

RZECZPOSPOLITA
POLSKA



Urząd Patentowy
Rzeczypospolitej Polskiej

(12) **OPIS PATENTOWY** (19) **PL** (11) **214987**

(13) **B1**

(21) Numer zgłoszenia: **395244**

(51) Int.Cl.
A61L 24/02 (2006.01)
A61L 27/12 (2006.01)

(22) Data zgłoszenia: **13.06.2011**

(54) **Sposób wytwarzania kompozytowego preparatu implantacyjnego
do wypełniania ubytków kostnych**

(43) Zgłoszenie ogłoszono:
10.04.2012 BUP 08/12

(45) O udzieleniu patentu ogłoszono:
31.10.2013 WUP 10/13

(73) Uprawniony z patentu:

**AKADEMIA GÓRNICZO-HUTNICZA
IM. STANISŁAWA STASZICA W KRAKOWIE,
Kraków, PL**

(72) Twórca(y) wynalazku:

ANNA ŚLÓSARCZYK, Michałowice, PL
ZOFIA PASZKIEWICZ, Kraków, PL
DAWID PIJOCHA, Bibice, PL

(74) Pełnomocnik:

rzecz. pat. Barbara Kopta

PL 214987 B1

Opis wynalazku

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania kompozytowego preparatu implantacyjnego do wypełniania ubytków kostnych, znajdujący zastosowanie w zabiegach chirurgicznych w obrębie układu kostnego, między innymi dla ortopedii, chirurgii twarzo-czaszki, stomatologii, a także chirurgii kręgosłupa.

Wszystkie cementy kostne mają jedną wspólną cechę - są produktami dwuskładnikowymi, złożonymi z proszku i płynu, z których po wymieszaniu powstaje pasta, umieszczana następnie w miejscu implantacji.

Obecnie znane są dwie grupy cementów kostnych: cementy akrylanowe, oparte na monomerze metakrylanu metylu oraz cementy wapniowo-fosforanowe (CPCs). Cementy te różnią się nie tylko składami wyjściowymi oraz składami fazowymi materiałów finalnych, ale przede wszystkim odmienny jest przebieg procesu ich wiązania oraz właściwości materiałów po związaniu.

Z polskiego zgłoszenia P-372114 znany jest cement hydrauliczny do zastosowań chirurgicznych na bazie fosforanu wapnia. Cement składa się z pierwszego składnika zawierającego proszek α -fosforanu trójwapniowego, drugiego składnika zawierającego dwuwodny siarczan wapnia, oraz trzeciego składnika zawierającego wodę. Ponadto cement nie zawiera półwodnego siarczanu wapnia (CSH) w ilości większej niż 10% całkowitej zawartości dwuwodnego siarczanu wapnia (CSD). Zaletą tego cementu jest to, że nie ma składnika bardzo zasadowego, jak TTCP (fosforan czterowapniowy), zawiera ograniczoną ilość składników, szybko wiąże i jest łatwy do wymieszania.

Ze zgłoszenia P-310492 znany jest sposób wytwarzania kostnych cementów zawierających substancję czynną oraz sporządzonych z nich substytutów kości lub implantowalnych nośników leków, przy czym kostny cement składa się z około 50-75% wagowych składnika stałego składającego się z drobnocząsteczkowego polimeru estrów kwasu akrylowego i/lub metakrylowego oraz ewentualnie dalszych dodatków, takich jak katalizatory polimeryzacji, środki kontrastowe do zdjęć rentgenowskich, napelniacze i barwniki i z około 25-50% wagowych składnika ciekłego składającego się z monomeru estru kwasu akrylowego i/lub metakrylowego oraz ewentualnie dalszych dodatków, takich jak przyspieszacze polimeryzacji i stabilizatory, które to składniki razem mieszają się do stanu ciekłej lub półciekłej pasty, ewentualnie przeprowadza się w żadaną postać i następnie utwardza charakteryzuje się tym, że substancję czynną rozpuszcza się w rozpuszczalniku organicznym, którego udział wobec składnika ciekłego nie przewyższa 50% wagowych i roztwór ten miesza się z ciekłym składnikiem lub ze stałym składnikiem. Wynalazek dotyczy także zestawów do wytwarzania kostnych cementów.

Przedmiotem zgłoszenia P-342733 jest, ulegający biodegradacji cement z fosforanu wapnia, szczególnie z zawierających fosforan wapnia proszkowych mieszanin o różnym składzie stechiometrycznym, przy czym cement ten charakteryzuje się ulepszonymi właściwościami. Wszystkie mieszaniny według wynalazku zawierają fosforan trójwapniowy (TCP) oraz jeden lub kilka innych związków, które charakteryzować się mogą różną budową chemiczną lecz posiadają grupę fosforanową, przy czym komponent TCP występuje w postaci ziaren o dobrze zdefiniowanym zakresie uziarnienia.

Ze zgłoszenia CN101856509 znany jest cement kostny zawierający proszkową fazę stałą uzyskaną poprzez wymieszanie soli wapniowej kwasu fosforowego oraz fosforanu magnezu. Do proszku dodaje się następnie roztwór utwardzający otrzymany przez rozpuszczenie dekstryny i wodorofosforanu w wodzie. Powstały fosforanowo-magnezowy cement kostny w postaci pasty aplikuje się poprzez wstrzykiwanie do miejsca uszkodzenia kości.

Ze zgłoszenia US 2010249794 znany jest cement kostny, powstający poprzez zmieszanie z wodą w celu uzyskania pasty, nadającej się do wstrzykiwania, następujących składników:

- półwodnego siarczanu wapnia w formie proszku o bimodalnym rozkładzie ziaren o średnim rozmiarze ziaren około 5-20 μm , przy czym półwodny siarczan wapnia stanowi około 70% wagowych całkowitej masy składu;
- proszku jednowodnego fosforanu jednowapniowego;
- proszku TCP o średnim rozmiarze ziaren około 20 μm .

Natomiast znany ze zgłoszenia US2004086545 wynalazek dotyczy mieszanki proszkowej na resorbowalne biocementy, oparte na fosforanie wapnia, która zawiera 40-99% obj. proszku o rozmiarze ziaren 0,1-10 μm ; 1-20% obj. proszku o rozmiarze ziaren 10-43 μm oraz 0-53% proszku o uziarnieniu 43-315 μm .

Proszek ten uzyskuje się poprzez rozdrobnienie spontanicznie krystalizujących stopów, łączących w sobie fazy krystaliczną i rentgenograficznie amorficzną.

Znany jest z opisu patentowego US6206957 biocement na bazie fosforanu trójwapniowego (TCP), zawierający materiały, które po związaniu cementu uniemożliwiają dezintegrację, poprzez polepszenie ich właściwości kohezyjnych. Znane z doniesień literaturowych są cementy kostne na bazie fosforanu magnezu, które oprócz fosforanów magnezu: schertelitu i struwitu po związaniu zawierają również wolny MgO. Magnez obecny w tej postaci stanowi niekorzystny składnik materiałów implantacyjnych ze względu na niepożądane oddziaływanie na komórki.

Z europejskiego opisu patentowego EP2173392 znany jest sposób otrzymywania materiału implantacyjnego do wypełniania ubytków kostnych, polegający na tym, że miesza się fosforan wapnia z fosforanem magnezu w wodnym roztworze fosforanu amonu przy zachowaniu odpowiednich stosunków wagowych, przy czym magnez jest wprowadzany poprzez związek o wzorze $Mg_xCa_y(PO_4)_2O_z$, otrzymywany w wyniku spiekania fosforanu magnezu z fosforanem wapnia. W wyniku wiązania materiału otrzymuje się fosforany wapnia i magnezu o nieokreślonym składzie.

Cementy fosforanowo-wapniowe wykazują szereg zalet właściwych spiekanej bioceramice fosforanowo-wapniowej, jednak wymagają dopracowania parametrów takich jak wytrzymałość mechaniczna, podatność na rozmywanie w kontakcie z płynami ustrojowymi, a także dopasowanie szybkości resorpcji do szybkości odbudowy kości. W dotychczasowych rozwiązaniach hydroksyapatyt jest efektem reakcji ich wiązania.

Celem wynalazku jest otrzymanie kompozytu, który wykazywał będzie biozgodność, bioaktywność, a także inne cechy właściwe bioceramice fosforanowo-wapniowej z wysoką wytrzymałością mechaniczną.

Istota wynalazku polega na tym, że tlenek magnezu w ilości od 7 do 16% masowych, otrzymany korzystnie przez rozkład termiczny $4MgCO_3 \cdot Mg(OH)_2 \cdot 5H_2O$, miesza się z wodorofosforanem amonu $NH_4H_2PO_4$ w ilości od 19 do 45% masowych, następnie dodaje się hydroksyapatyt $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$, poddany ewentualnie obróbce cieplnej w temp 600-900°C w ilości od 40 do 75% masowych oraz dziesięciowodny pirofosforan sodu $Na_4P_2O_7 \cdot 10H_2O$ w ilości od 4 do 10% mas. i zarabia wodą tak, aby uzyskać konsystencję pasty umożliwiającą aplikację. Po związaniu i stwardnieniu otrzymuje się kompozyt zawierający od 30 do 65% hydroksyapatytu i od 35 do 70% struwitu. Struwit stanowi fazę wiążącą ziarna hydroksyapatytu i zapewnia spójność preparatowi.

Otrzymany sposobem według wynalazku kompozyt implantacyjny dzięki zawartości hydroksyapatytu charakteryzuje się wysoką biozgodnością, bioaktywnością, wykazuje właściwości osteokonduktywne, a obecność fazy struwitowej zapewnia mu wysoką i osiąganą w krótkim czasie wytrzymałość mechaniczną. Faza struwitowa pełni rolę fazy wiążącej ziarna hydroksyapatytowe. Dzięki dodatkowi $Na_4P_2O_7 \cdot 10H_2O$ możliwe jest ustalenie czasu wiązania, a także kontrolowanie egzotermicznej reakcji wiązania i kinetyki wydzielania ciepła. Ponadto ograniczona przejściowa alkalizacja środowiska zapewnia opracowanemu materiałowi implantacyjnemu antybakteryjne właściwości. Otrzymany sposobem według wynalazku materiał jest wysoce poręczny chirurgicznie; łatwo zakłada się go do ubytku, wypełnia szczelnie jego przestrzeń. Dzięki dwufazowemu składowi i odpowiednio ukształtowanej mikrostrukturze ulega stopniowej resorpcji i degradacji zsynchronizowanej z odbudową kości.

P r z y k ł a d 1

Zestaw o składzie

- 69% mas. proszku hydroksyapatytowego o uziarnieniu poniżej 0,06 mm, otrzymanego korzystnie sposobem przedstawionym w opisie patentowym 190486;
- 20% mas. krystalicznego wodorofosforanu amonu $NH_4H_2PO_4$ (cz.d.a.) o uziarnieniu poniżej 100 μm ;
- 7% mas. MgO otrzymanego w wyniku obróbki cieplnej $4MgCO_3 \cdot Mg(OH)_2 \cdot 5H_2O$ (cz.d.a.) w temperaturze 1280°C;
- 4% mas. $Na_4P_2O_7 \cdot 10H_2O$ cz.d.a.
- woda destylowana, jako ciecz zarabiająca.

Proszek MgO miesza się z fosforanem jednoamonowym $NH_4H_2PO_4$ (cz.d.a.) po czym łączy się z proszkiem hydroksyapatytowym oraz $Na_4P_2O_7 \cdot 10H_2O$ (cz.d.a.) i homogenizuje się do uzyskania jednorodnej mieszanki. Otrzymany proszek łączy się z wodą przy stosunku L/P = 0,6 i intensywnie miesza przez około 3 minuty aż do otrzymania jednolitej konsystencji. Po około 5 minutach od chwili dodania wody, otrzymaną pastę można aplikować w miejscu implantacji. Po związaniu i stwardnieniu (po około 18 minutach) otrzymuje się kompozyt dwuskładnikowy zawierający 62% masowych hydroksyapatytu i 38% masowych struwitu. Kompozyt wykazuje porowatość 41% i wytrzymałość na ścislenie ok. 3 MPa.

Przykład 2

- 40% mas. proszku hydroksyapatytowego o uziarnieniu poniżej 0,06 mm otrzymanego sposobem przedstawionym w opisie patentowym 190486 i przekalcynowanego w temperaturze 800°C;
- 39% mas. krystalicznego $\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$ o uziarnieniu poniżej 100 μm ;
- 13% mas. MgO otrzymanego w wyniku obróbki cieplnej $4\text{MgCO}_3 \cdot \text{Mg}(\text{OH})_2 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ w temperaturze 1280°C;
- 8% mas. $\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ cz.d.a.
- woda destylowana, jako ciecz zarabiająca.

Proszek hydroksyapatytowy poddaje się obróbce cieplnej w temperaturze 800°C w atmosferze powietrza.

MgO oraz $\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$ miesza się ze sobą, a następnie łączy się z hydroksyapatytem oraz dziesięciowodnym pirofosforanem sodu $\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ i poddaje homogenizacji.

Do 10 gramów mieszaniny proszków dodaje się 4 ml wody destylowanej i intensywnie miesza przez około 2 minuty. Po około 5-6 minutach pasta uzyskuje plastyczność i jest gotowa do aplikacji w miejscu implantacji. Po związaniu i stwardnieniu (około 15 minut) uzyskuje się kompozyt o składzie fazowym 32% hydroksyapatytu i 68% struwitu. Materiał wykazuje wytrzymałość na ściskanie 18 MPa, a jego porowatość wynosi 20%.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania kompozytowego preparatu implantacyjnego do wypełniania ubytków kostnych na bazie hydroksyapatytu wykorzystujący fosforany wapnia, fosforany amonu, tlenek magnezu, a następnie sporządzeniu pasty do aplikacji, **znamienny tym**, że tlenek magnezu w ilości od 7 do 16% masowych, otrzymany przez rozkład termiczny $4\text{MgCO}_3 \cdot \text{Mg}(\text{OH})_2 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ miesza się z wodorofosforanem amonu $\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$ w ilości od 19 do 45% masowych, następnie dodaje się hydroksyapatyt $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$, poddany ewentualnie obróbce cieplnej w temp 600-900°C w ilości od 40 do 75% masowych oraz dziesięciowodny pirofosforan sodu $\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ w ilości od 4 do 10% mas. i zarabia wodą tak, aby uzyskać konsystencję pasty umożliwiającą aplikację do ubytku kostnego, po związaniu i stwardnieniu otrzymuje się kompozyt zawierający od 30 do 65% hydroksyapatytu i od 35 do 70% struwitu, jako fazy wiążącej.