

RZECZPOSPOLITA
POLSKA



Urząd Patentowy
Rzeczypospolitej Polskiej

(12) **OPIS PATENTOWY** (19) **PL** (11) **223422**

(13) **B1**

(21) Numer zgłoszenia: **406713**

(51) Int.Cl.
A61L 24/04 (2006.01)
A61L 24/06 (2006.01)

(22) Data zgłoszenia: **27.12.2013**

(54)

Akrylanowy cement kostny

(43) Zgłoszenie ogłoszono:

06.07.2015 BUP 14/15

(45) O udzieleniu patentu ogłoszono:

31.10.2016 WUP 10/16

(73) Uprawniony z patentu:

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

(72) Twórca(y) wynalazku:

**KINGA PIELICHOWSKA, Kraków, PL
STANISŁAW BŁAŻEWICZ, Kraków, PL**

(74) Pełnomocnik:

rzecz. pat. Patrycja Rosół

PL 223422 B1

Opis wynalazku

Przedmiotem wynalazku jest akrylanowy cement kostny, wykazujący obniżoną temperaturę wiązania, stosowany zwłaszcza w chirurgii kostnej.

Znane jest wykorzystanie akrylanowych materiałów wiążących w medycynie, do mocowania stałych uzupełnień protetycznych, zwłaszcza endoprotez stawów, czy też jako wypełnienia ubytków kostnych powstałych w wyniku urazów mechanicznych lub chorób układu kostnego. Materiały te są produktami dwuskładnikowymi złożonymi ze składnika ciekłego i proszku. Składnik ciekły zwykle występuje w postaci monomeru metakrylanu metylu lub jego mieszaniny z metakrylanem butylu oraz inhibitorem polimeryzacji najczęściej w postaci N,N-dimetylo-p-toluidyny. Natomiast proszek zawiera cząstki poli(metakrylanu metylu) PMMA lub kopolimerów metakrylanu metylu z innymi polimerami np. styrenem, czy też akrylanem metylu. Ponadto w proszku znajduje się inicjator polimeryzacji rodnikowej np. nadtlenek benzoilu i kontrast radiologiczny np. ZrO_2 lub $BaSO_4$. Cement może też zawierać dodatki modyfikujące jego właściwości mechaniczne i biologiczne m.in. fazy bioaktywne lub leki. Stosunek masy proszku wyrażonej w gramach, do objętości płynu wyrażonej w cm^3 wynosi zwykle około 2:1. Po zmieszaniu składników materiał umieszczany jest w miejscu przeznaczenia, gdzie w wyniku polimeryzacji rodnikowej zawartego w składniku ciekłym monomeru, następuje jego utwardzenie. Praktyka kliniczna wskazuje, że czas wiązania składników nie powinien być dłuższy niż 15 minut.

Na rynku występuje wiele rodzajów komercyjnych akrylanowych cementów kostnych np. CMW1 radiopaque produkcji Du Puy, Palacos R produkcji Merck Schering Plough, Surgical Simplex P produkcji Howmedica, Zimmer dough-type radiopaque, produkcji Zimmer.

Podczas wiązania akrylanowych cementów kostnych wydziela się duża ilość ciepła. W pierwszych minutach polimeryzacji następuje wzrost temperatury w miejscu implantacji od 55 do 80°C, a do nawet 124°C w zależności od temperatury otoczenia i rodzaju cementu. Zjawisko to wywiera niekorzystny wpływ na otaczające tkanki i może prowadzić do gorszego gojenia, a nawet martwicy tkanek i w konsekwencji obluźowania zamocowanej za pomocą cementu protezy. Ponadto niektóre modyfikatory dodawane do cementu np. antybiotyki tracą swoje właściwości w wysokiej temperaturze. Aby zapobiec tym niekorzystnym zjawiskom podejmowane są próby obniżenia temperatury polimeryzacji akrylanowych cementów kostnych.

Przykładowo w badaniach znanych z publikacji B. Pascual i in. pt. Modified acrylic bone cement with high amounts of ethoxytriethyleneglycol methacrylate, *Biomaterials*, 1998 Jan; 20: 453–63, zastosowano modyfikację składu cementu. Częściowe zastąpienie monomeru metakrylanu metylu monomerem metakrylanu glikolu trietoksyetylenowego TEG umożliwiło obniżenie maksymalnej temperatury polimeryzacji cementu do około 45°C, dla 60% udziału TEG. Niestety jednocześnie znacznemu pogorszeniu uległy właściwości mechaniczne materiału.

W publikacji B. Vazquez i in. pt. Characterization of new acrylic bone cements prepared with oleic acid derivatives. *John Wiley & Sons, Inc. J Biomed Mater Res*, 2002; 63: 88–97 opisano sposób modyfikacji komercyjnego cementu kostnego poprzez zmiany w jego składzie chemicznym, a mianowicie zmieniono aktywator reakcji polimeryzacji z N,N-dimetylo-p-toluidyny na oleinian 4-N,N-dimetylamino-benzylu oraz zastąpiono częściowo metakrylan metylu monomerem metakrylanoleinianooksyetylu. Zaobserwowano obniżenie temperatury polimeryzacji o około 20°C, ale jednocześnie uległ wydłużeniu czas wiązania, co jest zjawiskiem niepożądanym.

Inny znany z publikacji N.J. Dunne i in. pt.: Thermal characteristics of curing acrylic bone cement. *Materials in Medicine*, 2001; 22:88–97, sposób obniżenia temperatury wiązania polegał na polewaniu zimną wodą miejsca implantacji podczas aplikowania cementu, dzięki czemu maksymalna temperatura nie przekraczała 59°C. Takie rozwiązanie nie jest możliwe do stosowania w warunkach operacyjnych, gdyż jego użycie wymagałoby zmodyfikowania procedury chirurgicznej.

Znany jest z opisu patentowego US7138442 cement o obniżonej temperaturze wiązania, w którym częściowo zastąpiono ciekły monomer spolimeryzowanym PMMA, dzięki czemu zmniejszono całkowitą ilość monomeru ulegającego polimeryzacji w trakcie wiązania cementu. To spowodowało zmniejszenie ilości ciepła wydzielanego podczas wiązania cementu, a w konsekwencji obniżenie maksymalnej temperatury osiągananej w układzie.

Znany jest z publikacji R. De Santis i in. pt. Effect of microencapsulated phase change materials on the thermo-mechanical properties of poly(methyl-methacrylate) based biomaterials, *J Mater Sci: Mater Med* 2006;17:1219–1226, sposób obniżenia temperatury polimeryzacji cementu akrylanowego z wykorzystaniem dodatku w postaci materiałów fazowo-zmiennych na bazie kapsułkowanych parafin,

które w trakcie wiązania cementu wykazują zdolność do akumulacji wydzielanej nadmiarowej energii cieplnej reakcji. Jednak podjęte próby prowadziły do znacznego pogorszenia właściwości mechanicznych bez zadowalającego obniżenia temperatury wiązania.

Celem wynalazku jest obniżenie temperatury wiązania akrylanowych cementów kostnych, przy jednoczesnym zachowaniu ich właściwości zapewniających bezpieczną aplikację w zastosowaniach medycznych.

Istota akrylanowego cementu kostnego, składającego się z następujących komponentów: proszku zawierającego polimer akrylanowy i inicjator polimeryzacji, płynu zawierającego monomer akrylanowy, stabilizator i aktywator, przy czym stosunek masy proszku wyrażonej w gramach, do objętości płynu wyrażonej w cm^3 wynosi od 2:1 do 3:1 oraz dodatku w postaci materiału fazowo - zmiennego, charakteryzuje się tym, że jako dodatek zawiera poli(glikol etylenowy) o uziarnieniu poniżej 1000 μm i średniej masie cząsteczkowej w zakresie od 1000 do 5000000, w ilości 5–40% wagowych, w stosunku do masy proszku.

Korzystnie poli(glikol etylenowy) jest modyfikowany co najmniej jednym składnikiem stabilizującym wybranym z grupy obejmującej polisacharydy, celulozę i jej pochodne w ilości 20–50% wagowych.

Korzystnie poli(glikol etylenowy) jest modyfikowany co najmniej jednym małącząsteczkowym związkem organicznym wybranym z grupy obejmującej kwas akrylowy lub metakrylowy i ich pochodne w ilości 2–20% wagowych, z którymi w wyniku reakcji chemicznej tworzy się ester akrylowy lub metakrylowy poli(glikolu etylenowego), natomiast ilość łańcuchów poli(glikolu etylenowego) związanych chemicznie w postaci akrylanów lub metakrylanów wynosi 80–98% wagowych.

Korzystnie poli(glikol etylenowy) jest modyfikowany diizocyjanianami w ilości 2–50% wagowych oraz dialkoholami lub diaminami stanowiącymi przedłużacze łańcucha w ilości 0–5% wagowych. W następstwie reakcji poliaddycji migracyjnej powstaje poliuretan składający się z występujących naprzemiennie segmentów elastycznych z poli(glikolu etylenowego) i segmentów sztywnych złożonych z fragmentów strukturalnych pochodzących od diizocyjanianów i ewentualnie przedłużaczy łańcucha. Zawartość segmentów giętkich poli(glikolu etylenowego) w powstałym poliuretanie wynosi 50–98% wagowych.

Akrylanowy cement kostny według niniejszego wynalazku eliminuje szkodliwy dla otoczenia efekt cieplny występujący w trakcie jego wiązania, poprzez łatwą modyfikację dostępnych na rynku medycznym cementów kostnych, bez zmiany stosowanych dotychczas procedur chirurgicznych. Zastosowanie do akumulacji energii cieplnej materiału fazowo – zmiennego ze składnikiem aktywnym w postaci PEG, dzięki zachodzącym w nim przemianom fazowym, w czasie których pochłaniane są duże ilości ciepła, umożliwia obniżenie temperatury wiązania materiału do około 45°C. Jednocześnie, zgodnie z normą ISO 5833:2002 pt.: „Implants for surgery - Acrylic resin cements” zostaje zachowany odpowiedni czas wiązania materiału.

Akrylanowy cement kostny charakteryzuje się ponadto korzystnymi właściwościami biologicznymi i mechanicznymi, a zastosowanie PEG jako dodatku modyfikującego poprawia właściwości funkcjonalne cementów. PEG jako polimer rozpuszczalny w wodzie, w środowisku tkankowym ulega stopniowemu wymywaniu z powierzchni cementu, zwiększając jego porowatość i siłę wiązania z tkanką kostną. Wprowadzenie PEG zarówno w postaci czystej, jak i modyfikowanej przyczynia się dodatkowo do poprawy biogodności cementu kostnego, ponieważ zarówno sam PEG jak i polisacharydy, celuloza oraz wybrane poliuretany, są od dawna stosowane w medycynie i uznawane za biogodne.

Przedmiot wynalazku został określony w pięciu przykładach wykonania i dla każdego z nich przedstawiono na rysunku profile temperaturowe procesu wiązania akrylanowych cementów kostnych oraz porównawczo profil czystego cementu, bez dodatków.

P r z y k ł a d 1

Akrylanowy cement kostny składa się z:

100% wagowych proszku zawierającego:

97,0% wagowych polimeru akrylanowego w postaci kopolimeru metakrylanu metylu z akrylanem metylu,

3,0% wagowych nadtlenu benzoilu jako inicjatora polimeryzacji,

100% wagowych płynu zawierającego:

monomer akrylanowy, w tym

93,0% wagowych metakrylanu metylu,

4,9% wagowych dimetakrylanu glikolu etylenowego,

0,1% wagowego hydrochinonu jako stabilizatora,
2,0% wagowych N,N-dimetylo-p-toluidyny jako aktywatora,
15% wagowych w stosunku do masy proszku dodatku w postaci poli(glikolu etylenowego) PEG,
o uziarnieniu 400 μm i średniej masie cząsteczkowej 4000.

W pierwszej kolejności zmieszano 2 g proszku z 0,3 g dodatku, po czym wprowadzono płyn w ilości 0,74 cm^3 . Stosunek masy proszku wyrażonej w gramach, do objętości płynu wyrażonej w cm^3 wyniósł 2,7:1.

Całość dokładnie wymieszano i umieszczono w polietylenowym pojemniczku o przekroju kołowym o średnicy 1 cm, który umocowano w statywie wykonanym ze styropianu. Czujnik temperatury (CT2B-121, produkcji Elmetron) umieszczono wewnątrz próbki w jednakowej odległości od ścian i dna pojemnika. Następnie obserwowano proces wiązania materiału, zachodzący na skutek przebiegu reakcji polimeryzacji i rejestrowano zmiany temperatury co 20–30 s.

Zanotowano maksymalną temperaturę 45,2°C.

P r z y k ł a d 2

Akrylanowy cement kostny składa się z:

100% wagowych proszku zawierającego:

97,0% wagowych polimeru akrylanowego w postaci kopolimeru metakrylanu metylu z akrylanem metylu,

3,0% wagowych nadtlenu benzoilu jako inicjatora polimeryzacji,

100% wagowych płynu zawierającego:

monomer akrylanowy, w tym

93,0% wagowych metakrylanu metylu,

4,9% wagowych dimetakrylanu glikolu etylenowego,

0,1% wagowego hydrochinonu jako stabilizatora,

2,0% wagowych N,N-dimetylo-p-toluidyny jako aktywatora,

20% wagowych w stosunku do masy proszku dodatku w postaci PEG, o uziarnieniu 800 μm i średniej masie cząsteczkowej 12000.

W pierwszej kolejności zmieszano 2 g proszku z 0,4 g dodatku, po czym wprowadzono płyn w ilości 0,74 cm^3 . Stosunek masy proszku wyrażonej w gramach, do objętości płynu wyrażonej w cm^3 wyniósł 2,7:1.

Dalej postępowano jak w przykładzie 1. Zanotowano maksymalną temperaturę 50,1°C.

P r z y k ł a d 3

Akrylanowy cement kostny składa się z:

100% wagowych proszku zawierającego:

97,0% wagowych polimeru akrylanowego w postaci kopolimeru metakrylanu metylu z akrylanem metylu,

3,0% wagowych nadtlenu benzoilu jako inicjatora polimeryzacji,

100% wagowych płynu zawierającego:

monomer akrylanowy, w tym

93,0% wagowych metakrylanu metylu,

4,9% wagowych dimetakrylanu glikolu etylenowego,

0,1% wagowego hydrochinonu jako stabilizatora,

2,0% wagowych N,N-dimetylo-p-toluidyny jako aktywatora,

12% wagowych w stosunku do masy proszku dodatku w postaci PEG, w tym:

PEG o uziarnieniu 800 μm i średniej masie cząsteczkowej 6000,

PEG o uziarnieniu 800 μm i średniej masie cząsteczkowej 12000, zmieszane w stosunku wagowym 1:1.

W pierwszej kolejności zmieszano 2 g proszku z 0,24 g dodatku, po czym wprowadzono płyn w ilości 0,74 cm^3 . Stosunek masy proszku wyrażonej w gramach, do objętości płynu wyrażonej w cm^3 wyniósł 2,7:1.

Dalej postępowano jak w przykładzie 1. Zanotowano maksymalną temperaturę 47,0°C.

P r z y k ł a d 4

Akrylanowy cement kostny składa się z:

100% wagowych proszku zawierającego:

97,0% wagowych polimeru akrylanowego w postaci kopolimeru metakrylanu metylu z akrylanem metylu,

3,0% wagowych nadtlenu benzoilu jako inicjatora polimeryzacji,
100% wagowych płynu zawierającego:
monomer akrylanowy, w tym
93,0% wagowych metakrylanu metylu,
4,9% wagowych dimetakrylanu glikolu etylenowego,
0,1% wagowego hydrochinonu jako stabilizatora,
2,0% wagowych N,N-dimetylo-p-toluidyny jako aktywatora,
10% wagowych w stosunku do masy proszku dodatku o uziarnienia 800 μm , w postaci PEG modyfikowanego polisacharydem w postaci skrobi ziemniaczanej, w tym w przeliczeniu na 100% wagowych dodatku:
80% wagowych PEG o średniej masie cząsteczkowej 3000,
20% wagowych skrobi ziemniaczanej.

W pierwszej kolejności przygotowano dodatek metodą żelowania skrobi. W tym celu zmieszano go z wodą w stosunku wagowym 1 : 9 i ogrzewano przez 10 minut w temperaturze 70–72°C, aż do momentu zaobserwowania żelowania skrobi. Następnie całość wylano na szalkę Petriego i suszono przez 24 godziny w temperaturze 40°C, po czym roztarto do określonego powyżej uziarnienia.

Następnie zmieszano 2 g proszku z 0,2 g przygotowanego dodatku, po czym wprowadzono płyn w ilości 0,74 cm^3 . Stosunek masy proszku wyrażonej w gramach, do objętości płynu wyrażonej w cm^3 wyniósł 2,7:1.

Dalej postępowano jak w przykładzie 1. Zanotowano maksymalną temperaturę 54,0°C.

P r z y k ł a d 5

Akrylanowy cement kostny składa się z:

100% wagowych proszku zawierającego:
97,0% wagowych polimeru akrylanowego w postaci kopolimeru metakrylanu metylu z akrylanem metylu,
3,0% wagowych nadtlenu benzoilu jako inicjatora polimeryzacji,
100% wagowych płynu zawierającego:
monomer akrylanowy, w tym
93,0% wagowych metakrylanu metylu,
4,9% wagowych dimetakrylanu glikolu etylenowego,
0,1% wagowego hydrochinonu jako stabilizatora,
2,0% wagowych N,N-dimetylo-p-toluidyny jako aktywatora,
40% wagowych w stosunku do masy proszku dodatku modyfikującego o uziarnienia 800 μm , w postaci PEG, modyfikowanego diizocyjanianem, w tym, w przeliczeniu na 100% wagowych dodatku:
97,0% wagowych PEG o średniej masie cząsteczkowej 8000,
3,0% wagowych 4,4'-diizocyjanianu difenylometanu MDI

W pierwszej kolejności przygotowano dodatek modyfikujący. W tym celu najpierw suszono PEG pod próżnią, przez 2 godziny w temperaturze 110°C, w atmosferze azotu. Następnie stopiono PEG oraz MDI w osobnych naczyniach, po czym je zmieszano i wylano na wygrzane i wyłożone folią aluminiową szalki Petriego, które następnie przeniesiono do suszarki próżniowej. Mieszaninę odgazowano i ogrzewano w temperaturze 110°C przez 2 godzin, a później jeszcze w 80°C przez 8 godzin. Uzyskany w następstwie reakcji poliaddycji migracyjnej poliuretan zawierający segmenty giętkie PEG w ilości 97,0% wagowych, rozdrobniono do określonego powyżej uziarnienia.

Następnie zmieszano 2 g proszku z 0,8 g przygotowanego dodatku, po czym wprowadzono płyn w ilości 0,74 cm^3 . Stosunek masy proszku wyrażonej w gramach, do objętości płynu wyrażonej w cm^3 wyniósł 2,7 : 1. Dalej postępowano jak w przykładzie 1. Zanotowano maksymalną temperaturę 57,2°C.

Zastrzeżenia patentowe

1. Akrylanowy cement kostny, składający się z następujących komponentów: proszku zawierającego polimer akrylanowy i inicjator polimeryzacji, płynu zawierającego monomer akrylanowy, stabilizator i aktywator, przy czym stosunek masy proszku wyrażonej w gramach, do objętości płynu wyrażonej w cm^3 wynosi od 2:1 do 3:1 oraz dodatku w postaci materiału fazowo – zmiennego, **znamienny**

tym, że jako dodatek zawiera poli(glikol etylenowy) o uziarnieniu poniżej 1000 μm i średniej masie cząsteczkowej w zakresie od 1000 do 5000000 w ilości 5–40% wagowych w stosunku do masy proszku.

2. Cement według zastrz. 1, **znamienny tym**, że poli(glikol etylenowy) jest modyfikowany co najmniej jednym składnikiem stabilizującym wybranym z grupy obejmującej polisacharydy, celulozę i jej pochodne w ilości 20–50 % wagowych.

3. Cement według zastrz. 1, **znamienny tym**, że poli(glikol etylenowy) jest modyfikowany co najmniej jednym małącząsteczkowym związkiem organicznym wybranym z grupy obejmującej kwas akrylowy lub metakrylowy i ich pochodne w ilości 2–20% wagowych, przy czym w otrzymanym estrze akrylowym lub metakrylowym poli(glikolu etylenowego) ilość łańcuchów poli(glikolu etylenowego) związanych chemicznie w postaci akrylanów lub metakrylanów wynosi 80–98% wagowych.

4. Cement według zastrz. 1, **znamienny tym**, że poli(glikol etylenowy) jest modyfikowany diizocyanianami, w ilości 2–50% wagowych oraz dialkoholami lub diaminami w ilości 0–5% wagowych, przy czym w powstałym poliuretanie zawartość segmentów giętkich poli(glikolu etylenowego) wynosi 50–98% wagowych.

Rysunek

