



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 92027

(13) C2

(51) МПК (2009)

A61L 27/00

A61F 2/28

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ЗАСТОСУВАННЯ ІН'ЄКЦІЙНОГО КОМПОЗИЦІЙНОГО МАТЕРІАЛУ ЯК ЗАМІННИКА КІСТКИ

1

2

(21) а200802792

(22) 01.08.2006

(24) 27.09.2010

(86) PCT/IB2006/052623, 01.08.2006

(31) TO2005A000549

(32) 03.08.2005

(33) IT

(46) 27.09.2010, Бюл.№ 18, 2010 р.

(72) АМБРОЗІО ЛУІДЖІ, ІТ, САНДЖІНАРІО ВАЛЕ-
РІА, ІТ, ДЖІНЕБРА МАРІА ПАУ, ІТ, ПЛАНЕЛЛ ІО-
ЗЕП АНТОН, ІТ

(73) КОНСІГЛІО НАЦІОНАЛЬ ДЕЛЛ'РІЧЕРЧЕ, ІТ

(56) SANGINARIO, V. ET AL: "Injectable composite
hydrogels for orthopedic applications. Mechanical and
morphological analysis" KEY ENGINEERING
MATERIALS, vol. 254-256, 2004, pages 485-488

TAS, A. C.: "Preparation of porous bioceramics by a
simple PVA-processing route" KEY ENGINEERING
MATERIALS, vol. 264-268, 2004, pages 2079-2082

BOHNER M ET AL: "Injectability of calcium
phosphate pastes" BIOMATERIALS, vol. 26, no. 13,
May 2005 (2005-05), pages 1553-1563

WO 2005/025595 A2, 24.03.2005

EP 1449818 A1, 25.08.2004

(57) 1. Застосування ін'єкційного композиційного
матеріалу, що містить керамічну фазу трикальцій-
фосфату та плинну фазу гідрогелю полівінілового
спирту як замітника кістки.

2. Застосування ін'єкційного композиційного мате-
ріалу за п. 1, в якому плинною фазою гідрогелю

полівінілового спирту є 2-30 % водний розчин по-
лівінілового спирту (за масою).

3. Застосування ін'єкційного композиційного мате-
ріалу за п. 1 або 2, в якому співвідношення за ма-
сою полімер полівінілового спирту/трикальцій-
фосфат знаходиться в межах від 3/97 до 20/80.

4. Застосування ін'єкційного композиційного мате-
ріалу за п. 3, у якому співвідношення полімер полі-
вінілового спирту/трикальційфосфат за масою
складає 7/93.

5. Застосування ін'єкційного композиційного мате-
ріалу за п. 3, у якому співвідношення полімер полі-
вінілового спирту/трикальційфосфат за масою
складає 12/88.

6. Застосування ін'єкційного композиційного мате-
ріалу за п. 3, у якому співвідношення полімер полі-
вінілового спирту/трикальційфосфат за масою
складає 14/86.

7. Застосування ін'єкційного композиційного мате-
ріалу за одним з пп. 1-6, який додатково містить
біоактивний агент, вибраний із групи, що містить
лікарські засоби, клітинні культури, фактори росту
або їх комбінації.

8. Спосіб приготування ін'єкційного композиційного
матеріалу за одним з пп. 1-7, що включає приготу-
вання водного розчину полівінілового спирту і на-
ступне перемішування даного водного розчину
полівінілового спирту з порошком трикальційфос-
фату.

Даний винахід стосується нового ін'єкційного
композиційного матеріалу, придатного для засто-
сування в якості замітника кістки. Зокрема, винахід
стосується ін'єкційного композиційного матеріалу,
який включає дві фази: керамічну фазу та плинну
гідрогелеву фазу.

В ортопедичній хірургії біоматеріали засто-
сують для лікування цілого ряду хвороб скелетної
системи, коли необхідно замінити або доповнити
кісткову тканину, починаючи від самих загальних
хвороб, пов'язаних з віком, таких як остеопорози,
кісткові артози, артрити, до самих серйозних хво-

роб, таких як саркоми та кисти кістки. Для здійс-
нення заміни кістки важливо обстежити та проана-
лізувати натуральну тканину. Натуральна кістка
являє собою тверду тканину, яка складається го-
ловним чином із органічної матриці (колагенові
волокна), та керамічного зміцнюючого елемента
(апатитові кристали), комплексне сполучення яких
утворює високо специфічну структуру з цілеспрямованою анізотропією, що проявляється в її меха-
нічних властивостях. Головним чином, кісткова
тканина виконує функцію підтримуючого та захис-
ного каркасу для внутрішніх м'яких тканин, а вже

(13) C2

(11) 92027

(19) UA

потім включається в процес обміну важливих елементів, таких як кальцій і магній, і для яких кістка складає єдиний присутній в організмі резерв разом з кров'ю та навколишніми рідинами.

З метою виконання цієї подвійної функції кісткова тканина зазнає безперервнi переміщення та ремоделювання. Ці процеси регулюються широкою і комплексною системою гормональних речовин, деякі із них виробляються самими кістковими клітинами. Механічні властивості кістки виражаються через їх модуль еластичності та максимальні значення міцності на стиснення та на розрив. Загальновідомо, що кістка має більшу міцність на стиснення, ніж на розрив, і що трубчаста кістка має вищі механічні властивості, ніж губчаста кістка.

Із літератури відомо, що значення модулю еластичності знаходиться в межах від 50МПа до 2ГПа для губчастої кістки та від 10ГПа до 22ГПа для трубчастої кістки. Значення міцності на стиснення складає від 1МПа до 50МПа для губчастої кістки, тоді як для трубчастої кістки це значення складає від 100МПа до 220МПа. Ці значення визначають опорні значення механічної поведінки замінників кістки. Для того, щоб мати змогу забезпечити функціональну сумісність, що необхідно при повному введенні, замінники кістки повинні дійсно мати механічні властивості, які максимально наближені до властивостей натуральної кістки.

Необхідність у застосуванні замінника кістки може виникнути в результаті пошкодження кістки в тих випадках, коли нормальний процес відновлення і росту не може пройти із-за фізіологічних обмежень, або взагалі неможливий, або в результаті хірургічного видалення ракової маси чи кисти кістки, коли виникає потреба заповнити порожнину після хірургічного втручання.

Тому замінник кістки повинен забезпечувати механічну стабільність протягом клінічно необхідного періоду і мати остео-сумісні властивості, що сприяє формуванню нової тканини. Однією з основних властивостей замінника кістки є здатність залишатися у контакті з натуральною тканиною протягом невизначеного періоду без необхідності хірургічного видалення.

Крім того, все ширше використання артроскопічної техніки призводить до пошуку нових ін'єкційних матеріалів, здатних відповідним чином вводитися в порожнину кістки з її максимальним заповненням без необхідності визначення наперед форми і розміру порожнини кістки і навіть, якщо можливо, не вдаючись до хірургічного втручання.

В наш час ін'єкційним матеріалом, що найбільш застосовується в ортопедичній хірургії, є поліметилметакрилат (PMMA), але виділення значної кількості тепла при його застосуванні може призвести до некрозу тканин, з якими він контактує.

Керамічні матеріали або цементи на основі фосфору і кальцію (CPC) також викликали значний інтерес до використання матеріалів, що включають тверді мінералізовані волокна. Дійсно, ці матеріали не токсичні і не імунологічні, тому що головним чином до їх складу входять іони кальцію і фосфору, які являються природними замінниками

керамічної фази кісткової тканини. Однією з найбільш корисних властивостей цементів на основі кальцію і фосфору (CPC) є плинна консистенція, яку вони здобувають при перемішуванні з водною фазою при їх приготуванні. Ще однією корисною властивістю цих цементів є їх здатність до отвердіння в присутності води, що використовується для їх приготування.

Серед CPC, трикальційфосфат має здатність зв'язуватися безпосередньо з кістковою тканиною, утворюючи таким чином дуже міцну поверхню розділу між матеріалом та тканиною.

Трикальційфосфат, як і всі цементи для кістки на основі кальцій фосфату, є природним пористим матеріалом, але їх механічна поведінка є типовою для крихких матеріалів і тому значно відрізняється від поведінки природної тканини кістки.

Крім того, як це часто згадується в літературі, паста, отримана в процесі приготування ТСТ має схильність до дезінтеграції при контакті з біологічними рідинами, якщо використовується вчасно, при використанні ж через деякий час твердне і стає майже непридатною. Нарешті, якщо паста видавлюється із шприца, часто трапляється, що дві фази розділяються і в результаті більшість рідинної фази витікає, а тверда речовина залишається захопленою в шприці.

В патентній заявці WO 02/070029 описується робоча суміш, що може використовуватись як замінник кістки, до складу якої входить пористий β -TCP і зв'язуюча речовина, обрана з придатних емульсуючих, суспендуєчих, загущуючих, гелеутворюєчих, зв'язуючих, дезінтегруєчих або стабілізуєчих речовин. Поміж зв'язуючих речовин згадуються, зокрема, альгінат натрію, гіалурова кислота, целюлоза та її похідні, колаген, пептиди, муцин, хондроїтин сульфаті т.п.

Гідрогелі - це відомі із рівня техніки матеріали, які були об'єктом особливого інтересу медичних та наукових досліджень в останні десять років, зокрема, в галузі біомедичного застосування. Типова структура їх решітки, тобто структура хімічно чи фізично розгалужених полімерних ланцюгів, дійсно дає їм можливість абсорбувати і утримувати достатню кількість рідини, води чи біологічних рідин без розчинення.

Зокрема, значний вміст води призводить до того, що міжповерхневий натяг, який зростає при контакті з біологічними рідинами, є дуже низьким. Ця важлива властивість, пов'язана із здатністю гідрогелів до проникності у порівнянні з малими молекулами, такими як метаболіти чи нутрієнти, робить їх особливо подібними до біологічних тканин.

Але, на жаль, вони мають погані механічні властивості, що значно зменшує їх можливості при застосуванні в якості матеріалів для штучних імплантів.

Винахідники встановили, що шляхом комбінування полівінілспиртового гідрогелю з керамічною фазою трикальційфосфату (TCP), стає можливим отримання композиційного матеріалу з оптимальними механічними властивостями, які надзвичайно схожі з властивостями натуральної кістки. Отриманий композиційний матеріал характеризується

також покращеною здатністю до вприскування у порівнянні тільки з одним ТСП. Винахідники також знайшли, що шляхом зміни концентрації двох фаз можна модулювати механічні та ін'єкційні властивості отриманого матеріалу в залежності від специфічних вимог конкретного випадку.

Тому одним із аспектів даного винаходу є ін'єкційний композиційний матеріал, який, зокрема, придатний для використання у якості заміника кістки, та який містить керамічну фазу трикальційфосфату та плинну фазу полівінілспиртового гідрогелю. Композиційний матеріал за винаходом характеризується переважними механічними властивостями, які дуже подібні до властивостей натуральної кістки. Він також характеризується покращеними ін'єкційними якістьми та, отже, більш легким застосуванням у порівнянні з традиційними цементами на основі трикальційфосфату. Ін'єкційний композиційний матеріал за винаходом готують наступним чином. Готують водний розчин полівінілового спирту (PVA) заданої концентрації, переважно в межах від 2% до 30% за масою, більш переважно від 10% до 20% за масою. Потім водний розчин PVA перемішують з порошком трикальційфосфату, переважно α -трикальційфосфатом, до отримання пастоподібного матеріалу, здатного до ін'єкції в порожнину кістки, де він твердне в результаті як присутньої у матеріалі води, так і навколишнього середовища.

Бажано, щоб ін'єкційний композиційний матеріал за винаходом мав співвідношення полівініловий спирт/трикальційфосфат в межах від 3/97 до 20/80 (в/в).

Механічні властивості.

З метою дослідження механічних та ін'єкційних властивостей композиційного матеріалу за винаходом були приготовані водні розчини PVA різної концентрації (10%, 17%, 20% за масою). Ці розчини були приготовані шляхом перемішування полімерного порошку з водою при температурі 100°C протягом 20 хвилин. Після охолодження до температури навколишнього середовища полімерні розчини перемішували з порошком (α -TCP для отримання трьох різних композицій α -TCP/PVA за масою (93/7, 88/12, 86/14) (в/в). Для дослідження механічних властивостей отриманий таким чином композиційний пастоподібний матеріал вприскували в Тefлонові диски відповідної конфігурації і занурювали на 4 дні у водний розчин NaH_2PO_4 (2.5% за масою) при 37°C для активації затвердіння.

Результати тесту на стиснення (ASTM D695), показані в таблиці 1, демонструють, що і механічну поведінку композиційного матеріалу (α -TCP/PVA) можна модулювати шляхом використання різного процентного вмісту за масою полімерної та неорганічної фази. Зокрема, окремі композиції цих матеріалів виявляють навіть кращі механічні властивості, і ніж властивості тільки одного кальційфосфату. Дійсно, при використанні процентного вмісту полімерної фази до 7% за масою отримували композит (93/7), який показує збільшення значення при максимальній силі стисненні δ_{\max} з 21 ± 3 МПа, зареєстрованого тільки для α -TCP, до значення 25 ± 5 МПа. Подібним чином збільшува-

лось значення модуля пружності E, від значення 0,8 ГПа до значення 1,2 ГПа.

Незначне збільшення значення максимальної деформації ε_{\max} тобто значення деформації, зареєстрованої при максимальній силі стиснення, було також зафіксовано ($0,02 \pm 0,01$ мм/мм тільки для α -TCP і $0,03 \pm 0,01$ мм/мм для композиту за винаходом), тоді як отримано значне збільшення параметрів кінцевої деформації ε_u , тобто деформації, зареєстрованої в точці розриву матеріалу, від значення $0,06 \pm 0,01$ мм/мм тільки для α -TCP до $0,09 \pm 0,01$ мм/мм для композиту за винаходом. З практичної точки зору, це свідчить про більшу здатність композиційного матеріалу до деформування перед руйнуванням, ніж у цементів, що можна виразити через поняття в'язкості при руйнуванні матеріалу (ударостійкості), яку можна підрахувати як площу, замкнуту механічною кривою, яка потроєє своє значення (2,1 МПа) для композиту порівняно зі значенням (0,7 МПа) тільки для α -TCP.

Із таблиці 1 також слідує, що при вмістах більше 7% за масою отримують композиційні матеріали з міцністю на стиснення та модулем пружності нижчим, або таким же, як у одного вихідного цементу (α -TCP). Фактично, значення δ_{\max} зменшується до 17 ± 1 МПа для композиту α -TCP/PVA 88/12 і навіть до 14 ± 3 МПа для композиту α -TCP/PVA 86/14, тоді як значення модулю пружності залишається майже незмінним.

Однак, значення максимальної деформації ε_{\max} збільшується до $0,04 \pm 0,01$ мм/мм для композиту 86/12 та до $0,05 \pm 0,01$ мм/мм для композиту 88/14. Що стосується кінцевої деформації ε_u , то для композиту 88/12 це значення є $0,08 \pm 0,01$ мм/мм, яке в незначній і мірі відрізняється від композиту 93/7, тоді як значення для композиту 86/14 значно збільшується - до $0,11 \pm 0,01$ мм/мм. Зокрема, в результаті збільшення двох значень деформації, значення ударної в'язкості, зареєстроване для двох композитів 88/12 ($T=1,1$ МПа) та для композиту 86/14 ($T=1,0$ МПа) є більшим, ніж значення тільки для одного цементу (α -TCP).

Із порівняння значень, отриманих в результаті механічних тестів і значень, раніше наведених для натуральної тканини кістки, виходить, що механічні властивості ін'єкційного заміника кістки за винаходом знаходяться в межах значень для тканини губчастої кістки.

Здатність до вприскування.

З метою оцінки здатності до введення композиційного матеріалу за винаходом і для порівняння його з традиційними цементами на основі кальційфосфату, були використанні експериментальні параметри здатності до ін'єкції, які визначалися як процентний вміст за масою матеріалу, який може бути виділений із шприца. Здатність до ін'єкції можна виразити наступним співвідношенням:

$$\%I = \frac{W_e}{W_i}$$

Для визначення здатності до ін'єкції були використані шприци, наповнені визначеною кількістю матеріалу (W_i) і піддані дії сили на стиснення за допомогою динамометричної машини, в якій шви-

дкість опускання хрестовини складала 15мм/хв., а прикладене навантаження складало біля 100N. Як тільки компоненти були зважені, вони перемішувалися, поки не була отримана пастоподібна консистенція композиту, яким потім заповнювали шприц, що кріпився на відповідній підставці. Ці операції мали здійснитися протягом 60-90 секунд. Після того, як шприц був заповнений, починався відлік часу тестування. Після закінчення тестування видавлений матеріал зважували (W_e) і підраховували необхідні параметри.

На таблиці 2 показано, що у практичному плані додавання PVA гідрогелю надає різноманітні переваги. Першим значним позитивним результатом є те, що отримана паста має оптимально вигідну консистенцію для видавлювання через шприц, і тому ніяких подальших ускладнень, пов'язаних з розділенням двох фаз, не відбувається, як це іноді буває, коли застосовують тільки α -TCP. Другим важливим позитивним результатом є тривалість часу, який залишається у розпорядженні практикуючих медиків (1 година) для введення компози-

ційного матеріалу перед тим, як він затвердіє. Збільшення у часі є значним (див. Табл.2) у порівнянні тільки з одним α -TCP, при застосуванні якого 91% заповненої кількості залишається захопленою у шприці і не може бути введеною навіть вже після 6 хвилин.

З більш загальної точки зору перевага, пов'язана із застосуванням PVA гідрогелю з трикальційфосфатом, полягає у тому, що утримувана в гідрогелі вода повільно і повністю виділяється в керамічну фазу, забезпечуючи однорідне кристалічне осадження і наступне кінцеве затвердіння композиту навіть за відсутності зовнішніх водних розчинів. Також не було помічено значного збільшення температури в процесі затвердіння ін'єкційного композиційного матеріалу.

Ін'єкційний композиційний матеріал за винаходом може також містити біоактивну добавку (тобто, речовину, що має біологічну активність), вибрану з ліків, клітин, фактора росту і т. п., можливо у формі, придатній для введення з контролем кінетики виділення.

Таблиця 1

Механічні властивості при стисненні

Матеріал	E (ГПа)	δ_{max} (МПа)	ϵ_{max} (мм/мм)	ϵ_u (мм/мм)	T (МПа)
100% α -TCP	0,8±0,2	21±3	0,02±0,01	0,06±0,01	0,7
PVA+93% α -TCP	1,2±0,1	25±5	0,03±0,01	0,09±0,01	2,1
PVA+88% α -TCP	0,7±0,3	17±1	0,04±0,01	0,08±0,02	1,1
PVA+86% α -TCP	0,9±0,1	14±3	0,05±0,01	0,11±0,02	1,0

Таблиця 2

Ін'єкційні властивості

Тверда фаза	Плинна фаза	Час (хв.)	%I
α -TCP	Вода + 2,5% мас. NaH_2PO_4	2	44,2%
α -TCP	Вода + 2,5% мас. NaH_2PO_4	3	30,9%
α -TCP	Вода + 2,5% мас. NaH_2PO_4	5	18,8%
α -TCP	Вода + 2,5% мас. NaH_2PO_4	6	9%
α -TCP	10% мас. розч. PVA	7	100%
α -TCP	10% мас. розч. PVA	20	100%
α -TCP	10% мас. розч. PVA	40	100%
α -TCP	10% мас. розч. PVA	60	95,6%