

RZECZPOSPOLITA  
POLSKA



Urząd Patentowy  
Rzeczypospolitej Polskiej

(12) **OPIS PATENTOWY** (19) **PL** (11) **216995**  
(13) **B1**

(21) Numer zgłoszenia: **396816**

(22) Data zgłoszenia: **31.10.2011**

(51) Int.Cl.  
**C01B 25/32 (2006.01)**  
**A61F 2/28 (2006.01)**  
**A61L 27/12 (2006.01)**  
**A61L 27/20 (2006.01)**  
**A61K 6/033 (2006.01)**  
**A61K 6/097 (2006.01)**

(54) **Sposób otrzymywania kompozytowego kościozastępczego materiału implantacyjnego zawierającego gips, chitozan i hydroksyapatyt**

(43) Zgłoszenie ogłoszono:  
**10.04.2012 BUP 08/12**

(45) O udzieleniu patentu ogłoszono:  
**30.06.2014 WUP 06/14**

(73) Uprawniony z patentu:  
**AKADEMIA GÓRNICZO-HUTNICZA  
IM. STANISŁAWA STASZICA W KRAKOWIE,  
Kraków, PL**

(72) Twórca(y) wynalazku:  
**ZOFIA PASZKIEWICZ, Kraków, PL**  
**ANNA ŚLÓSARCZYK, Michałowice, PL**  
**ANETA ZIMA, Kraków, PL**  
**JOANNA CZECHOWSKA, Kraków, PL**

(74) Pełnomocnik:  
**rzecz. pat. Barbara Kopta**

**PL 216995 B1**

## Opis wynalazku

Przedmiotem wynalazku jest sposób otrzymywania kompozytowego kośćcozastępczego materiału implantacyjnego z udziałem gipsu, przeznaczonego do wypełnień ubytków kostnych.

Półwodny siarczan wapnia  $\text{CaSO}_4 \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$  (CSH) czyli gips półwodny został uznany za materiał biozgodny, bioaktywny, wywołujący regenerację kości połączoną z resorpcją implantu, trwającą od kilku tygodni do kilku miesięcy, sprzyjający angiogenezie i niedrogi. Z uwagi na kruchość i dezintegrację uzupełnień ubytków kostnych wykonanych z użyciem samego gipsu, od lat trwają poszukiwania kompozytowych preparatów kośćcozastępczych z jego udziałem.

Do handlowych preparatów gipsowych należą między innymi MIIG™ 115 i JaX Bone Void Filler. Znane są też handlowe preparaty na bazie gipsu i fosforanów wapnia jak Genex® (pTCP+gips), Pro-dense® (gips+TCP+bruszyt), Cerament™ (gips+HAp), Calmatrix® (gips + karboksymetyloceluloza).

Z polskiego opisu patentowego PL 194 711 B1 znany jest sposób otrzymywania kompozytowego preparatu implantacyjnego, który polega na tym, że z placka filtracyjnego uformowanego bezpośrednio po syntezie proszku hydroksyapatytowego metodą mokrą, wytwarza się granule o rozmiarach 0,2-0,5 mm. W tym celu placki suszy się i rozdrabniania poniżej 0,63 mm, po czym oddziela się ziarna frakcji 0,25-0,63 mm, które następnie wypala się w temperaturze 1250°C przez 2 godziny, uzyskując frakcję ziarnową 0,2-0,5 mm.

Na wytworzone granule, w ilości 55-75% masowych nanosi się warstwę gipsu półwodnego o uziarnieniu poniżej 0,06 mm w ilości 25-45% masowych, a przed zaimplantowaniem tak pokryte granule hydroksyapatytowe, stanowiące fazę stałą preparatu, zarabia się roztworem wodnym, korzystnie 0,9% roztworem NaCl w ilości zapewniającej otrzymanie zaczynu gipsowego o stosunku wodno - gipsowym W/G od 0,4 do 0,6.

Ze zgłoszenia PL 372 114 A znany jest cement hydrauliczny do zastosowań chirurgicznych na bazie fosforanu wapnia, który składa się z pierwszego składnika zawierającego proszek  $\alpha$ -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.

Z opisu US 2011 118 850 A1 znany jest preparat, będący substytutem kości, opracowany na bazie naturalnej kości pobranej od dawcy, która po odpowiedniej obróbce - przemywanie oraz zneutralizowanie pH - może stanowić materiał implantacyjny. Druga grupa materiałów jest na bazie chitozanu, którego zawartość w większości przykładów jest duża (powyżej 5%, a nawet są to gąbki czysto chitozanowe), zaś w jednym stanowi około 2,5%. Jego rola jest określana jako bakteriobójcza. Znane z opisu patentowego US 2011 118 850 A1 przykłady z udziałem bioceramiki dotyczą bardzo różnych związków (fosforanów, węglanów, siarczanów wapnia) oraz metali i związków niemetalicznych, które pełnią wyłącznie rolę modyfikatorów osnowy polisacharydowej. Jeśli występuje TCP to przede wszystkim w odmianie polimorficznej  $\beta$ .

Z polskiego opisu patentowego PL 212 866 (PL 388 951 A1) znany jest kompozyt bioaktywny charakteryzujący się tym, że zawiera  $\beta$ -1,3-glukan zwany dalej kurdlanem, lek przeciwbakteryjny (korzystnie odporny na temperaturę 80-100°C) oraz bioceramikę fosforanowo-wapniową w postaci mikroporowatych granul (HAp, HAp-TCP, TCP, HAp modyfikowany) o rozmiarze 0,1-1,0 mm i o porowatości otwartej 50-70%, przy czym składniki występują w ilościach (gramy na 100 g wody) ujętych proporcją podaną w odpowiednim wzorze A, gdzie: x - masa kurdlanu (w g na 100 g wody), y - masa granul (w g na 100 g wody), z - masa leku (w g na 100 g wody). Przedmiotem wynalazku jest również sposób otrzymywania kompozytu polegający na tym, że bioceramikę fosforanowo-wapniową w postaci mikroporowatych granul nasącza się dawką leku przeciwbakteryjnego odpornego na temperaturę 80-100°C (w proporcji wyliczonej według wzoru), rozpuszczonego w wodzie w ilości równej/mniejszej od przewidzianej na wytwarzany kompozyt, następnie wysuszoną, wzbogaconą w lek bioceramikę fosforanowo-wapniową w postaci mikroporowatych granul, o rozmiarze 0,1-1,0 mm i o porowatości otwartej 50-70% (w zakresie 0,05-1,0  $\mu\text{m}$ ) dodaje się do wodnej zawiesiny  $\beta$ -1,3-glukanu zwanego dalej kurdlanem i miesza się.

Również z polskiego zgłoszenia PL 390 048 A znany jest sposób otrzymywania syntetycznego bioceramicznego tworzywa implantacyjnego na bazie hydroksyapatytów węglanowych, który polega na tym, że syntezę prowadzi się, dodając kroplami do zawiesiny wodnej  $\text{Ca}(\text{OH})_2$  z równoczesnym

dobudatkim roztworu soli pierwiastka modyfikujcego, korzystnie magnezu, manganu, sodu, tytanu w iloŒci 0-0,1 M, roztwór  $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ , w którym rozpuszczono zwiqzek węglaowy, korzystnie  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  i/lub  $\text{NaHCO}_3$  w iloŒci 0,05-0,25 M, będqcy Źródłem jonów węglanowych  $\text{CO}_3^{2-}$ , a także  $\text{Na}^+$  wbudowujqcych się w strukturę hydroksypatytu, przy czym pH Źródoiska reakcyjnego utrzymuje się na poziomie powyŹej 10 przy uŹyciu amoniaku, a iloŒć reagentów wyjŒciowych jest taka, aby stosunek molowy Ca:P wynosił 1,55-1,95. Powstała galaretowatq zawiesinę amorficznego, niestechiometrycznego hydroksypatytu węglanowego, w którego strukturę wbudowane sq jony  $\text{CO}_3^{2-}$ ,  $\text{HPO}_4^{2-}$  oraz jony pierwiastków modyfikujqcych, poddaje się procesowi dojrzewania, dekantuje się, odfiltruje, a następnie suszy i rozdrabnia, uzyskujq proszek o uziarnieniu poniŹej 60  $\mu\text{m}$  i ewentualnie kalcynuje w temperaturze 300-500°C.

Z polskiego opisu patentowego PL 190 486 B1 znany jest sposb wytwarzania wysokoreaktywnych proszków fosforanów wapnia, który polega na tym, Źe wytrqca się jednostopniowo osady fosforanów wapnia, dodajqc powoli do zawiesiny  $\text{Ca}(\text{OH})_2$  roztwór  $\text{H}_3\text{PO}_4$ , przy czym iloŒć wyjŒciowych reagentów jest taka, aby stosunek molowy  $\text{CaO}:\text{P}_2\text{O}_5$  wynosił 1,55:1,66, pH Źródoiska reakcyjnego utrzymuje się w granicach 5-11, temperaturę w granicach 18-90°C. Równocześnie intensywnie miesza się zawiesinę reakcyjną. Fosforany wapnia wytrqcajq się w postaci galaretowatych, amorficznych osadów, w których stosunek molowy Ca/P wynosi 1,50-1,66. Osady te poddaje się następnie procesowi dojrzewania przez kilkadziesiq godzin, w następstwie czego ulegajq przemianom w niestechiometryczny hydroksypatyty, w którego strukturze obecne sq jony  $\text{HPO}_4^{2-}$ . Po odfiltrowaniu, wysuszeniu, rozdrobnieniu, praŹy się je w temperaturze 700-900°C, uzyskujq wysokoreaktywne proszki, będqce mieszaniną HAP i TCP lub monofazowy proszek TCP.

Ze zgłoszenia US 2010 249 794 znany jest cement kostny, powstajqcy poprzez zmieszanie z wodq następujqcych skłqdników:

- pólwodnego siarczanu wapnia w formie proszku o bimodalnym rozkładzie ziaren i o Źrednim rozmiarze około 5-20  $\mu\text{m}$ , przy czym pólwodny siarczan wapnia stanowi około 70% masowych całkowitej masy skłqdu

- proszku jednowodnego fosforanu jednowapniowego
- proszku TCP o Źrednim rozmiarze ziaren około 20  $\mu\text{m}$

Ze zgłoszenia CN 101 596 330 A znany jest sposb otrzymywania kompozytowego, granulowanego materiału koŒciozastępczego, opartego na  $\alpha$ -półwodnym siarczaniu wapnia  $\text{CaSO}_4 \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$  ( $\alpha$ -CSH) i  $\beta$  fosforanie trójwapniowym (PTCP). Sposb charakteryzuje się tym, Źe  $\alpha$ -CSH jest syntezowany bezpoŒrednio na powierzchni lub w porach granul  $\beta$ -TCP poprzez synchronicznq hydrotermalnq syntezę. Zaletq tego sposobu jest prostota, a także moŹliwość kontrolowania stosunku pomiędq fazy  $\alpha$ -CSH i  $\beta$ -TCP, dzięki czemu kontrolowana jest struktura granul stanowiących sztuczny koŒć.

Ze zgłoszenia CN 101 125 219 A znany jest szybko wiqzqcy materiał, będqcy cementem na bazie fosforanów wapnia. Metoda wytwarzania jest następujqca:

poprzez spiekanie w fazie stałej otrzymuje się proszek cementowy  $\alpha$ -TCP, który następnie miesza się z nanorurkami węglowymi, otrzymujq proszek cementu kompozytowego; dodajq rżne iloŒci chitozanu i  $\beta$  glicerofosforanu sodu do rozcieńczonego kwasu solnego i wody dejonizowanej uzyskuje się mieszanekę fazy ciekłej, którą zarabia się proszek cementowy i ziarna hydroksypatytu.

Z międzynarodowego zgłoszenia WO 2004 000 374 A znany jest cement hydrauliczny do zastosowań chirurgicznych, który sporzqda się na bazie fosforanu wapnia. Cement skłqda się proszku  $\alpha$ -fosforanu trójwapniowego, drugim skłqdnikiem jest dwuwodny siarczan wapnia, a trzecim skłqdnik zawierajqcy wodę. Ponadto cement nie zawiera pólwodnego siarczanu wapnia (CSH) w iloŒci większej niŹ 10% całkowitej zawartoŒci dwuwodnego siarczanu wapnia (CSD). Zaletq tego cementu jest to, Źe nie ma w swym skłqdzie wysoce zasadowego komponentu, jak TTCP (fosforan czterowapniowy), zawiera ograniczonq iloŒć skłqdników, szybko wiqŹe i jest łatwy do wymieszania.

Z japońskiego opisu patentowego JP 11 347 112 znany jest materiał wywołujqcy osteogenezę, zawierajq proteinę, stanowiący kompozyty chityny i chitozanu w formie zolu z rżnymi zwiqzkami nieorganicznymi jak HAP, TCP,  $\text{CaCO}_3$ ,  $\text{CaO}$ ,  $\text{ZnO}$ ,  $\text{CaSiO}_3$  i  $\text{MgO}$ .

Celem wynalazku jest uzyskanie materiału na bazie gipsu wykazujqcego podwyŹszonq wytrzymałoŒć i trwałoŒć.

Sposb wedlug wynalazku polega na tym, Źe wyjŒciowy proszek skłqdajqcy się z pólwodnego siarczanu wapnia (CSH) w iloŒci 40 - 100% masowych z dodatkiem wysokoreaktywnego hydroksypatytu z ewentualnym dodatkiem jonów modyfikujqcych Ti, Mg,  $\text{CO}_3$  w iloŒci 0-60% masowych zarabia się 0,5-2,0% roztworem chitozanu w wodnym roztworze kwasu octowego o stęŹeniu 0,2-2,0% w iloŒci

0,4-0,7 ml/g mieszaniny, uzyskując pastę typu cementowego o konsystencji plastycznej masy wiążącej w miejscu implantacji. W innej wersji sposobu granule na bazie hydroksyapatytu (HAp) lub ceramiki dwufazowej (HAp+ $\beta$ TOP) o wielkości 0,2-2,0 mm w ilości 35-70% masowych, miesza się z proszkiem spoiwa w ilości 30-65% masowych, złożonego z półwodnego siarczanu wapnia (CSH) z ewentualnym dodatkiem hydroksyapatytu do 40% masowych, po czym dodaje się 0,5-2,0% roztwór chitozanu w wodnym roztworze kwasu octowego o stężeniu 0,2-2,0% w ilości 0,3-0,6 ml na 1 g mieszanki, uzyskując kompozytowy materiał o konsystencji plastycznej masy, dającej się łatwo formować i przenosić w miejsce aplikacji, gdzie wiąże i twardnieje.

Otrzymany metodą wiązania „*in situ*” materiał implantacyjny (możliwy do samodzielnego stosowania lub pełniący rolę spoiwa w materiale kompozytowym z granulami) składa się z dwuwodnego siarczanu wapnia (CSD), będącego produktem wiązania półwodnego siarczanu wapnia (CSH), ziaren proszku hydroksyapatytowego (HAp) oraz chitozanu - składnika organicznego o wysokiej biogodności, podlegającego resorpcji w żywym organizmie. Obecność chitozanu w płynie, przeznaczonym do zarabiania, uplastycznia mieszaninę, czyniąc ją podatniejszą do formowania, a po związaniu pozytywnie wpływa na parametry wytrzymałościowe implantu oraz wzmacnia jego bioaktywny charakter uwarunkowany przez CSD i HAp.

**P r z y k ł a d 1 :** Mieszanekę wyjściowego proszku o składzie:

60% masowych półwodnego siarczanu wapnia (CSH)

40% masowych proszku hydroksyapatytowego o uziarnieniu poniżej 0,06 mm, otrzymanego na drodze syntezy metodą moką (pat. PL 190 486) w ilości 1 g łączy się z 0,52 ml 1% roztworu chitozanu w wodnym roztworze kwasu octowego o stężeniu 0,5% i miesza przez 1 minutę, uzyskując plastyczną masę, którą można implantować w ciągu następnych 6-8 minut. Po związaniu uzyskuje się materiał o mikroporowatej strukturze (wielkość porów mieści się w zakresie od 0,005 do 1,0  $\mu$ m) o porowatości otwartej około 40% i wytrzymałości na ściskanie 15 MPa.

**P r z y k ł a d 2**

Hydroksyapatytowe granule (otrzymane sposobem ujawnionym w opisie patentowym PL 168 078) o wymiarach 0,3-0,5 mm i porowatości otwartej 15% w ilości 55% masowych, miesza się z proszkiem półwodnego siarczanu wapnia o uziarnieniu poniżej 0,06 mm w ilości 45% masowych. Próbkę granul, pokrytych proszkiem spoiwa gipsowego, o masie 1 g zarabia się roztworem chitozanu w 0,3 procentowym roztworze kwasu octowego w ilości 0,32 ml i miesza w ciągu 1 minuty. Uzyskuje się jednolitą, plastyczną masę, dla której początek wiązania wynosi 5-6 minut, a koniec wiązania następuje po 10-12 minutach liczonych od momentu połączenia składników. Otrzymany kompozytowy materiał złożony z granul połączonych spoiwem o mikrostrukturze porowatej charakteryzuje się wytrzymałością na ściskanie 12 MPa i porowatością otwartą 38%.

## Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób otrzymywania kompozytowego kośćcozastępczego materiału implantacyjnego zawierającego gips, chitozan i hydroksyapatyt, **znamienny tym**, że wyjściowy proszek składający się z półwodnego siarczanu wapnia (CSH) w ilości 40-100% masowych z dodatkiem wysokoreaktywnego hydroksyapatytu z ewentualnym dodatkiem jonów modyfikujących Ti, Mg, CO<sub>3</sub> w ilości 0-60% masowych, zarabia się 0,5-2,0% roztworem chitozanu w wodnym roztworze kwasu octowego o stężeniu 0,2-2,0% w ilości 0,4-0,7 ml/g mieszaniny, uzyskując pastę typu cementowego o konsystencji plastycznej masy wiążącej w miejscu implantacji.

2. Sposób otrzymywania kompozytowego kośćcozastępczego materiału implantacyjnego zawierającego gips, chitozan i hydroksyapatyt, **znamienny tym**, że granule na bazie hydroksyapatytu (HAp) lub ceramiki dwufazowej zawierającej hydroksyapatyt i  $\beta$  fosforan trójwapniowy (HAp+ $\beta$ TOP) o wielkości 0,2-2,0 mm w ilości 35-70% masowych, miesza się z proszkiem spoiwa w ilości 30-65% masowych, złożonego z półwodnego siarczanu wapnia (CSH) z ewentualnym dodatkiem hydroksyapatytu do 40% masowych, po czym dodaje się 0,5-2,0% roztwór chitozanu w wodnym roztworze kwasu octowego o stężeniu 0,2-2,0% w ilości 0,3-0,6 ml na 1 g mieszanki, uzyskując kompozytowy materiał o konsystencji plastycznej masy, dającej się łatwo formować i przenosić w miejsce aplikacji, gdzie wiąże i twardnieje.