

RZECZPOSPOLITA  
POLSKA



Urząd Patentowy  
Rzeczypospolitej Polskiej

(12) **OPIS PATENTOWY** (19) **PL** (11) **216356**

(13) **B1**

(21) Numer zgłoszenia: **397314**

(22) Data zgłoszenia: **09.12.2011**

(51) Int.Cl.

**C07H 1/00 (2006.01)**

**C07D 493/04 (2006.01)**

**C08K 5/1535 (2006.01)**

**A61L 24/06 (2006.01)**

**A61K 6/083 (2006.01)**

---

(54) **Sposób otrzymywania żywicy dimetakrylanowej, zwłaszcza do cementu kostnego**

---

(43) Zgłoszenie ogłoszono:

**10.06.2013 BUP 12/13**

(45) O udzieleniu patentu ogłoszono:

**31.03.2014 WUP 03/14**

(73) Uprawniony z patentu:

**POLITECHNIKA ŚLĄSKA, Gliwice, PL**

(72) Twórca(y) wynalazku:

**JAN ŁUKASZCZYK, Orzesze, PL**

**BARTOSZ JANICKI, Rybnik, PL**

(74) Pełnomocnik:

**rzecz. pat. Urszula Ziółkowska**

---

**PL 216356 B1**

## Opis wynalazku

Przedmiotem wynalazku jest sposób otrzymywania żywicy dimetakrylanowej, zwłaszcza do cementu kostnego.

Cementy kostne oparte głównie na metakrylanie metylu i innych metakrylanach, cieszą się dużą popularnością, m.in. w ortoplastyce, czy przy leczeniu takich urazów, jak kompresyjne złamanie kręgu.

Z amerykańskiego opisu patentowego US 7651701 B2 znane są cementy kostne dwuskładnikowe typu proszek-ciecz, które są najczęściej stosowanym typem cementów kostnych na rynku.

Z amerykańskiego opisu patentowego US 7115674 B2 znane są również cementy kostne typu pasta-pasta.

W przypadku cementów pierwszego typu (proszek-ciecz), składnik proszkowy stanowi mieszanina polimeru, najczęściej poli(metakrylanu metylu), wypełniacz mineralny, np.: hydroksyapatyt, środek kontrastujący, taki jak ditlenek cyrkonu oraz inicjator polimeryzacji, którym najczęściej jest nadtlenuk benzoilu. Składnik ciekły natomiast stanowi polimeryzowalny monomer winylowy, najczęściej metakrylan metylu, koinicjator, którym często jest *N,N'*-dimetylo-*p*-toluidyna (DMPT) oraz inhibitor przeciwdziałający przedwczesnej polimeryzacji monomeru, którym często jest hydrochinon. Przykładem takiego cementu kostnego, może być „Biomet Plus Bone Cement”.

W przypadku cementów kostnych typu pasta-pasta oba składniki są mieszaniną monomerów dimetakrylanowych, wypełniaczy oraz innych składników pomocniczych. Przykładem takiego cementu jest „Cortoss”, w którym pierwszy składnik to mieszanina żywic dimetakrylanowych takich jak 2,2-bis[(2-hydroksy-3-metakryloksypropoksy)fenylo]propan (bis-GMA), 2-bis(4-metakryloksyetyloksyfenylo)propan (bis-EMA) i dimetakrylan glikolu trietylenowego (TEGDMA), wypełniacz szklany wraz ze środkiem kontrastującym oraz inicjatorem, natomiast drugi składnik to mieszanina bis-GMA, TEGDMA oraz wypełniacza i koinicjatora.

Zaletami stosowania cementów kostnych drugiego typu jest obniżony skurcz polimeryzacyjny, niższa temperatura utwardzania, dzięki której nie dochodzi do martwicy tkanki, oraz ograniczona możliwość uwalniania nieprzereagowanego monomeru.

Sposób według wynalazku polega na tym, że wykorzystuje się 1,4:3,6-dianhydro-D-sorbitol (izosorbit), który w pierwszym etapie przekształca się w eter diallilowy w reakcji eteryfikacji Williamsona z wykorzystaniem nadmiaru bromku allilu, korzystnie w temperaturze jego wrzenia, i stężonego wodnego roztworu zasady oraz katalitycznej ilości katalizatora przeniesienia fazowego, korzystnie bromku tetrabutylamoniumowego, który to eter diallilowy w drugim etapie przekształca się w eter diglicydydowy z wykorzystaniem nadmiaru utleniacza, korzystnie utleniacza nieorganicznego o wzorze  $2\text{KHSO}_5 \cdot \text{KHSO}_4 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4$ , oraz acetonu i wodnego roztworu  $\text{NaHCO}_3$ , korzystnie w temperaturze do  $50^\circ\text{C}$ , który to eter diglicydydowy w trzecim etapie poddaje się reakcji z kwasem metakrylowym, korzystnie z jego stechiometryczną ilością w temperaturze do  $150^\circ\text{C}$ , i tym samym otrzymuje się żywicę dimetakrylanową, której głównym składnikiem jest 2,5-bis(2-hydroksy-3-metakryloksypropoksy)-1,4:3,6-dianhydro-D-sorbitol o [wzorzec 1],

1,4:3,6-dianhydro-D-sorbitol (izosorbit) pozyskuje się z surowców odtwarzalnych, korzystnie ze skrobi.

Nową żywicę dimetakrylanową otrzymuje się w wyniku trzech następujących po sobie syntez. W pierwszej kolejności przeprowadza się syntezę eteru diallilowego izosorbitu z wykorzystaniem nadmiaru bromku allilu, jako czynnika alkilującego, stężonego wodnego roztworu zasady, oraz katalizatora przeniesienia fazowego. Możliwe jest otrzymanie eteru diallilowego izosorbitu na kilka różnych sposobów opisanych w literaturze, jak na przykład w patencie US 20080021209 oraz w publikacji [Henkensmeier D, Abele B C, Candussio A, Thiem J. J. Polym. Sci., Part A: Polym Chem; 2005; 43(17):3814]. Jednakże, metoda tutaj przedstawiona ogranicza stosowanie dodatkowych rozpuszczalników, a zastosowanie katalizatora przeniesienia fazowego pozwala osiągnąć wysoką wydajność produktu.

Druga synteza prowadzi do otrzymania eteru diglicydydowego izosorbitu poprzez utlenienie eteru diallilowego z wykorzystaniem nadmiaru stechiometrycznego nieorganicznego, rozpuszczalnego w wodzie utleniacza o wzorze  $2\text{KHSO}_5 \cdot \text{KHSO}_4 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4$  w roztworze wodnoacetonowym stosując  $\text{NaHCO}_3$ , jako regulator pH. Możliwe jest otrzymanie eteru diglicydydowego przy użyciu innych utleniaczy tak jak np. w publikacji [Stross P, Hemmer R. Adv Carbohydr Chem Biochem 1991 ;49:93].

Wykorzystany w drugim etapie syntezy utleniacz, jest przyjazny dla środowiska, jak również tani i bezpieczny w użyciu.

W trzecim etapie syntezy eter diglicydylowy izosorbitu poddaje się katalitycznej addycji kwasu metakrylowego, która prowadzi do otrzymania nowej żywicy dimetakrylanowej.

Sposób otrzymywania cementu kostnego i zastosowanej w nim żywicy dimetakrylanowej, której głównym składnikiem jest 2,5-bis(2-hydroksy-3-metakryloksypropoksy)-1,4:3,6-dianhydro-sorbitol (ISDGMA).

Wynalazek znajdzie zastosowanie w rekonstrukcji tkanki kostnej i artroplastyce, możliwe jest jego wykorzystanie również w tymczasowych wypełnieniach dentystycznych.

Zaletą rozwiązania jest wykorzystanie monomeru dimetakrylanowego opartego na, niewykazującym szkodliwego wpływu na zdrowie człowieka izosorbicie.

Ponadto zaletą żywicy według wynalazku jest wykorzystanie skrobi pozyskanej z surowców odtwarzalnych.

Przedmiot wynalazku objaśniono w poniższym przykładzie wykonania.

#### PRZYKŁAD

##### 1. Synteza eteru diallilowego izosorbitu

W kolbie trój szyjnej, zestawionej z chłodnicą zwrotną, termometrem, wkraplaczem i termostатовaną łaźnią olejową przygotowano 230,2 g 50% wodnego r-r KOH (2,055 mol). Następnie wprowadzono izosorbit 50,0 g (0,342 mol) i bromek tetrabutylamonowy 6,6 g (0,020 mol). Mieszaninę reakcyjną ogrzano do 50°C i wkraplano bromek allilu 207,2 g (1,712 mol) przez 15 minut. Następnie podniesiono temperaturę do 70°C (temperatura wrzenia bromku allilu) i kontynuowano reakcję przez 7 godzin, tak by temperatura nie przekroczyła 75°C. Po zakończeniu reakcji oddzielono wytrącony osad, a mieszaninę reakcyjną przemyto wodą oraz suszono bezwodnym MgSO<sub>4</sub>. Surowy produkt oczyszczono poprzez destylację próżniową odbierając frakcję wrzącą w temp. 108°C przy ciśnieniu, 0,93 hPa (0,7 Torr).

##### 2. Synteza eteru diglicydylowego izosorbitu

Do kolby dwuszyjnej zastawionej z termometrem, mieszadłem magnetycznym i łaźnią lodową wprowadzono 30,0 g (0,133 mol) produktu z przykładu 1 oraz 255,0 g (4,397 mol) acetonu. Po ustaleniu temperatury 0°C wprowadzono w 3 porcjach, co 30 minut 204,0 g (0,332 mol) utleniacza o wzorze 2KHSO<sub>5</sub>·KHSO<sub>4</sub>·K<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 99,0 g (1,179 mol) NaHCO<sub>3</sub> oraz 220,0 g wody. Reakcję kontynuowano przez 5 godzin, a następnie mieszaninę przesączono na lejku Buchnera. Uzyskany przesącz ekstrahowano następnie 6-krotnie octanem etylu, stosując porcje po 100,0 cm<sup>3</sup>. Oddzielono fazę organiczną i suszono ją MgSO<sub>4</sub>, po czym usunięto rozpuszczalnik na wyparce rotacyjnej, otrzymując bezbarwną ciecz.

##### 3. Synteza nowej żywicy dimetakrylanowej przy użyciu stechiometrycznej ilości kwasu metakrylowego

Do kolby dwuszyjnej zestawionej z termometrem, chłodnicą zwrotną, mieszadłem magnetycznym i termostатовaną łaźnią olejową wprowadzono 40 g (0,155 mol) produktu z przykładu 2, stechiometryczną ilość kwasu metakrylowego, 0,3% wagowych trifenylofosfiny oraz 600 ppm fenotiazyny w odniesieniu do grup polimeryzowalnych jako inhibitora polimeryzacji. Reakcję prowadzono w temperaturze 95°C, monitorując jej postęp poprzez oznaczanie liczby kwasowej. Gdy liczba kwasowa osiągnęła wartość 11, reakcję zakończono, otrzymując w rezultacie żywicę o barwie pomarańczowej. Główny składnik mieszaniny reakcyjnej wydzielono przy pomocy chromatografii kolumnowej, stosując wypełnienie z obojętnej krzemionki, oraz układ rozpuszczalników aceton:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3:7).

ESI-MS: 431,6 [M+H<sup>+</sup>], 448,6 [M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>], 453,5 [M+Na<sup>+</sup>], 469,3 [M+K<sup>+</sup>]

[α]<sub>589</sub> = +39,0° (c=2, CHCl<sub>3</sub>)

FT-IR (cm<sup>-1</sup>): ν<sub>O-H</sub> = 3050-3600, ν<sub>C-H</sub> = 2800-3000, ν<sub>C-O</sub> = 1710, ν<sub>C-C</sub> = 1640

<sup>1</sup>H NMR (δ, ppm): 6,1/5,6 (4H, =CH<sub>2</sub>), 4,7 (1H, -CH izos), 4,5 (1H, -CH izos), 4,2 (4H, -CH<sub>2</sub>), 3,8-4,1 (5H, 2 x -CH izos, 3 x -CH<sub>2</sub> izos), 3,5-3,8 (5H, 3 x -CH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub> izos, -OH), 1,9 (1H, -CH<sub>3</sub>)

<sup>13</sup>C NMR (δ ppm): 167,3 (C=O), 135,8 (C=C), 126,0 (C=C), 86,0 (-CH izos), 84,7 (-CH izos), 80,7 (-CH izos), 80,2 (-CH), 80,0 (-CH), 73,0 (-CH<sub>2</sub> izos), 72,2 (-CH<sub>2</sub>), 71,8 (-CH<sub>2</sub>), 70,4 (-CH izos), 69,0 (-CH<sub>2</sub>), 68,6 (-CH<sub>2</sub>), 65,3 (-CH<sub>2</sub> izos), 18,2 (-CH<sub>3</sub>).

##### Otrzymywanie cementu kostnego

Zmieszano 6,3 g produktu z przykładu 3, 2 g dwufazowego fosforanu wapnia, 1 g ZrO<sub>2</sub> oraz 1 mg DMPT, co stanowiło pierwszy składnik kompozycji. Następnie zmieszano 0,7 g TEGDMA oraz 10 mg nadtlenu benzoilu, co stanowiło drugi składnik. Oba składniki połączono i mieszano przez 1 minutę. Przygotowaną kompozycję odstawiono na kolejną minutę w celu usunięcia pęcherzyków powietrza, a następnie wiano do formy. Czas żelowania przygotowanej kompozycji wyniósł 8 minut,

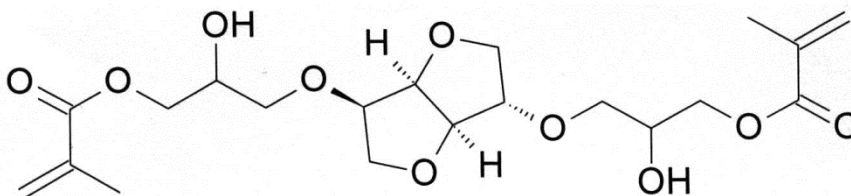
a temperatura utwardzania nie przekroczyła 40°C. Po 24 godzinach utwardzony cement wyjęto z formy i poddano oznaczeniu właściwości mechanicznych przy ściskaniu. Oznaczony moduł przy ściskaniu wyniósł 2568 MPa, natomiast wytrzymałość na ściskanie 141,7 MPa.

### Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób otrzymywania żywicy dimetakrylanowej, zwłaszcza do cementu kostnego, **znamienny tym**, że wykorzystuje się 1,4:3,6-dianhydro-D-sorbitol (izosorbit), który w pierwszym etapie przekształca się w eter diallilowy w reakcji eteryfikacji Williamsona z wykorzystaniem nadmiaru bromku allilu, korzystnie w temperaturze jego wrzenia, i stężonego wodnego roztworu zasady oraz katalitycznej ilości katalizatora przeniesienia fazowego, korzystnie bromku tetrabutylamoniowego, który to eter diallilowy w drugim etapie przekształca się w eter diglicydylowy z wykorzystaniem nadmiaru utleniacza, korzystnie utleniacza nieorganicznego o wzorze  $2\text{KHSO}_5 \cdot \text{KHSO}_4 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4$ , oraz acetonu i wodnego roztworu  $\text{NaHCO}_3$ , korzystnie w temperaturze do 50°C, który to eter diglicydylowy w trzecim etapie poddaje się reakcji z kwasem metakrylowym, korzystnie z jego stechiometryczną ilością w temperaturze do 150°C, i tym samym otrzymuje się żywicę dimetakrylanową, której głównym składnikiem jest 2,5-bis(2-hydroksy-3-metakryloksypropoksy)-1,4:3,6-dianhydro-D-sorbitol o [wzórze 1],

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że 1,4:3,6-dianhydro-D-sorbitol (izosorbit) pozyskuje się z surowców odtwarzalnych, korzystnie ze skrobi.

### Rysunek



Wzór 1