



УКРАЇНА

(19) UA (11) 63599 (13) U

(51) МПК (2011.01)

A61K 33/06 (2006.01)

A61K 33/42 (2006.01)

A61K 47/30 (2006.01)

A61L 27/00

A61P 19/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИОПИС
ДО ПАТЕНТУ
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬвидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) НАНОКОМПОЗИТНИЙ МАТЕРІАЛ ДЛЯ ПРОТЕЗУВАННЯ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ

1

2

(21) u201103951

(22) 01.04.2011

(24) 10.10.2011

(46) 10.10.2011, Бюл.№ 19, 2011 р.

(72) САМЧЕНКО ЮРІЙ МАРКОВИЧ, СУХОДУБ
ЛЮДМИЛА БОРИСІВНА, УЛЬБЕРГ ЗОЯ РУДОЛЬ-
ФІВНА, СУХОДУБ ЛЕОНІД ФЕДОРОВИЧ(73) САМЧЕНКО ЮРІЙ МАРКОВИЧ, СУХОДУБ
ЛЮДМИЛА БОРИСІВНА, УЛЬБЕРГ ЗОЯ РУДОЛЬ-
ФІВНА, СУХОДУБ ЛЕОНІД ФЕДОРОВИЧ(57) 1. Наноккомпозитний матеріал для протезу-
вання кісткової тканини, який **відрізняється** тим,
що формування часток гідроксилапатиту та/або
інших кальцій-фосфатних сполук здійснюють у
поровому просторі гідрогелевої матриці у вигляді
тривимірної просторової сітки, що утворюється в
процесі радикальної співполімеризації гідрофіль-
них та гідрофобних акрилових мономерів, взятих
при їх мольному співвідношенні 1:0,5-100, з біфун-
кціональним зшиваючим мономером N,N'-
метилен-бісакриламідом (МБА), а отриманий на-
ноккомпозит містить, мас. %:

зшитий акриловий співполімер	10-80
кальцій-фосфат, в т. ч. гідрокси- лапатит	1-50
апірогенна вода	решта до 100.

2. Наноккомпозитний матеріал за пунктом 1, який
відрізняється тим, що він синтезований шляхом
радикальної співполімеризації акриламідів та ак-
рилонітрилу.3. Наноккомпозитний матеріал за пунктом 1, який
відрізняється тим, що він синтезований у вигляді
пластин з довільною геометрією з товщиною від
0,5 до 10 мм.4. Наноккомпозитний матеріал за пунктом 1, який
відрізняється тим, що він синтезований у вигляді
вискодисперсного порошку з розміром часток від
0,01 до 1,5 мм.5. Наноккомпозитний матеріал за пунктом 1, який
відрізняється тим, що гідроксилапатит та каль-
цій-фосфатні сполуки знаходяться у вигляді нано-
частинок з розміром до 100 нм з характерно висо-
кою реакційною здатністю, а полімерна матриця
створює умови для їх стабілізації та фіксації в
ураженій ділянці кістки.6. Наноккомпозитний матеріал за пунктом 1, який
відрізняється тим, що поєднує структурно-
механічні та хімічні властивості, притаманні елас-
тичній органічній матриці та твердій мінеральній
компоненті, завдяки чому виявляється максималь-
но наближеним до біогенної кісткової тканини.

Корисна модель належить до медицини, а са-
ме до композитних полімерних лікарських форм,
призначених до використання в ортопедії - для
заміщення ушкоджених чи видалених ділянок кіст-
кової тканини, а також у стоматології - для запов-
нення мікроканалів зубів.

Дефект кістки, викликаний видаленням пухли-
ни, складним переломом, запаленням в навколос-
ротезному просторі після імплантації протезу, по-
винен заповнюватися кістковим матеріалом для
покращення регенерації. Якщо цього не відбува-
ється, з'єднувальна тканина заміщує кістку. В світі

роблять щорічно близько 500000 кісткових імплан-
тацій. Статистична оцінка хірургії нещасних випад-
ків свідчить, що близько 8 % всіх операцій спрямо-
вано на нарощування кісток. Тому пошук
універсального матеріалу для відновлення ціліс-
ності кісткової чи зубної тканини є однією з найгос-
тріших проблем сучасної медицини. Оскільки за-
стосування того чи іншого матеріалу залежить як
від медико-біологічних характеристик кісткового
дефекту, так і від конкретного клінічного випадку,
то бажано мати широкий спектр біоматеріалів для
використання.

(13) U

(11) 63599

(19) UA

Існує широкий ряд матеріалів для лікування кісткової тканини, причому всі вони не позбавлені недоліків. Ідеальним матеріалом-замінником, що відмінно приживається, є власна кістка ("аутогенний замінник кістки"). Недоліком є брак її кількості та необхідність вторинної операції. Альтернативою виступає алогенна кістка, тобто кістка від людини-донора. В цьому випадку до недоліків необхідно додати можливі імунні реакції та розвиток інфекцій. Невичерпним за кількістю джерелом матеріалів для заміни кісток є донори тваринного походження, але при цьому існує великий ризик інфекцій та імунної реакції відторгнення. Щоб запобігти вказаним ускладненням, в якості замінників кісток найчастіше намагаються використовувати синтетичні матеріали. Основними вимогами до таких матеріалів є достатня механічна стабільність, висока біологічна сумісність та висока пористість для надання кістковій тканині можливості вирости в матеріал та забезпечити механічну фіксацію.

Наразі використовуються металічні, керамічні, а також полімерні матеріали. Використовують також композити на їх основі. Серед матеріалів які замінюють кістку, особливе місце займають титан та його сплави. Недоліком їх є необхідність геометричної підгонки до форми дефекту та відсутність біодеградації. Першими металічними імплантатами, що біодеградують, були імплантати зі сплавів магнію. Але метали, як замінники кісток, мають скоріше вторинне значення. Навіть біосумісні метали та сплави на їх основі можуть піддаватися електрохімічному впливу біосередовища з небезпекою їх корозії та металозу оточуючих тканин. З вказаних причин частіше використовують полімерні імплантати, зокрема кісткові поліметилметакрилатні цементи та варіанти їх композицій з матеріалами, що біодеградують, наприклад з фосфатами кальцію, біосклом. Велику групу матеріалів для заміни кісткової тканини складають фосфати кальцію і, насамперед, гідроксилапатит $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$, що є основним неорганічним компонентом біогенної кісткової тканини, та посідає такі цінні властивості, як біосумісність, біоактивність, остеокондуктивність та відсутність запальних та токсичних ефектів [Т. Demirtas, A. Karakocili, M. Gumusderelioglu. Hydroxyapatite containing superporous hydrogel composites: synthesis and in vitro characterization // J Mater Sci: Mater Med. - 2008. - 19, № 5. - Р. 729-735]. Так, зокрема, описане застосування для протезування кісткової тканини насиченого міддю біогенного апатиту [патент № 11609, Україна, МПК А61L27/00 / Івченко В.К., Івченко Д.В. (UA). - Оpubл. 16.01.2006], синтетичного гідроксилапатиту в композиції з хондроїтин сульфатом [патент № 39687 А, Україна, МПК А61L27/00 / Корж М.О. (UA) та ін. - 3. № 2000127383; Заяв. 21.12.2000. Оpubл. 15.06.2001], керамічного матеріалу для пластики кісткових дефектів у вигляді пористого гідроксилапатиту, насиченого антибактеріальним засобом [патент № 37180, Україна, МПК А61L27/00 / Голка Г.Г. (UA). - 3. № 200804773; Заявл. 14.04.2008. Оpubл. 25.11.2008], високопористого склокерамічного грануляту на основі гідроксилапатиту та діок-

сиду кремнію [патент № 2354408 С2, Росія, МПК А61L27/12 / Гербер Т.; 3. № 20051140093/15. Заяв. 24.05.2004. Оpubл. 5.10.2009], суміші порошків синтетичних фосфатів кальцію (40-84 % мас.) та натрійборосилікатної склофази (решта) [патент України № 43042 "Композиційний кальцій фосфатний біоматеріал", МПК А61К 33/42; А61Р 19/00 / Сич О.Е. (UA) / - Оpubл. 27/07/2009, бюл. № 14, 2009]. Однак, відомо, що практичне застосування гідроксилапатиту при ендопротезуванні обмежене внаслідок притаманних йому твердості, крихкості та надмірної кристалічності [M. Matsusaki, K. Kadowaki, K. Tateishi. Scaffold-Free Tissue-Engineered Construct-Hydroxyapatite Composites Generated by an Alternate Soaking Process: Potential for Repair of Bone Defects // Tissue Engineering: Part A. 2008. - 14. № 1-P.1-9]. Аналогічні недоліки обмежують використання при ендопротезуванні і інших кальцій-фосфатів [С.М. Барінов. Биокерамика на основе фосфатов кальция / Барінов С.М., Комлев В.С. // М.: Наука - 2005. - 202 с].

Вказане зумовлює перспективність використання для виготовлення ендопротезів кісткової тканини композитних матеріалів на основі полімерів та фосфатів кальцію.

Відомий матеріал для заміщення кісткових дефектів, в основі якого лежить пористий політетрафторетилен (тефлон), що має тривимірну просторову сітку. Це термостійкий біологічно інертний імплантат [патент № 2270640 С1, Росія, "Имплантат для замещения костных дефектов", МПК А61F 2/14, А61L27/56 / Дьяков В.С. (RU). - 3. № 2004119477/04. Заявл. 17.06.2004. Оpubл. 27.02.2006]. Недоліком даного матеріалу є його інертність, тобто нездатність матеріалу вступати в адекватну множину реакцій при специфічному його застосуванні, а також повна гідрофобність, що буде призводити до небажаних реакцій відторгнення його організмом та грубого капсулювання.

Вказаних недоліків позбавлена композиція для кісткової пластики, створена на основі колагену та гідроксилапатиту [патент № 2274461 С2, Росія, А 61К35/32, А61L27/00 / Литвинов С.Д. (RU). - 3. № 2004105528/15. Заявл. 26.02.2004. Оpubл. 20.04.2006]. Вказана композиція найбільш близька до запропонованого нами технічного рішення. Вона не містить гідрофобних компонентів та наближена за своєю будовою до нативної кісткової тканини, однак, використання у її складі колагену викликає ряд сумнівів. Незважаючи на безліч цінних властивостей цього природного полімеру, що підлягає біодеградації, йому притаманні і недоліки, що виявляються у цілому ряді робіт. Так, існують труднощі його ідентифікації, структура колагена, а також відповідно і його властивості, змінюються залежно від конкретного джерела його одержання (див., наприклад, ЕР 0681846). Серед інших недоліків матеріалів на основі колагену слід зазначити його високу вартість, складність виділення і обробки, схильність до заселення хвороботворними мікроорганізмами і неможливість парової стерилізації внаслідок денатурації при підвищених температурах, а також можливості імунних реакцій. Крім

того, матеріали на основі колагену не посідають достатньої міцності, що є суттєвим недоліком особливо стосовно матеріалів для протезування кісткової тканини.

В основу запропонованої корисної моделі поставлена задача створити біосумісний з нативним оточенням гідрогелевий кальцій-фосфатний наноккомпозит для заміщення кісткової тканини шляхом отримання просторово-зшитих синтетичних співполімерних матриць на основі акрилових мономерів та іммобілізації в їх поровому просторі нанорозмірних частинок гідроксилапатиту та супутніх кальцій фосфатів, які стимулюють ріст нової кісткової тканини.

Зшиті (спів)полімери (гідрогелі) на основі акрилових мономерів (насамперед, акриламід) на протязі значного проміжку часу широко використовуються для протезування м'яких тканин, перш за все, при мамопластиці [M. Gertsyuk, Y. Samchenko. Separation of Nonreacted Acrylamide from Polyacrylamide Gel for Endoprothesing // *Ars Separatoria Acta.* - 2007. - № 5, P. 99-102]. Вказані імпланти посідають високу біосумісність, еластичність, стабільність та стійкість форми, за консистенцією наближені до тканин людського організму, однак, їх міцність недостатня для протезування кісткової тканини. Значного збільшення міцності імплантів на основі акриламідів вдається досягти шляхом їх співполімеризації з гідрофобними мономерами (наприклад, акрилонітрилом) та/або шляхом інкорпорації до їх портового простору твердих та міцних фосфатів кальцію, насамперед, гідроксилапатиту.

Поставлена задача вирішується шляхом отримання гідрогелевого кальцій-фосфатного наноккомпозиту для заміщення кісткової тканини, що містить, мас. %:

зшитий акриловий співполімер	10-80
кальцій-фосфат, в т. ч. гідроксилапатит	1-50
апірогенна вода	решта до 100.

Гідрогелевий композит отримують шляхом радикальної (спів)полімеризації акрилових мономерів з одночасною (або наступною) інкорпорацією кальцій-фосфатних сполук.

Синтез гідрогелів проводять в розчині або, при одержанні високодисперсних гідрогелевих порошків, в емульсії, шляхом радикальної (спів)полімеризації гідрофільних (акриламід, акрилова кислота, вініл-піролідон тощо) та гідрофобних (акрилонітрил, метилакрилат тощо) акрилових мономерів. Для проведення полімеризації застосовується хімічне ініціювання при кімнатній температурі з використанням окиснювально-відновної системи, наприклад, калію персульфат - натрію метабісульфіт. Утворення тривимірної сітки, що зумовлює механічні властивості гідрогелів, зумовлено співполімеризацією акрилових мономерів з біфункціональним зшиваючим мономером N,N'-метилден-бісакриламідом (МБА). Концентрація компонентів ініціюючої суміші підбирається таким чином, щоб термін протікання процесу гелеутворення не перевищував 1 години, а сам процес не супроводжувався надмірним розігрівом композиції. Гідрогелеві матриці були синтезовані в різних кон-

систентних станах: у вигляді монолітних плівок, пластин, високодисперсних порошків та пластичної мазеподібної маси.

Формування та стабілізацію наночастинок кальцій-фосфатних сполук в гідрогелевих нанореакторних матрицях проводять шляхом набухання синтезованих гідрогелевих матриць у реакційній суміші водних розчинів солей фосфору та кальцію з різною концентрацією. Вищесказане демонструється наступними прикладами виконання.

Приклад 1.

Для приготування співполімерного гідрогелю у вигляді монолітних пластин різної геометрії змішують 1,5 г акриламід (C_3H_5NO), 0,5 г акрилонітрилу (C_3H_3N), 1,5 мл 3 %-го розчину N,N'-метилден-біс-акриламід ($C_7H_{10}N_2O_2$) (МБА), 8 мл дистильованої води, прибавляють окиснювально-відновну ініціюючу систему, що містить 0,25 мл 1 %-ого водного розчину персульфату калію ($K_2S_2O_8$) (ПСК) в кількості та 0,25 мл 2,5 %-ого водного натрію метабісульфіту ($Na_2S_2O_5$). Утворення гелю відбувається за методом радикальної полімеризації в розчині при кімнатній температурі. Для одержання пластин реакційну суміш заливають в простір між плоскопаралельними скляними пластинами з регульованою відстанню. Отриманий гель багаторазово (до 10 діб з двократною зміною води на добу) промивають апірогенною дистильованою водою при температурі 30-80 °C для забезпечення максимального повного відмивання непрореагованих залишків речовин. Ступінь відмивання контролюють з використанням УФ-спектроскопії або рідинної хроматографії.

Приклад 2

Для приготування співполімерного гідрогелю у вигляді високодисперсних часток з діаметром від 0,01 до 0,5 мм змішують 2,5 г акриламід (C_3H_5NO), 0,5 г акрилонітрилу (C_3H_3N), 1,5 мл 3 %-го розчину N,N'-метилден-біс-акриламід ($C_7H_{10}N_2O_2$) (МБА), 6,5 мл дистильованої води, прибавляють окиснювально-відновну ініціюючу систему, що містить 0,75 мл 1 %-ого водного розчину персульфату калію ($K_2S_2O_8$) (ПСК) в кількості та 0,75 мл 2,5 %-ого водного натрію метабісульфіту ($Na_2S_2O_5$). Отриману композицію при перемішуванні по краплям прибавляють до 200 мл толуола у тригорлий колбі з холодильником, мірною воронкою та термометром. Перемішування продовжували на протязі 30 хв., після чого гранули гідрогелю, близькі до сферичної форми, відділяли, промивали від непрореагувавших залишків вихідних сполук, та висушували.

Приклад 3.

Для формування наночастинок гідроксилапатиту у гідрогелевих нанореакторних матрицях шляхом набухання зразки висушених гідрогелів (1÷2 г), що перебувають у різних консистентних станах - у вигляді пластин, чи високодисперсних порошків, занурюють у суміш (близько 100 мл) водних розчинів 3 М-ого кальцій нітрату [$Ca(NO_3)_2$] та 1,8 М-ого амоній гідрофосфату [$(NH_4)_2HPO_4$] та витримують в ньому протягом однієї доби. Передчасному утворенню осаду при змішуванні розчинів реагентів, які містять іони Ca^{+2} та PO_4^{3-} , запобігають шляхом забезпечення кислого середовища

(рН 3÷4) додаванням 1,0 М соляної кислоти до суміші. Оскільки однією з головних умов утворення гідроксилапатиту є наявність лужного (рН≥10) середовища, отримані відфільтровані вологі або просушені при 50 °С зразки витримують в 1 %-ому водному розчині амоніаку протягом 1 доби для трансформації утворюваних кальцій-фосфатів в гідроксилапатит. Далі зразки відфільтровують та промивають апірогенною водою до зникнення лужної реакції, упаковують та піддають паровій стерилізації.

Приклад 4.

Для формування наночастинок гідроксилапатиту у гідрогелевих нанореакторних матрицях шляхом набухання зразки висушених гідрогелів (1÷2 г), що перебувають у різних консистентних станах - у вигляді пластин, чи високодисперсних порошків, занурюють у суміш (близько 100 мл) водних розчинів 6 М-ого кальцій нітрату $[\text{Ca}(\text{NO}_3)_2]$ та 3,6 М-ого амоній гідрофосфату $[(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4]$ та витримують в ньому протягом однієї доби. Передчасному утворенню осаду при змішуванні розчинів реагентів, які містять іони Ca^{+2} та PO_4^{3-} , запобігають шляхом забезпечення кислого середовища (рН 3÷4) додаванням 1,0 М соляної кислоти до суміші. Оскільки однією з головних умов утворення гідроксилапатиту є наявність лужного (рН≥10) середовища, отримані відфільтровані вологі або просушені при 50 °С зразки витримують в 1 %-ому водному розчині амоніаку протягом 1 доби для трансформації утворюваних кальцій-фосфатів в гідроксилапатит. Далі зразки відфільтровують та промивають апірогенною водою до зникнення лу-

жної реакції, упаковують та піддають паровій стерилізації.

Приклад 5.

Для формування наночастинок гідроксилапатиту у гідрогелевих нанореакторних матрицях шляхом набухання зразки висушених гідрогелів (1÷2 г), що перебувають у різних консистентних станах - у вигляді пластин, чи високодисперсних порошків, занурюють у суміш (близько 100 мл) водних розчинів 1,5 М-ого кальцій нітрату $[\text{Ca}(\text{NO}_3)_2]$ та 0,9 М-ого амоній гідрофосфату $[(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4]$ та витримують в ньому протягом однієї доби. Передчасному утворенню осаду при змішуванні розчинів реагентів, які містять іони Ca^{+2} та PO_4^{3-} , запобігають шляхом забезпечення кислого середовища (рН 3÷4) додаванням 1,0 М соляної кислоти до суміші. Оскільки однією з головних умов утворення гідроксилапатиту є наявність лужного (рН≥10) середовища, отримані відфільтровані вологі або просушені при 50 °С зразки витримують в 1 %-ому водному розчині амоніаку протягом 1 доби для трансформації утворюваних кальцій-фосфатів в гідроксилапатит. Далі зразки відфільтровують та промивають апірогенною водою до зникнення лужної реакції, упаковують та піддають паровій стерилізації.

Таким чином, використання всіх істотних ознак, включаючи відмінні, дозволить здійснювати у порових нанокомірках гідрогелів формування нанокластерів фосфатів кальцію (гідроксилапатиту) зі стехіометрією та морфологією, наближеною до біогенного апатиту, з метою використання утвореного матеріалу, як біосумісного з кістковою тканиною біологічного об'єкта.