

RZECZPOSPOLITA
POLSKA



Urząd Patentowy
Rzeczypospolitej Polskiej

(12) **OPIS PATENTOWY** (19) **PL** (11) **221824**

(13) **B1**

(21) Numer zgłoszenia: **403089**

(51) Int.Cl.
A61L 27/14 (2006.01)
A61L 27/58 (2006.01)

(22) Data zgłoszenia: **11.03.2013**

(54) **Biodegradowalny substytut tkanki kostnej zawierający pochodną izosorbidu**

(43) Zgłoszenie ogłoszono:
15.09.2014 BUP 19/14

(45) O udzieleniu patentu ogłoszono:
31.05.2016 WUP 05/16

(73) Uprawniony z patentu:
POLITECHNIKA ŚLĄSKA, Gliwice, PL

(72) Twórca(y) wynalazku:
MONIKA ŚMIGA-MATUSZOWICZ, Gliwice, PL
BARTOSZ JANICKI, Rybnik, PL
KATARZYNA JASZCZ, Gliwice, PL
JAN ŁUKASZCZYK, Orzesze, PL

(74) Pełnomocnik:
rzecz. pat. Urszula Ziólkowska

PL 221824 B1

Opis wynalazku

Przedmiotem wynalazku jest 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 metalokrylanowych cementach kostnych, np. Biomet Plus Bone Cement (Merck).

Z europejskiego opisu patentowego EP 0325866 A1 oraz amerykańskich: US 5085861, US 2003/0180344 A1, US 6759485 B2 znane są wstrzykiwalne, biodegradowalne substytuty tkanki kostnej oparte na poli(fumaranie 1,2-propylenu) sieciowanym 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 hydrolytycznej (US 5733951). Z amerykańskich opisów patentowych US 20030161858, US 7417077 B2 oraz europejskiego EP 1272230 znany jest również inny rodzaj biodegradowalnych substytutów kości oparty na składnikach mineralnych typu fosforanów wapnia, modyfikowany ewentualnie olejami pochodzenia naturalnego.

Wstrzykiwalne substytuty kości stosowane obecnie w praktyce klinicznej to mineralny cement kostny (CERAMENT™) lub oparty na prepolimerach otrzymanych z kwasów tłuszczowych pochodzących z oleju rzepakowego (KRYPTONITE™ Bone Cement, US 7964207). Tego typu substytuty kości cieszą się dużą popularnością przy leczeniu takich urazów, jak kompresyjne złamanie kręgu lub wypełnianie ubytków kości twarzoczaszki.

Wynalazek polega na wykorzystaniu do otrzymania materiału stanowiącego biodegradowalny substytut tkanki kostnej, podatnego na degradację hydrolytyczną i zdolnego do kopolimeryzacji rodnikowej, nietoksycznego poliestru alifatycznego zawierającego boczne grupy alilowe – poli(bursztynianu 3-alliloksy-1,2-propylenu) (PSAGE) [J. Łukaszczyk et al. *React. Fund 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. Zastosowanie polibursztynianu oraz oligo(maleinianu izosorbidu) jako polimerowych składników 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 oligo(maleinianu izosorbidu) (OMIS) o masie cząsteczkowej do 1200, 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 lub mlekowego lub pirogronowego, w ilości odpowiadającej 0,15 g kwasu cytrynowego lub 0,3 g kwasu mlekowego lub 0,3 g pirogronowego na 1 g węgla wapnia.

Wynalazek znajdzie 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 alilowe lub maleinowe, stanowiące układ donorowo-akceptorowy, 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 hydrolytyczną, a lokalne stężenie kwasowych produktów degradacji, uwalnianych powoli ze

względu na niewielką szybkość degradacji powinno być niskie (kwas bursztynowy jest włączany w cykl Krebsa).

P r z y k ł a d:

Sporządzenie substytutu kości

Zmieszano 2,5 g PSAGE, 1 g węgla wapnia i 5 mg DMPT, co stanowiło pierwszy składnik kompozycji. Następnie zmieszano 2 g OMIS, 1 g metakrylanu metylu oraz 0,05 g BPO, co stanowiło drugi składnik kompozycji. Oba składniki połączono i mieszano przez 1 minutę. Do tak przygotowanej kompozycji dodano 0,3 ml stężonego, wodnego roztworu kwasu cytrynowego, całość wymieszano, a następnie wlewo do formy. Czas utwardzania przygotowanej kompozycji wyniósł 15 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 63%, moduł przy ściskaniu wyniósł 550 MPa, natomiast wytrzymałość na ściskanie 13,7 MPa. Obserwowany ubytek masy w wyniku degradacji hydrolitycznej prowadzonej w buforze fosforanowym o pH = 7,41 w temperaturze 37°C, po 4 tygodniach wyniósł 28%, a po 8 tygodniach wyniósł 34%.

Zastrzeżenie patentowe

Biodegradowalny substytut tkanki kostnej zawierający pochodną izosorbidu 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 oligo(maleinianu izosorbidu), 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, mlekowego lub pirogronowego, w ilości odpowiadającej 0,15 g kwasu cytrynowego lub 0,3 g kwasu mlekowego lub 0,3 g pirogronowego na 1 g węgla wapnia.

