

RZECZPOSPOLITA
POLSKA



Urząd Patentowy
Rzeczypospolitej Polskiej

(12) **OPIS PATENTOWY** (19) **PL** (11) **221140**

(13) **B1**

(21) Numer zgłoszenia: **399328**

(51) Int.Cl.
A61L 27/14 (2006.01)

(22) Data zgłoszenia: **28.05.2012**

(54)

Biodegradowalny, wstrzykiwalny substytut tkanki kostnej

(43) Zgłoszenie ogłoszono:

09.12.2013 BUP 25/13

(45) O udzieleniu patentu ogłoszono:

29.02.2016 WUP 02/16

(73) Uprawniony z patentu:

POLITECHNIKA ŚLĄSKA, Gliwice, PL

(72) Twórca(y) wynalazku:

MONIKA ŚMIGA-MATUSZOWICZ, Gliwice, PL

KATARZYNA JASZCZ, Gliwice, PL

JAN ŁUKASZCZYK, Orzesze, PL

(74) Pełnomocnik:

rzecz. pat. Urszula Ziółkowska

PL 221140 B1

Opis wynalazku

Przedmiotem wynalazku jest biodegradowalny, wstrzykiwalny substytut kości przeznaczony do tymczasowego wzmocnienia lub uzupełniania ubytków tkanki kostnej gąbczastej (np. po usunięciu torbieli lub nowotworu) lub do łączenia złamań w nasadach kości przy ewentualnym zastosowaniu unieruchomienia. Materiał ten w postaci lepkiej cieczy po wprowadzeniu w miejsce przeznaczenia ulega zestaleniu w ciągu kilku minut w wyniku polimeryzacji rodnikowej wiązań podwójnych obecnych w składnikach kompozycji. Polimeryzacja jest inicjowana układem redoks, stosowanym w praktyce klinicznej w metakrylanowych cementach kostnych, np. Biomet Plus Bone Cement (Merck).

Z europejskiego opisu patentowego EP 0325866 A1 oraz amerykańskich: US 2003/0180344 A1, US 6759485 B2 znane są wstrzykiwalne, biodegradowalne substytuty tkanki kostnej oparte na poli(fumaranie 1,2-propylenu) sieciowanego z udziałem różnych niskolepkich monomerów lub pochodnej diakrylanowej poli(fumaranu 1,2-propylenu). Poli(fumaran 1,2-propylenu) jest poliestrem, którego jednostka powtarzalna zawiera nienasycone wiązanie fumarowe, umożliwiające sieciowanie łańcuchów polimerowych oraz dwa ugrupowania estrowe ulegające degradacji hydrolitycznej (US 5733951).

Wstrzykiwalne substytuty kości stosowane obecnie w praktyce klinicznej oparte są na składnikach mineralnych (CERAMENT™) lub prepolimerach otrzymanych z kwasów tłuszczowych pochodzących z oleju rzepakowego (KRYPTONITE™ Bone Cement). Tego typu substytuty kości cieszą się dużą popularnością przy leczeniu takich urazów, jak kompresyjne złamanie kręgu lub wypełnianie ubytków kości twarzoczaszki.

Biodegradowalny substytut tkanki kostnej, oparty jest na podatnym na degradację hydrolityczną i zdolnym do kopolimeryzacji rodnikowej, nietoksycznym poliestrze alifatycznym zawierającym boczne grupy allilowe – poli(bursztynianie 3-alliloksy-1,2-propylenu) (PSAGE) [J. Łukaszczyk et al. *React. Funct. Polymers* 2000, **43**, 25; J. Łukaszczyk et al. *J. Biomater. Sci. Polymer Edn* 2010, **21**, 691]. Jednym z produktów degradacji tego poliestru jest biokompatybilny kwas bursztynowy, który występuje w organizmie człowieka jako naturalny produkt w cyklu metabolicznym Krebsa.

Stwierdzono, że zastosowanie polibursztynianu jako polimerowego składnika spoiw resorbowalnych, wstrzykiwalnych substytutów tkanki kostnej jest rozwiązaniem całkowicie oryginalnym.

Istotę wynalazku stanowi biodegradowalny substytut kości składający się z poli(bursztynianu 3-alliloksy-1,2-propylenu) o masie cząsteczkowej 4000–5000, którego zawartość wagowa w kompozycji wynosi 20–60%; z poli(fumaranu 1,2-propylenu) (PPF) o masie cząsteczkowej 1500–2500, którego zawartość wagowa w kompozycji wynosi 10–50%; rozpuszczalnika rozcieńczającego aktywnego (monomeru), korzystnie metakrylanu metylu, którego zawartość wagowa wynosi 7–37%; z inicjatora polimeryzacji, korzystnie nadtlenu benzoilu (BPO), którego zawartość wagowa w stosunku do składników ciekłych wynosi wagowo 0,6–3%, oraz z akceleratora polimeryzacji, korzystnie *N,N'*-dimetylo-*p*-toluidyny (DMPT), którego zawartość wagowa w stosunku do składników ciekłych wynosi 0,06–3%; układu spieniającego: węgla wapnia, którego zawartość wagowa wynosi 3–23% oraz wodnego roztworu kwasu cytrynowego, w ilości odpowiadającej 0,15 g kwasu cytrynowego na 1 g węgla wapnia.

Wynalazek znajduje zastosowanie do uzupełniania ubytków i przyspieszania regeneracji tkanki kostnej w dowolnym miejscu, które nie jest narażone na duże obciążenia mechaniczne. Przykładowe zastosowania opracowanego materiału to leczenie złamań nasad kości, wypełnianie wszelkich pourazowych ubytków kości oraz ubytków powstałych w wyniku usunięcia torbieli śródkostnych, guzów łagodnych i złośliwych.

Zaletą rozwiązania jest wykorzystanie poliestrów alifatycznych zawierających w jednostkach powtarzalnych nienasycone wiązania allilowe lub fumarowe, stanowiące układ donorowoakceptorowy, w którym oba składniki są mało aktywne w homopolimeryzacji, natomiast łatwo tworzą kopolimery naprzemienne [G. Allen, J.C. Bevington, *Chain Polymerization I w: Comprehensive Polymer Science*, tom 3, Pergamon Press. Oxford 1989]. Ponadto, zastosowane poliestry są podatne na degradację hydrolityczną, a kwasowe produkty degradacji (kwas bursztynowy i fumarowy) są włączane w cykl Krebsa.

Przedmiot wynalazku objaśniono w poniższym przykładzie wykonania.

P r z y k ł a d 1

Sporządzenie substytutu kości

Zmieszano 3 g PSAGE, 1 g węgla wapnia i 0,05 g BPO, co stanowiło pierwszy składnik kompozycji. Następnie zmieszano 2 g PPF, 1 g metakrylanu metylu oraz 5 mg DMPT, co stanowiło drugi składnik kompozycji. Zawartość wagowa poszczególnych substancji w całej kompozycji wynosiła: PSAGE 42%, PPF 28%, MMA 14,5%, węgiel wapnia 14,5%, BPO 0,7%, DMPT 0,07%. Oba składniki połączono i mieszano przez 1 minutę. Do tak przygotowanej kompozycji dodano 0,2 ml stężonego, wodnego roztworu kwasu cytrynowego, całość wymieszano, a następnie wleto do formy. Czas utwardzania przygotowanej kompozycji wyniósł 12 minut, a maksymalna temperatura utwardzania 39°C. Po 24 godzinach utwardzony materiał wyjęto z formy i poddano oznaczeniu wybranych właściwości. Porowatość całkowita utwardzonego materiału wynosiła 57%, moduł przy ściskaniu wyniósł 200 MPa, natomiast wytrzymałość na ściskanie 13,3 MPa. Obserwowany ubytek masy w wyniku degradacji hydrolitycznej prowadzonej w buforze fosforanowym o pH = 7,41, w temperaturze 37°C po 4 tygodniach wyniósł 8%, a po 26 tygodniach wyniósł 45%.

Zastrzeżenie patentowe

Biodegradowalny, wstrzykiwalny substytut tkanki kostnej oparty na poli(bursztynianie 3-alliloksy-1,2-propylenu) (żywicy polibursztynianowej), **znamienny tym**, że składa się z żywicy polibursztynianowej, której zawartość wagowa w kompozycji wynosi 20–60%; z poli(fumaranu 1,2-propylenu), którego zawartość wagowa w kompozycji wynosi 10–50% rozpuszczalnika rozcieńczającego aktywnego (monomeru), korzystnie metakrylanu metylu, którego zawartość wagowa wynosi 7–37%; z inicjatora polimeryzacji, korzystnie nadtlenu benzoilu, którego zawartość wagowa w stosunku do składników ciekłych wynosi wagowo 0,6–3%, oraz z akceleratora polimeryzacji, korzystnie *N,N'*-dimetylo-*p*-toluidyny, którego zawartość wagowa w stosunku do składników ciekłych wynosi 0,06–3%; układu spieniającego: węgla wapnia, którego zawartość wagowa wynosi 3–23% oraz wodnego roztworu kwasu cytrynowego, w ilości odpowiadającej 0,15 g kwasu cytrynowego na 1 g węgla wapnia.

