технический результат - возможность получения готовых гранул нанокристаллического высокочистого ГАП в диапазоне от 0,5 до 2 мм, что обеспечивает:

- полное заполнение объема дефекта костной ткани без потери формы;
- сквозное прорастание дефекта костной ткани по поверхности гранул вновь образованной костной тканью в течение короткого срока за счет открытой макропористости и остеокондуктивности гранул из нанокристаллического ГАП;
- формирование в открытых порах развитой сосудистой системы за счет оптимального размера гранул ГАП;
- замену в сжатые сроки синтетического имплантируемого материала на зрелую вновь образованную костную ткань благодаря высокой резорбируемости гранулированного нанокристаллического ГАП.

Кроме того, предлагаемый гранулированный нанокристаллический ГАП может быть использован для нанесения биоактивных покрытий газоплазменными методами на элементы эндопротезов крупных суставов.

Задача решается за счет того, что в способ, взятый за прототип, в котором для синтеза гидроксилapatита используют насыщенный раствор гидроксида кальция, полученный декантированием водного раствора от осевших агрегатов $\text{Ca}(\text{OH})_2$, в который при перемешивании приливают со скоростью 1,5 - 2,2 мл/мин на литр щелочного раствора 10-20% ортофосфорной кислоты до достижения значения pH реакционной смеси не ниже 10, продолжают перемешивание в течение 20-30 минут, затем отстаивают в течение 8-24 часов, декантируют жидкую фазу и замораживают, внесены следующие новые признаки:

- используют раствор ортофосфорной кислоты с концентрацией не выше 40%,

который приливают при перемешивании со скоростью не менее 0,5 и не более 2,5 мл/мин на литр щелочного раствора;

- замораживание коллоидного раствора высокочистого наногидроксилпатита проводят в камере лиофильной сушки, предварительно охлажденной до -40°C , в течение 2-3 часов;

- проводят лиофильную сушку в вакууме при температуре -5°C в течение 24 часов;

- полученные гранулы разделяют на фракции нужных размеров.

Отличительные признаки, подтверждающие новизну и изобретательский уровень заявляемого способа:

- более высокие значения концентрации приливаемого при постоянном перемешивании раствора ортофосфорной кислоты 10-40% со скоростью 0,5 - 2,5 мл/мин на литр щелочного раствора, что позволяет получить более высокую дисперсность, т.е. увеличить удельную поверхность частиц наноразмерного ГАП. При этом использование раствора ортофосфорной кислоты с концентрацией выше 40%

нецелесообразно, т.к. начинается снижение величины удельной поверхности. Расширение диапазона скорости приливания раствора ортофосфорной кислоты позволяет расширить технологические возможности и при этом обеспечить достижение поставленной задачи. Кроме того, при скорости приливания раствора ортофосфорной кислоты выше 2,5 мл/мин высока вероятность образования кислых фосфатов кальция, а если скорость ниже

0,5 мл/мин - значительно увеличивается длительность синтеза, что нецелесообразно;

- замораживание коллоидного раствора высокочистого наногидроксилпатита в камере лиофильной сушки предварительно охлажденной до -40°C , в течение 2-3 часов, что позволяет формировать гранулы заданного размера;

- проведение лиофильной сушки в вакууме при температуре -5°C в течение 24 часов, что позволяет получить сухой готовый продукт.

В графических материалах на Фиг. 1 представлены полученные с помощью просвечивающей электронной микроскопии на микроскопе Теснаі G2 F20 S-TWIN изображения частиц ГАП: а - светлопольное изображение, б - темнопольное изображение частиц. Эти изображения подтверждают нанокристаллическое состояние ГАП полученных по предлагаемому способу гранулах.

Примеры осуществления предлагаемого изобретения.

Пример 1

Готовят насыщенный раствор гидроксида кальция $\text{Ca}(\text{OH})_2$, тщательно перемешивают и отстаивают 1 сутки при $t_{(\text{раствора})}=20-25^{\circ}\text{C}$ и $\text{pH}_{(\text{раствора})}=12,5\pm 0,2$.

Полученный щелочной раствор декантируют путем сливания осветленного верхнего слоя. Насыщенный щелочной раствор должен быть прозрачный и без агрегатов $\text{Ca}(\text{OH})_2$. Осадок $\text{Ca}(\text{OH})_2$ можно залить дистиллированной водой для повторного использования.

К полученному после декантации насыщенному щелочному раствору гидроксида кальция в количестве 1 л при постоянном перемешивании и температуре 20°C приливают 10%-ный раствор ортофосфорной кислоты со скоростью 1,3 мл/мин, постоянно контролируя значение рН при помощи рН-метра, до достижения в реакционной смеси рН не ниже 10. В результате образуется хлопьевидный коллоидный раствор гидроксилпатита с размерами частиц по длине 100-200 нм, по ширине 30-40 нм при размере кристаллитов порядка 10 нм и с удельной поверхностью $112 \text{ м}^2/\text{г}$.

Раствор перемешивают в течение 20-30 минут и дают отстояться, через несколько часов коллоидный раствор гидроксилпатита оседает, смесь декантируют путем

сливания осветленного верхнего слоя.

В результате полученный продукт представляет собой 1,5-3% коллоидный раствор высокочистого гидроксилапатита с размерами частиц по длине 100-200 нм, по ширине 30-40 нм при размере кристаллитов порядка 10 нм, который затем замораживают при -40°C и проводят лиофильную сушку в вакууме при температуре -5°C в течение 24 ч, готовые гранулы размером от 0,5 до 2,0 мм разделяют на фракции.

Пример 2

К полученному по примеру 1 насыщенному щелочному раствору гидроксида кальция при тех же температурных и скоростных условиях приливают 20%-ный раствор ортофосфорной кислоты до достижения в реакционной смеси рН не ниже 10. В результате образуется хлопьевидный коллоидный раствор гидроксилапатита с размерами частиц по длине 100-200 нм, по ширине 30-40 нм при размере кристаллитов порядка 10 нм и с удельной поверхностью 175 м²/г. Далее синтез ведется по примеру 1.

Пример 3

К полученному по примеру 1 насыщенному щелочному раствору гидроксида кальция при тех же температурных и скоростных условиях приливают 30%-ный раствор ортофосфорной кислоты до достижения в реакционной смеси рН не ниже 10. В результате образуется хлопьевидный коллоидный раствор гидроксилапатита с размерами частиц по длине 100-200 нм, по ширине 30-40 нм при размере кристаллитов порядка 10 нм и с удельной поверхностью 170,7 м²/г. Далее синтез ведется по примеру 1.

Пример 4

К полученному по примеру 1 насыщенному щелочному раствору гидроксида кальция при тех же температурных и скоростных условиях приливают 40%-ный раствор ортофосфорной кислоты до достижения в реакционной смеси рН не ниже 10. В результате образуется хлопьевидный коллоидный раствор гидроксилапатита с размерами частиц по длине 100-200 нм, по ширине 30-40 нм при размере кристаллитов порядка 10 нм и с удельной поверхностью 170,7 м²/г. Далее синтез ведется по примеру 1.

Параметры синтезированного по предлагаемому способу ГАП в зависимости от концентрации ортофосфорной кислоты по примерам 1-4 сведены в таблицу 1.

Таблица 1. Сводная таблица для синтеза наноразмерного ГАП при разной концентрации ортофосфорной кислоты.

Концентрация к и с л о т ы , мас.%	Удельная поверх- ность, м ² /г	Размер частиц, рассчи- танный по удельной поверхности, нм	Средний размер пор, нм	Объем пор, см ³ /г
10	112	16,9	19,3	0,54
20	175	10,8	10,5	0,46
30	170,7	11,1	10,7	0,45
40	184,7	10,3	9,8	0,45

Пример 5

Готовят насыщенный раствор гидроксида кальция Са(ОН)₂, тщательно перемешивают и отстаивают 1 сутки при t_(раствора)=20°C и рН_(раствора)=12,5±0,2.

Полученный щелочной раствор декантируют путем сливания осветленного верхнего слоя. Насыщенный щелочной раствор должен быть прозрачным и без агрегатов Са(ОН)₂. Осадок Са(ОН)₂ можно залить дистиллированной водой для повторного

использования.

К 1 л полученного по примеру №1 насыщенного щелочного раствора гидроксида кальция при постоянном перемешивании и температуре 20-25°C приливают 30%-ный раствор ортофосфорной кислоты со скоростью 0,5 мл/мин, постоянно контролируя значение рН при помощи рН-метра, до достижения в реакционной смеси рН не ниже 10. В результате образуется хлопьевидный коллоидный раствор гидроксилapatита с размерами частиц по длине 100-200 нм, по ширине 30-40 нм при размере кристаллитов порядка 10 нм и удельной поверхностью 137,5 м²/г.

Раствор перемешивают в течение 20-30 минут и дают отстояться, через несколько часов коллоидный раствор гидроксилapatита оседает, смесь декантируют путем сливания осветленного верхнего слоя.

В результате полученный продукт представляет собой 1,5-3% коллоидный раствор высокочистого гидроксилapatита с размерами частиц по длине 100-200 нм, по ширине 30-40 нм при размере кристаллитов порядка 10 нм, который затем замораживают при -40°C в течение 2-3 ч и проводят лиофильную сушку в вакууме при температуре -5°C в течение 24 ч, готовые гранулы разделяют на фракции нужных размеров.

Пример 6

Готовят насыщенный раствор гидроксида кальция Ca(OH)₂, тщательно перемешивают и отстаивают 1 сутки при t_(раствора)=20°C и рН_(раствора)=12,5±0,2.

Полученный щелочной раствор декантируют путем сливания осветленного верхнего слоя. Насыщенный щелочной раствор должен быть прозрачным и без агрегатов Ca(OH)₂. Осадок Ca(OH)₂ можно залить дистиллированной водой для повторного использования.

К полученному после декантации насыщенному щелочному раствору гидроксида кальция в количестве 1 л при постоянном перемешивании и температуре 20-25°C приливают 30%-ный раствор ортофосфорной кислоты со скоростью 2,5 мл/мин, постоянно контролируя значение рН при помощи рН-метра, до достижения в реакционной смеси рН не ниже 10. В результате образуется хлопьевидный коллоидный раствор гидроксилapatита с размерами частиц по длине 100-200 нм, по ширине 30-40 нм при размере кристаллитов порядка 10 нм и удельной поверхностью 149,7 м²/г.

Раствор перемешивают в течение 20-30 минут и дают отстояться, через несколько часов коллоидный раствор гидроксилapatита оседает, смесь декантируют путем сливания осветленного верхнего слоя.

В результате полученный продукт представляет собой 1,5-3% коллоидный раствор высокочистого гидроксилapatита с размерами частиц по длине 100-200 нм, по ширине 30-40 нм при размере кристаллитов порядка 10 нм, который затем замораживают при -40°C в течение 2-3 ч и проводят лиофильную сушку в вакууме при температуре -5°C в течение 24 ч, готовые гранулы разделяют на фракции нужных размеров.

Параметры наноГАП, синтезированного при разных скоростях приливания ортофосфорной кислоты, сведены в таблицу 2.

Таблица 2. Сводная таблица для синтеза наноГАП при разной скорости приливания ортофосфорной кислоты синтеза.

Скорость, мл/мин	Удельная поверхность, м ² /г	Размер частиц, рассчитанный по удельной поверхности, нм	Объем пор, см ³ /г	Средний размер пор, нм
2,5	149,7	12,7	0,50	13,4
0,5	137,5	13,8	0,49	14,1

Таким образом, предлагается простой и надежный способ получения сферических гранул размером от 0,5 до 2 мм из нанокристаллического высокочистого гидроксилapatита, игольчатые частицы которого имеют размеры 100-200 нм в длину, 30-40 нм в ширину при размере кристаллитов порядка 10 нм. Гранулы представляют собой готовый к использованию продукт.

Формула изобретения

Способ получения гранулированного нанокристаллического гидроксилapatита, включающий синтез гидроксилapatита, для чего используют насыщенный раствор гидроксида кальция, полученный декантированием водного раствора от осевших агрегатов $\text{Ca}(\text{OH})_2$, в который при перемешивании приливают со скоростью 1,5-2,2 мл/мин на литр щелочного раствора 10-20% раствор ортофосфорной кислоты до достижения значения рН реакционной смеси не ниже 10, продолжают перемешивание в течение 20-30 мин затем отстаивают, декантируют жидкую фазу и замораживают, отличающийся тем, что используют раствор ортофосфорной кислоты с концентрацией не выше 40% со скоростью приливания ортофосфорной кислоты не менее 0,5 мл/мин, но не более 2,5 мл/мин на литр щелочного раствора, а замораживание отстоявшегося в течение 8-24 ч коллоидного раствора высокочистого наногидроксилapatита проводят в камере лиофильной сушки, предварительно охлажденной до -40°C , в течение 2-3 ч, после чего осуществляют лиофильную сушку в вакууме при температуре -5°C в течение 24 ч и готовые гранулы размером от 0,5 до 2,0 мм разделяют на фракции.

25

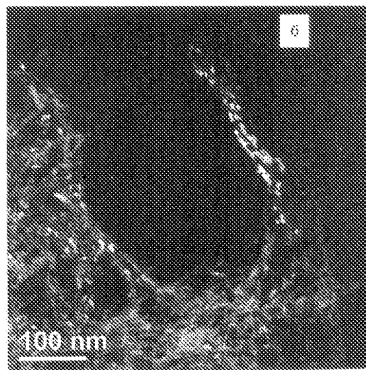
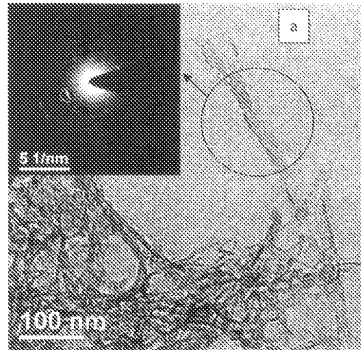
30

35

40

45

СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ГРАНУЛИРОВАННОГО
НАНОКРИСТАЛЛИЧЕСКОГО ГИДРОКСИЛАПАТИТА



Фиг. 3.