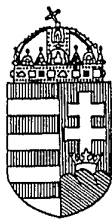


(19) Országkód:

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG
ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

207 662 B

(21) A bejelentés száma: 6064/89
(22) A bejelentés napja: 1989. 09. 26.
(30) Elsőbbségi adatok:
248 708 1988. 09. 26. US
(86) Nemzetközi bejelentési szám: PCT/DK 89/00224
(87) Nemzetközi közzétételi szám: WO 90/03193

(51) Int. Cl.⁵

A 61 L 25/00

(40) A közzététel napja: 1991. 03. 28.
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 1993. 05. 28. SZKV 93/05

(72) Feltalálók:

Thomsen, Lydia Dahl, Allerød (DK)
Kindt-Larsen, Ture, Vadbaek (DK)

(73) Szabadalmasok:

Wolff and Kaaber A/S, Farum (DK)
Jensen, Jorgen Steen, Lyngby (DK)

(74) Képviselő:

Danubia Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.,
Budapest

(54)

Akrilát csontcement készítmény és sebészeti készítmény

(57) KIVONAT

A készítmény (A) komponensként egy (1–2 szénatomos alkil)-metakrilátból, egy egyenes vagy elágazó monofunkcionális, legalább 6 szénatomos, legalább 168 molekulatömegű (met) akrilátból álló olyan elegyet tartalmaz, amelynek üvegesedési átmeneti hő-

mérséklete polimerizálás után 23–70 °C; és a (B) komponens üvegesedési átmeneti hőmérséklete 37–90 °C; ahol a készítmény az (A) folyékony monomer komponenst és a (B) polimer komponenst 1:1,5–1:2,5 tömegarányban tartalmazza.

A tanulmány javított csontcement vagy csontragasztó készítményre vonatkozik. A találmány szerinti készítmény elsősorban ortopédiai beültetéseknel alkalmazható javított, akrilát csontcement.

A találmány szerinti csontcement készítmény (A) komponensként egy (1–2 szénatomos alkil)-metakrilátból, egy egyenes vagy elágazó monofunkcionális, legalább 6 szénatomos, legalább 168 molekulatömegű (met)akrilátból és egy, legalább 168 molekulatömegű, gyűrűs (met)akrilátból olyan elegyet tartalmaz, amelynek üvegesedési átmeneti hőmérséklete polimerizálás után 23–70 °C; és a (B) komponens üvegesedési átmeneti hőmérséklete 37–90 °C; ahol a készítmény az (A) folyékony monomer komponens és a (B) polimer komponens 1 : 1,5–1 : 2,5 tömegarányban tartalmazza.

A csontcement 1960-ban történt bevezetése áttörést okozott az ortopéd sebészetben. A sebész számára lehetővé vált ugyanis, hogy csaknem minden károsodást szenvedett izületet a cementtel a csonthoz rögzített beültetéssel helyettesítsen. A cement kitölti a csontbeültetés felületén lévő egyenetlenségeket, emellett a nagyobb üregek vagy terek kitöltésére is szolgál. A jelenlegi statisztikák azt mutatják, hogy a fejlett ipari országokban minden évben 1000 beültetés/1 millió lakos műtetet végeznek.

A beültetések kezdeti eredményei nagyon biztatóak voltak, azonban a hosszú idejű klinikai vizsgálatok azt mutatták, hogy a beültetés idővel meglazul. A lazulás a beültetés vagy a cement vagy még inkább a cement és a csont felületén lép fel. A csípőbeültetések 20%-a igényelt felülvizsgálatot 10 év után, ami általában új komponensek beültetését jelentette. A beültetések megismétlésének nagy aránya a beültetett eszközök és a csontcement javítására irányuló kemény munkához vezetett. A csontcementet általában metil-metakrilát (MMA) monomerből és poli(metil-metakrilát) (PMMA) porból állítják elő. A kereskedelemben beszerezhető csontcementféleségek szemcseméretükben PMMA portartalmukban, gyorsító, mint például N,N-dimetil-p-toluidin tartalmukban vagy egyéb speciális adalékanyag, mint például röntgensugár kontrasztanyag, antibiotikum vagy festék tartalmukban különböznek egymástól.

Az orvosi irodalomban és a vonatkozó szabadalmi irodalomban jól ismertek a beültetés behelyezése után in vivo térhálósodó cementtel kapcsolatos problémák: a fő probléma a csontelhalás, ami gyakran 0,5 cm is lehet, és a cement és csont felületén keletkező hő és metil-metakrilát monomer felszabadulás következménye. A hőfelszabadulás 70 °C hőmérsékletre való felmelegedéssel is járhat, és a beültetéssel együtt alkalmazott cement komponensek összekeverése után azonnalmeginduló polimerizálás vagy térhálósodás következménye. A felszabaduló metil-metakrilát forrása az elreagálatlan metil-metakrilát, amely a csontsejtekre nagyon mérgező hatású. Az irodalomban azt is jelzik, hogy a metakrilát monomer károsan hat a beteg helyi vérkeringésére és vényomására.

Azt is megfigyelték, hogy a cement és csont felületén idővel membrán alakul ki. A membrán vastagodá-

sával a csont vékonyodik, a beültetés meglazul és másodlagos működészavar jön létre. Végül sebészeti felülvizsgálat szükséges. A membránkialakulás okát még nem ismerik, azonban a szövettani vizsgálatokkal kimutatták, nem specifikált, gyulladásos szövetek arra engednek következtetni, hogy a metil-metakrilát monomer, valamint az alkalmazott gyorsító, mint például N,N-dimetil-p-toluidin stimulálja a nem kívánt gyulladást okozó membrán kialakulását és növekedését.

Az akrilát alapú csontcement kifejlesztését, hátrányait és a hátrányok leküzdésére irányuló erőfeszítéseket a következő szabadalmi leírásokban ismertetik:

- amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírások: 3 468 977, 4 093 576, 4 268 639, 4 341 691, 4 404 327, 4 490 497, 4 552 906, 4 588 583
- egyéb szabadalmi leírások:

1 431 211 (egyesült királyságbeli), 1 532 318 (egyesült királyságbeli), 0 218 471 (európai).

A 4 093 576 sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban PMMA polimer porból és folyékony monomerből előállított, inkompatibilis, nagyon viszkózus vizes géllal összekevert akrilát alapú csontcementet ismertetnek. A gél a testfolyadékokban oldható, és a beültetés után kioldódik. Ez a térhálósodott cementet porózussá teszi és csökkenti a hőfejlődést. A porozítás kézbe tartására a folyékony monomer előnyösen legfeljebb 5 tömeg% tercier-amint, 10–45 tömeg% etil-, propil-, butil-, izopropil-, izobutil-, izopentil- vagy pentil-metakrilátot és a többi részben MMA monomert tartalmaz.

A 4 404 327 sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban olyan ortopéd felhasználási célú, akrilát alapú cementet ismertetnek, amelynek töréssel szembeni keménysége és szilárdsága a benne kialakuló poliakrilátfázis gumiszerű viselkedése miatt megnő. A polimer por komponens üvegesedési hőmérséklete (T_g) a testhőmérséklet (37 °C) alatti érték, és a polimerizálódott, folyékony MMA monomer rideg, üvegszerű anyagába van beágyazva. Az előnyös gumiszerű polimer a poli-n-butil-metakrilát. Az ilyen cementek rugalmassági modulusza a hagyományos, PMMA-bázisú cementekhez viszonyítva 3-ad–5-öd részére csökken.

A 4 490 497 sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban olyan, akrilát alapú sebészeti célú cement készítményt ismertetnek, amely a hőfejlődést csökkenti. A polimer por 20–150 µm szemcseméretű PMMA szemcséket tartalmaz. A folyadék legalább 65 tömeg% akrilmonomert, előnyösen MMA-t, 35 tömeg%-ig terjedő mennyiségű akril polimert és 0,1–1 tömeg% lánczáró szert, mint például két telítetlen kötést tartalmazó terpéneket és egy telítetlen kötést tartalmazó biciklusos terpéneket tartalmaz.

A 4 588 583 sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban olyan, akrilát alapú sebészeti célú cementeket ismertetnek, amelyben a hőfejlődés és a maradó monomertartalom a hozzáadott 1–15 tömeg% nem mérgező, folyékony, nem reakcióképes lágyító hatására csökken. Lágyítószerként 100 °C-nál magasabb forráspontú, telített alifás észtereket, előnyösen egy vagy több, szabad hidroxilcsoportot tartalmazó észtereket, mint például trietil-citrátot alkalmaznak.

Az 1431211 sz. brit szabadalmi leírásban olyan, akrilát alapú csontcementet ismertetnek, amelyben a hőfejlődés a PMMA porral összekevert, legalább 50 tömeg% MMA-t és 10–45 tömeg%, legalább egy, 2–6 szénatomos alkil-metakrilátot, előnyösen izobutil-metakrilátot tartalmazó folyadék hatására csökken.

A 0218471 sz. európai szabadalmi leírásban csontcement előállítására alkalmas akril készítményt ismertetnek. A por komponens opálosító szert tartalmazó poli(etil-metakrilát)-ot és a monomer komponens n-butil-metakrilátot (BMA) tartalmaz. Az MMA helyett alkalmazott folyékony BMA a vizes közeg veszteségére csökkenti a folyékony monomervesztést, csökkenti a hőfejlődést és a rugalmassági moduluszt (lágyabb polimer) a polimerizálás alatt.

Azt tartják, hogy a mechanikai szilárdság bizonyos mértékű csökkentése előnyös lehet (Bonar Cole and Crugnola), de a kereskedelmi cementek mechanikai szilárdságához viszonyított, több mint 50%-os szilárdság csökkenés nem biztosítaná a kereskedelemben beszerezhető, körülbelül 80 tömeg% PMMA/MMA-t tartalmazó cement kielégítő viselkedését. Ez ideig nincs is a kereskedelemben kis szilárdságú cement, és annak ellenére, hogy a hagyományos csontcementekkel kapcsolatos problémák leküzdésére számos javaslat van, ezek közül nagyon kevés az iparilag elfogadható, ha van egyáltalán. Nagyon kíváncsi lenné tehát a fenti problémáktól mentes, iparilag gyártható, olyan csontcement kidolgozása, amely alkalmazásával csökkenthető a szakterületen gyakori, egy bizonyos idő után bekövetkező sebészeti felülvizsgálatok és megismételt beültetések száma.

A találmány szerinti készítmény előnyösen egy poli(met)akrilát por komponens és legalább három, különböző (met)akrilát monomerből álló folyékony akrilát monomer komponens tartalmaz. A folyékony komponens legalább egy (1–2 szénatomos alkil)-metakrilátot, egy legalább 168 molekulatömegű egyenes vagy elágazó láncú (met)akrilátot és legalább 168 molekulatömegű gyűrűs (met)akrilátot tartalmaz. Az egyik előnyös folyékony monomer komponens metil-metakrilát, n-decil-metakrilát és izobornil-metakrilát elegyet tartalmaz. A por komponens 37–90 °C üvegesedési átmeneti hőmérsékletű akril kopolimert, mint például poli(butil-metakrilát)-ko-metil-metakrilátot tartalmazhat. Polimerek és kopolimerek keverékét is alkalmazhatjuk. A készítmény alkalmazásával a kereskedelemben beszerezhető csontcement alkalmazásához viszonyítva nagymértékben csökken a hőfejlődés, és sokkal kevesebb a maradó monomer komponens mennyisége. A készítmény nyomószilárdsága és rugalmassági modulusza a kereskedelmi csontcement hasonló tulajdonságaihoz közeli érték (50–95%). Emellett a meghatározott idő alatt végbemenő térfoglalódáshoz alkalmazott különböző gyorsítók vagy gyorsító kombinációk mennyiségét csökkenteni lehet, ami a mérgező toluidinszármazék felszabadulás időtartamának jelentős csökkenéséhez vezet. A fentiekben ismertetett tulajdonságok olyan, találmányunk szerinti por komponenseket és folyékony komponens tartalmazó készítményt

eredményeznek, amely kiváló csontcementként alkalmazható.

A találmányunk szerinti készítmény por és folyékony komponense minden olyan adalékanyagot tartalmazhat, amelyet a szakterületen ismert készítmények szokásosan tartalmaznak. A por komponens például tartalmazhat kis mennyiségű röntgensugár kontrasztanyagot, polimerizációs iniciátort, antibiotikumot és fertőtlenítőszert. A folyékony komponens pedig tartalmazhat például kis mennyiségű polimerizációs inhibítort, aktivátort és színt szert. Alkalmazhatunk térfoglalósító szert is (amelyet gyakran a kereskedelemben beszerezhető monofunkciós monomerformában alkalmazunk) olyan kis mennyiségben, hogy a cement ne váljon túl törekenyű, ami általában azt jelenti, hogy a térfoglalósító szer az (A) komponens tömegére számolva legfeljebb 10 tömeg%, előnyösen 4 tömeg%, még előnyösebben 1 tömeg% lehet.

A találmányunk szerinti csontcement készítményt úgy állítjuk elő, hogy egy polimer por komponens, azaz (met)akrilát polimereket vagy kopolimereket, vagy ezek elegyét legalább három, folyékony (met)akrilát monomerből álló eleggyel keverünk össze.

A találmányunk szerinti készítmény egyik leglényegesebb eleme a folyékony monomer komponens összetétele. A folyékony monomer komponens legalább három különböző (met)akrilát monomert tartalmaz.

Az előnyös monomer komponenseket a következő három csoportba sorolhatjuk:

1. (1–2 szénatomos alkil)-metakrilátok
metil-metakrilát
etil-metakrilát
2. egyenes vagy elágazó, monofunkciós hosszú szénláncú (met)akrilátok, amelyek molekulatömege legalább 168 és az egyenes vagy elágazó szénláncú szubsztituensben előnyösen 6–18 szénatomot tartalmaznak:
n-hexil-metakrilát,
n-heptil-metakrilát,
etil-hexil-metakrilát,
n-decil-metakrilát,
izodecil-metakrilát,
laurin-metakrilát,
poli(etilén-glikol)-metakrilát,
poli(propilén-glikol)-metakrilát,
etil-triglikol-metakrilát.
3. gyűrűs, előnyösen monofunkcionális (met)akrilátok, amelyek molekulatömege legalább 168 és a gyűrűs szubsztituensben előnyösen 6–18 szénatomot tartalmaznak:
ciklohexil-metakrilát,
benzil-metakrilát,
izo-bornil-metakrilát,
adamantil-metakrilát,
diciklopentenil-oxi-etil-metakrilát,
diciklopentenil-metakrilát,
diciklopentenil-akrilát,
3,3,5-trimetil-ciklohexil-metakrilát,
4-terc-butil-ciklohexil-metakrilát.
Ennek megfelelően az (A) hosszú szénláncú mono-

funkciós met(akrilát) komponens egyenes vagy elágazó láncú szubsztituense előnyösen valamilyen, 6–18 szénatomos alkilcsoport vagy poli(alkilén-glikol)-csoport. Az (A) hosszú szénlácú (met)akrilát komponens előnyösen etil-hexil-metakrilát, izodecil-metakrilát, n-decil-metakrilát vagy lauril-metakrilát.

Az (A) gyűrűs metakrilát komponens gyűrűs helyettesítő csoportja adott esetben 1–4 szénatomos alkilcsoporttal helyettesített cikloalkil-, aril-alkil-, cikloalkenil-, cikloalkenil-oxi-alkil- vagy cikloalkil-oxi-alkilcsoport. Az (A) gyűrűs metakrilát komponens előnyösen izobornil-metakrilát, diciklopentenil-oxi-etil-metakrilát, 4-terc-butil-ciklohexil-metakrilát és 3,3,5-trimetil-ciklohexil-metakrilát.

Amint a fentiekben ismertettük a folyékony komponens vagy fázis tartalmazhat térhálósító szert és kis mennyiségű adalékanyagokat, mint például polimerizációs inhibitor és aktivátort. Polimerizációs inhibitorként tartalmazhat hidrokinont, hidrokinon-monometil-étert, aszkorbinsavat, valamint ezek elegyét. Ezek mennyisége 10–500 tömeg ppm, előnyösen 20–100 tömeg ppm. A 0,2–3,0 tömeg%, előnyösen 0,4–1,0 tömeg%-ban alkalmazott aktivátor lehet például N,N-dimetil-p-toluidin, N,N-hidroxi-propil-p-toluidin, N,N-dimetil-p-aminofén-etanol vagy N,N-dietil-p-amin-fenil-ecetsav. Tapasztalataink szerint előnyös, ha a folyékony komponens aktivátorként N,N-dimetil-p-toluidint és N,N-hidroxi-propil-p-toluidint tartalmaz, és még előnyösebb, ha az utóbbi komponens van nagyobb mennyiségben, például minden egyes N,N-dimetil-p-toluidin tömegrészre számolva 2 tömegrészben. Amint ezt a fentiekben említettük, kis mennyiségű térhálósítószert is tartalmazhat a komponens. Térhálósítószerként megemlíthjük a következő anyagokat:

etilén-glikol-dimetakrilát,
1,4-bután-diol-dimetakrilát,
1,3-bután-diol-dimetakrilát,
trietylén-glikol-dimetakrilát,
tetraetylén-glikol-dimetakrilát,
polietylén-glikol-400-dimetakrilát,
neopentil-glikol-dimetakrilát,
(biszfénol A)-dimetakrilát,
etoxilát(biszfénol A)-dimetakrilát,
trimetilol-propán-trimetakrilát,
tripropilén-glikol-diakrilát.

A por komponens vagy fázis (met)akrilát polimert, kopolimert vagy ezek keverékét tartalmazza. Ilyen vegyületek a következők:

poli(etil-metakrilát),
poli(izopropil-metakrilát),
poli(sec-butil-metakrilát),
poli(izobutil-metakrilát),
poli(ciklohexil-metakrilát),
poli(butil-metakrilát-ko-metil-metakrilát),
poli(etil-metakrilát-ko-metil-metakrilát),
poli(sztírol-ko-butil-akrilát),
poli(etil-akrilát-ko-metil-metakrilát).

A (B) polimer komponens előnyösen poli(butil-metakrilát-ko-metil-metakrilát) lehet. A poli(butil-met-

akrilát-ko-metil-metakrilát) kopolimer butil-metakrilát-tartalma 30–60 tömeg%, előnyösen 35–50 tömeg%, és még inkább 40 tömeg%. Polimerként előnyös lehet a poli(etil-metakrilát) is.

A polimer por finom szemcsés formában, mint például 20–400 μm , még inkább 20–120 μm szemcse-méretben alkalmazzuk. A szilárd anyag polimerizációs iniciátorral, röntgensugár kontrasztanyaggal, antibiotikummal és fertőtlenítőszerral lehet keverve. Röntgensugár kontrasztanyagként bárium-szulfátot, cikónium-dioxidot vagy cink-oxidot alkalmazhatunk 5–15 tömeg% mennyiségben. A tipikus polimerizációs iniciátorok 0,5–3,0 tömeg% mennyiségben lehetnek jelen. Az iniciátor lehet benzoil-peroxid, lauril-peroxid, metil-etil-peroxid vagy diizopropil-peroxi-karbonát. A por komponens tartalmazhat antibiotikumot vagy fertőtlenítő szert is, mint például glikozidokat, Cefalosporinokat, makrolideket, polimix in-peptideket, tetraciklineket, fuzidinsavat, bacitrocint vagy neomicint. Ezek mennyisége a szilárd polimer vagy kopolimer tömegére számolva kisebb, mint 1 tömeg%, általában mint szokásosan 0,1–2 tömeg%.

Megjegyezzük, hogy sem az alkalmazott adalékok, sem ezek mennyisége nem tartozik találmányunk jellemzői közé. A kész készítmény tartalmazhat még töltőanyagokat, mint például szénszálat, üvegszálat, szilícium-dioxidot, alumínium-oxidot vagy bórszálat.

A folyékony monomer komponens polimer por komponenshez viszonyított tömegaránya (1:1,5)–(1:2,5), előnyösen 1:2.

A kész csontcement készítményt a szakterületen jól ismert eljárással úgy állítjuk elő, hogy a folyékony monomer komponens összekeverjük a szabadon folyó polimer por komponenssel. Az anyagok összekeverése és eloszlása hagyományos berendezésekben és ismert eljárással történhet. A találmányunk szerinti készítmény egyik előnye, hogy az ismert csontcement előállítási eljárásokkal összehasonlítva a keverés folyamán kevesebb (például 1/3 mennyiségű) akrilát gőz kerül a környezetbe. Feltételezésünk szerint ez annak a következménye, hogy az 1–2 szénatomos alkilcsoportot tartalmazó alkil-metakrilát viszonylag nagymértékben oldódik az (A) komponens másik két akrilát összetevőjében.

Az (A) komponens alkotóelemeit, közöttük az adalékanyagokat előnyösen előre összekeverjük és sterilizáljuk. A sterilizálást például a komponensek steril szűrésével vagy, előnyösen a folyékony elegy steril szűrésével végezzük.

Előnyösen a fentiekben ismertetett, adott esetben adalékanyagokat tartalmazó (B) komponens alkotóelemeit is előre összekeverjük. Nagyon előnyös, ha a (B) komponens polimerizációs iniciátort tartalmaz, és ha ezt a polimer por nem tartalmazza, előnyösen hozzákeverjük. Az is előnyös, hogy az elegy egy röntgensugár kontrasztanyagot tartalmazzon. Ezt tartalmazhatja a polimer por is, ebben az esetben a kontrasztanyagot a polimer szemcsék tartalmazzák. A (B) komponens és/vagy az alkotóelemeit besugárzással és/vagy etilén-oxiddal sterilizálhatjuk.

Az (A) és (B) komponenseket előnyösen aszeptikusan csomagoljuk vagy adott esetben külön sterilizáljuk, és így olyan, két komponensű, használatra kész készítménnyé alakítjuk, amelyet a használati utasítás alapján csontcementté lehet alakítani.

Az (A) és (B) komponensek összekeverését a gyakorlatban előnyösen úgy végezzük, hogy a folyékony (A) komponenst a por alakú (B) komponenshez adjuk, és homogén keverékké keverjük, majd ezután valamilyen megfelelő edénybe, például bármilyen kereskedelemben beszerezhető, a célnak megfelelő edénybe tesszük, és a keverést követő 0,5–5 percen belül felhasználjuk. Ha hosszabb felhasználási időt kívánatos biztosítani, a keveréket lehűthetjük. A zárvány levegő mennyiségének minimalizálására a keverést előnyösen vákuumban végezzük.

A találmány tárgya továbbá akrilát csontcement sebéseti készlet, amely áll egy (A) csomagból, mely mért mennyiségű, (1–2 szénatomos alkil)-metakrilátból, legalább 168 molekulatömegű, egyenes vagy elágazó, monofunkciós hosszú szénlácu (met)akrilátból és legalább 168 molekulatömegű gyűrűs (met)akrilátból álló elegyet, melynek üvegesedési átmeneti hőmérséklete 23–70 °C tartalmaz, és egy a (B) csomagból, mely mért mennyiségű (met)akrilát polimert vagy kopolimert vagy ezek elegyét tartalmazza, amelynek üvegesedési átmeneti hőmérséklete 37–90 °C áll, és az (A) csomag folyékony monomer komponensének és a (B) csomag polimer komponensének összekeverésével kapott csontcement készítmény üvegesedési átmeneti hőmérséklete 37–70 °C.

A találmányunk szerinti készítmény polimer komponensének üvegesedési átmeneti hőmérséklete 37–90 °C; a folyékony monomer komponens üvegesedési átmeneti hőmérséklete polimerizáláskor 23–70 °C, a kész csontcementé pedig 37–70 °C. Az irodalomól ismerjük az összes akril kopolimer üvegesedési átmeneti hőmérsékletét (T_g). Lásd: Polymer Handbook, J. Bandrup editor, 2nd Edition, John Wiley and Sons N.Y. (1975).

A statisztikus eloszlású kopolimerek T_g értékét a következő egyenlettel számolhatjuk ki:

$$\frac{1}{T_g} = \frac{W_1}{T_{g1}} + \frac{W_2}{T_{g2}} \quad \text{vagy} \quad \frac{1}{T_g} = \frac{W_1}{T_{g1}} + \frac{W_2}{T_{g2}} + \frac{W_3}{T_{g3}}$$

ahol

a W-k jelentése a kopolimer monomer frakcióinak tömege, és a

T_g mérés [°K]-ban történik.

Lásd például: S. L. Rosen, Fundamental Principles of Polymeric Materials, John Wiley and Sons, N.Y. (1982) kiadvány 95. oldalt. A leírásunkban felsorolt üvegesedési átmeneti hőmérséklet-értékeket az irodalomból vettük vagy a fenti képlettel számoltuk. Az üvegesedési átmeneti hőmérséklet kísérleti úton való meghatározása differenciál letapogató kalorimetriás (DSC) méréssel vagy egyéb, más ismert eljárással történhet.

A következő példákat találmányunk részletesebb bemutatására ismertetjük.

1. példa

Összehasonlító vizsgálatot végeztünk a találmányunk szerinti összetételű 1. és 8. készítményekkel az ezekhez hasonló, a három akrilát monomerből csak kettőt tartalmazó 2., 3. és 4. készítményekkel, valamint csak egy monomert, n-butil-metakrilátot tartalmazó (a 218 471 sz. közzétett európai szabadalmi bejelentésnek megfelelően) 5., 6. és 7. készítményekkel. A készítmények jellemzőit az A és B táblázatokban foglaljuk össze. Az összes cement és ömledék komponenst az összekeverés előtt legalább 2 órán át 23±2 °C-on kondicionáltuk.

A folyékony monomer komponenst 1 percen át, spatulával végzett keveréssel kevertük össze a polimer por komponenssel. A polimer port adtuk a folyékony monomer komponenshez, és így kevertük spatulával 1 percig. A cementet ezután ömledékké alakítottuk át. az ömledék és minta készítést, valamint a vizsgálatokat az ASTM F 451 szabvány szerint végeztük.

A kész csontcement készítmény vizsgálati eredményeit is az A és B táblázatokban foglaltuk össze.

A vizsgálatokat és a kapott eredmények értékelését a következőkben részletesen ismertetjük.

A táblázat

Készítmény	tömeg%			
	1	2	3	4
Folyékony monomer komponens (33,33%)				
n-Decil-met-akrilát	30	60	37,5	–
izo-Bornil-met-akrilát	20	40	–	28,5
Metil-metakrilát	50	–	62,5	71,5
Hidrokinon, [ppm]	30	30	30	30
N,N-Dimetil-p-toluidin ^x	0,23	0,23	0,23	0,23
N,N-Hidroxi-propil-p-toluidin ^x	0,47	0,47	0,47	0,47
Polimer por komponens (66,66%)				
Poli(butil-met-akrilát-ko-metil-metakrilát) (40/60)	90	90	90	90
Bárium-szulfát	10	10	10	10
Benzoil-per-oxid ^{xx}	1,4	1,4	1,4	1,4
Tulajdonságok				
Felmelegedés °C	51	33	<u>75</u>	<u>69</u>
Rugalmassági modulusz [GPa]				
37 °C	2,3	1,2	2,3	2,65
23 °C	2,7	2,05	2,6	2,8
Maradó monomer [%]	0,8	0,5	0,2	<u>1,2</u>
Nyomószilárdság [MPa]				
37 °C	60	<u>27</u>	62	74
23 °C	80	42	80	87

Készítmény	tömeg%			
	1	2	3	4
Üvegesedési átmeneti hőmérséklet (T _g) °C				
Folyékony komponens (Egyedül polimerizálva)	28	10	13	106
Por komponens	66	66	66	66
Cement termék	52	45	46	79

^x a folyékony monomer készítmény tartalom (%) -ában

^{xx} a polimer por tartalom (%) -ában

B táblázat

Készítmény	tömeg%				
	5	6	7	8	9
Folyékony monomer komponens (33,33%)					
n-Decil-metakrilát	–	–	–	30	–
izo-Bornil-metakrilát	–	–	–	20	–
Metil-metakrilát	–	–	–	50	100
n-Butil-metakrilát	100	100	100	–	–
Hidrokinon [ppm]	30	30	30	30	22
N,N-Dimetil-p-toluidin ^x	2,6	0,23	2,6	0,23	0,83
N,N-Hidroxi-propil-p-toluidin ^x	–	0,47	–	0,47	–
Polimer por komponens (66,66%)					
Poli(etil-metakrilát)	90	90	–	90	–
Poli(butil-metakrilát-ko-metil-metakrilát) (40/60)	–	–	90	–	–
Poli(metil-metakrilát)	–	–	–	–	90,6
Bárium-szulfát	10	10	10	10	9,4
Benzoil-peroxid ^{xx}	1,4	1,4	1,4	1,4	2,8
Tulajdonságok					
Felmelegedés [°C]	56	57	51	58	82
Rugalmassági modulusz [GPa]					
37 °C	0,9	0,9	1,2	1,9	2,8
23 °C	1,8	1,4	1,6	2,4	3,1
Maradó monomer (%)	0,5	0,8	0,4	0,8	2,2
Nyomószilárdság (MPa)					
37 °C	21	23	24	49	73
23 °C	48	38	36	68	94
Üvegesedési hőmérséklet (T _g) [°C]					
Folyékony komponens (egyedül polimerizálva)	20	20	20	28	105
Por komponens	65	65	66	65	105
Cement termék	49	49	49	52	105

^x a folyékony monomer készítmény tartalom (%) -ában

^{xx} a polimer por komponens tartalom (%) -ában

A fentiekben ismertetett adatokból láthatjuk, hogy a találmányunk szerinti 1. és 8. készítmények hőfejlődési és maradó monomer jellemzői, valamint rugalmassági modulusza és nyomószilárdsága egyaránt kiváló.

5 Látható, hogy a számos, kereskedelemben beszerezhető csontcemente és a találmányunk szerinti három külön folyékony akril monomert nem tartalmazó csontcementekre jellemző hőfejlődés teljesen kiküszöbölhető. A hőfejlődés olyan kicsi lehet, hogy a hőmérséklet nem éri el a 60 °C-ot, előnyösen a protein denaturálási hőmérsékletét, az 56 °C-ot. Emellett 1 tömeg% vagy ettől alacsonyabb, általában 0,5–1 tömeg% maradó monomertartalom érhető el, és a találmányunk szerinti összetételű 1. és 8. készítmények rugalmassági modulusza és nyomószilárdsága is a kívánt tartományban van. Ezek a jellemzők azt mutatják, hogy a találmányunk szerinti készítmény rendkívül jól kiegyenlített tulajdonságokkal rendelkezik. Az A és B táblázatban szereplő összehasonlító készítmények néhány tulajdonságukban nem felelnek meg a kívánalmaknak. A nem megfelelő adatokat aláhúzással jelöltük.

Az 5., 6. és 7. készítmények előállításakor azt tapasztaltuk, hogy az n-butil-metakrilát alkalmazását nagyon rossz, kellemetlen szag kíséri.

25 A rugalmassági moduluszt (Young-modulusz) a nyomószilárdsági/terhelési adatokból számoltuk. A nyomószilárdságot úgy mértük, hogy az ASTM F451 szabvány szerinti eljárást folytattuk le. A mérést egy Nene M5 készüléken végeztük, 20 mm/perc keresztfej sebesség mellett.

30 A vizsgálatot az ASTM F451 szabvány szerinti standard hőmérsékleten (23±2 °C-on) és a testhőmérsékleten (37±1 °C) is elvégeztük. A mintákat a vizsgálat előtt 2 órán át kondicionáltuk.

35 A maradó monomertartalom meghatározást úgy végeztük, hogy a mintákat 37 °C-os Ringer-laktát oldatban 24 órán át kondicionáltuk. A kondicionálás után a mintákat metanollal extraháltuk. Az extrahálást a metanolfázis Perkin-Elmer típusú nagynyomású folyadékkromatográfon végzett elemzés előtt 24 órán át folytattuk, majd meghatároztuk az akril monomertartalmat.

2. példa

45 Az 1. példában ismertetett kísérleteket végeztük el, de az itt előállított készítmények portartalmát változtattuk. A kísérlet eredményeit a következő táblázatban foglaltuk össze:

Készítmény	tömeg%			
	10	11	12	13
Folyékony monomer komponens (33,33%)				
n-Decil-metakrilát	30	30	30	30
izo-Bornil-metakrilát	20	20	20	20
Metil-metakrilát	50	50	50	50
Hidrokinon [ppm]	30	30	30	30
N,N-Dimetil-p-toluidin ^x	0,25	0,25	0,25	0,25

Készítmény	tömeg%			
	10	11	12	13
N,N-Hidroxi-propil-p-toluidin ^x	0,50	0,50	0,50	0,50
Polimer por komponens (66,66%)				
poli(BMA-ko-MMA) (20/680)	90			
poli(BMA-ko-MMA) (60/40),		90		
poli(ST-ko-BA) (80/20)			90	
poliIBMA				90
Bárium-szulfát	10	10	10	10
Benzoil-peroxid ^{xx}	1,4	1,4	1,4	1,4
Tulajdonságok				
Felmelegedés [°C]	49	50	54	54
Rugalmassági modulusz [GPa]				
37 °C	2,4	1,8	2,6	1,6
23 °C	2,7	1,9	2,8	2,0
Maradó monomer				
Nyomószilárdság [MPa]				
37 °C	60	44	61	37
23 °C	73	51	70	48
Üvegesedési átmeneti hőmérséklet (T _g) °C				
Folyékony komponens	28	28	28	28
Por komponens	84	49	53	53
Cement keverék	66	45	47	47

^x a folyékony monomer komponens tartalma (%) -ában

^{xx} a polimer por komponens tartalom (%) -ában

A táblázatban.

BMA: butil-metakrilát

MMA: metil-metakrilát

ST: sztirol

BA: butil-akrilát

IBMA: izo-butil-metakrilát

A fentiekben ismertetett adatokból látható, hogy a találmányunk szerinti csontcement üvegesedési átmeneti hőmérséklete is a kívánalmaknak megfelelő érték.

A találmányunk szerinti készítmények gyakorlati alkalmazásakor a folyadék és a szabadon folyó por komponens összekeverésére és az így kapott keverék csontüregbe való diszpergálására minden, szakterületen ismert eljárás alkalmazható.

3. példa

Ebben a kísérletben a találmányunk szerinti 1. példában ismertetett 1. készítményt egy tipikus kereskedelmi csontcementtel (márkanév: Palacos R) hasonlítottuk össze. A Palacos R készítmény metil-metakrilát

folyékony monomert és poli(metil-metakrilát-ko-metil-akrilát) por komponenset tartalmaz. Vakpróbaként méhviaszt alkalmaztunk.

A vizsgálathoz 16 kutyát alkalmaztunk. A csípőízületeket felnyitottuk és a combcsonton keresztül 8 mm átmérőjű és körülbelül 100 mm hosszú lyukat fúrtunk. 7 kutyánál az egyik combcsontban lévő lyukat Palacos R készítménnyel, a másik combcsontban lévő lyukat méhviasszal töltöttük fel. 8 kutyánál az egyik lyukat Palacos R készítménnyel, a másik combcsontban lévő lyukat az 1. példa szerinti, 1. készítménnyel töltöttük fel. Egy kutyánál az egyik combcsontot 1. példa szerinti, 1. készítménnyel, a másikat méhviasszal töltöttük fel.

A feltöltés után 30 és 60 másodperccel vérmintákat vettünk, és gázkromatográffal meghatároztuk metakrilát koncentrációjukat.

Az elemzés eredményeként a következő átlagos koncentrációkat kaptuk:

Palacos – méhviasz: 192 ppm

1. példa. 1. készítmény – méhviasz: 55 ppm

Palacos – 1. példa szerinti 1. készítmény: 32 ppm – 8 ppm

A kísérletek eredményei azt mutatják, hogy a találmányunk szerinti csontcement alkalmazásakor a véráramban lévő, mérgező akrilát koncentrációja a hagyományos csontcementhez viszonyítva 1/4-ére csökkent a sebészeti beavatkozás ideje alatt.

4. példa

Egy, a 3. példában lefolytatott kísérletben vizsgált kutyá, amelyiknél az 1. példa szerinti, 1. készítményt a Palacos készítményhez hasonlítottuk, 4 hét múlva végzett vizsgálati eredménye a következő volt.

1. Az 1. példa szerinti 1. készítményt tartalmazó combcsont vérárama a Palacos készítményt tartalmazóhoz képest megnőtt (Sc mikrogömb, kvalitatív Tc-99-MDP izotóp, deszulfín). A relatív különbség hasonló volt az egyik lábukban Palacos-t, a másik lábukban méhviaszt tartalmazó kutyáknál.

2. A Palacos-t tartalmazó oldalhoz képest megnövekedett csontkéreg helyreáll (fluor-króm) az egész kéregben és a Haversian-rendszer nagy részében, ahol a csontkéreg helyreállás csak a külső rész egyharmadára korlátozódott.

3. Az illesztési felületeken nagymértékben lecsökkent a membránképződés, növekedett a csont appozíció; a csontképződés az egész kéregben megkezdődött, míg a Palacos oldalon csak szórványos volt; teljesen bezáródott rostmembrán alakult ki (csont szövétvizsgálat).

4. A beültetés a központi vérnyomást, szívverést, a vér oxigénellátását és vérösszetételét (máj és vese vérvizsgálattal meghatározva) a beültetés utáni 3. hétig nem befolyásolta.

5. A találmányunk szerinti csontcement komponenseinek nyitott tálban való összekeverésekor harmadannyi monomergőz szabadult fel, mint a kereskedelemben beszerezhető, öt csontcement keverésekor.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Egy (A) folyékony (met)akrilát monomer komponensből és egy (B) 20–400 µm méretű polimer por komponensből, amelyben (met)akrilát polimerek vagy kopolimerek vagy ezek elegye van, előállított 37–70 °C üvegesedési átmeneti hőmérsékletet mutató akrilát csontcement készítmény, *azzal jellemezve*, hogy a készítmény (A) komponensként egy (1–2 szénatomos alkil)-metakrilátból, egy egyenes vagy elágazó monofunkcionális, legalább 6 szénatomos, legalább 168 molekulatömegű (met)akrilátból és egy, legalább 168 molekulatömegű, gyűrűs (met)akrilátból álló olyan elegyet tartalmaz, amelynek üvegesedési átmeneti hőmérséklete polimerizálás után 23–70 °C; és a (B) komponens üvegesedési átmeneti hőmérséklete 37–90 °C; ahol a készítmény az (A) folyékony monomer komponens és a (B) polimer komponens 1: 1,5–1: 2,5 tömegarányban tartalmazza.

2. Az 1. igénypont szerinti akrilát csontcement készítmény, *azzal jellemezve*, hogy (A) komponensként 20–75 tömeg%, (1–2 szénatomos alkil)-metakrilátot, 5–40 tömeg%, legalább 168 molekulatömegű, egyenes vagy elágazó, monofunkcionális, legalább 6 szénatomos hosszú szénláncú (met)akrilátot és 6–60 tömeg%, legalább 168 molekulatömegű, gyűrűs (met)akrilátot tartalmazó elegyet tartalmaz, amelynek üvegesedési átmeneti hőmérséklete polimerizálás után 23–70 °C.

3. A 2. igénypont szerinti akrilát csontcement készítmény, *azzal jellemezve*, hogy (A) komponensként 35–55 tömeg% (1–2 szénatomos alkil)-metakrilátot, 20–40 tömeg%, legalább 168 molekulatömegű, egyenes vagy elágazó, monofunkcionális, hosszú szénláncú (met)akrilátot és 20–60 tömeg%, legalább 168 molekulatömegű, gyűrűs (met)akrilátot tartalmazó elegyet tartalmaz, amelynek üvegesedési átmeneti hőmérséklete polimerizálás után 23–70 °C.

4. Az 1–3. igénypontok bármelyike szerinti akrilát csontcement készítmény, *azzal jellemezve*, hogy (B) komponensként poli(buti-metakrilát-ko-metil-metakrilát)-ot tartalmaz.

5. A 4. igénypont szerinti akrilát csontcement készítmény, *azzal jellemezve*, hogy poli(butil-metakrilát-ko-metil-metakrilát) kopolimer butil-metakrilát tartalma 30–60 tömeg%, előnyösen 35–50 tömeg%, legelőnyösebben 40 tömeg%.

6. Az 1–3. igénypontok bármelyike szerinti akrilát csontcement készítmény, *azzal jellemezve*, hogy (B) komponensként poli(etil-metakrilát)-ot tartalmaz.

7. Az 1–3. igénypontok bármelyike szerinti akrilát csontcement készítmény, *azzal jellemezve*, hogy (1–2 szénatomos alkil)-metakrilátként metil-metakrilátot tartalmaz.

8. Az 1–3. igénypontok bármelyike szerinti akrilát csontcement készítmény, *azzal jellemezve*, hogy az (A) komponens egyenes vagy elágazó, monofunkcionális, hosszú szénláncú metakrilát alkotórészének egyenes vagy elágazó, hosszú szénláncú helyettesítő csoportja egy 6–18 szénatomos alkilcsoport vagy poli(alkil-glikol)-csoport.

9. A 8. igénypont szerinti akrilát csontcement készítmény, *azzal jellemezve*, hogy az (A) komponens hosszú szénláncú (met)akrilátként etil-hexil-metakrilátot, izodecil-metakrilátot, n-decil-metakrilátot vagy lauril-metakrilátot tartalmaz.

10. Az 1–3. igénypontok bármelyike szerinti akrilát csontcement készítmény, *azzal jellemezve*, hogy az (A) komponens gyűrűs metakrilátként adott esetben 1–4 szénatomos alkilcsoporttal helyettesített cikloalkil-, arilalkil-, cikloalkenil-, ciloalkenil-oxi-alkil- vagy cikloalkil-oxi-alkil-metakrilátot tartalmaz.

11. A 10. igénypont szerinti akrilát csontcement készítmény, *azzal jellemezve*, hogy az (A) komponens gyűrűs metakrilátként izobornil-metakrilátot, diciklopentenil-oxi-metakrilátot, 4-terc-butil-ciklohexil-metakrilátot vagy 3,3,5-trimetil-ciklohexil-metakrilátot tartalmaz.

12. Az 1. igénypont szerinti akrilát csontcement készítmény, *azzal jellemezve*, hogy az (A) folyékony komponens tömegére számolva legfeljebb 10 tömeg%, előnyösen legfeljebb 4 tömeg% és még előnyösebben legfeljebb 1 tömeg% önmagában ismert térhálósítószert is tartalmaz.

13. Az 1. igénypont szerinti akrilát csontcement készítmény, *azzal jellemezve*, hogy a (B) polimer komponens egy iniciátort, előnyösen benzoil-peroxidot is tartalmaz.

14. Az 1. igénypont szerinti akrilát csontcement készítmény, *azzal jellemezve*, hogy az (A) folyékony komponens egy önmagában ismert aktivátort is tartalmaz.

15. A 14. igénypont szerinti akrilát csontcement készítmény, *azzal jellemezve*, hogy aktivátorként, N,N-dimetil-para-toluidint és N,N-hidroxi-propil-para-toluidint tartalmazó elegyet tartalmaz.

16. A 14. igénypont szerinti akrilát csontcement készítmény, *azzal jellemezve*, hogy aktivátorként, N,N-dimetil-aminofén-etanol vagy N,N-dimetil-amino-fenil-ecetsavat tartalmaz.

17. Az 1. igénypont szerinti akrilát csontcement készítmény, *azzal jellemezve*, hogy (A) komponensként 20–75 tömeg% metil-metakrilátból, 5–40 tömeg%, legalább 168 molekulatömegű, egyenes vagy elágazó metakrilátból álló és 5–60 tömeg%, legalább 168 molekulatömegű, gyűrűs metakrilátból álló olyan elegyet tartalmaz, amelynek üvegesedési átmeneti hőmérséklete polimerizálás után 37–70 °C, és a (B) komponens üvegesedési átmeneti hőmérséklete 37–90 °C, ahol az (A) folyékony monomer komponens és a (B) polimer komponens 1: 2 tömegarányú összekeverésével kapott csontcement készítmény üvegesedési átmeneti hőmérséklete 37–70 °C.

18. A 17. igénypont szerinti akrilát csontcement készítmény, *azzal jellemezve*, hogy (B) polimer komponensként poli(butil-metakrilát-ko-metil-metakrilát)-ot tartalmaz.

19. A 17. igénypont szerinti akrilát csontcement készítmény, *azzal jellemezve*, hogy (B) polimer komponensként poli(etil-metakrilát)-ot tartalmaz.

20. A 17. igénypont szerinti akrilát csontcement

készítmény, *azzal jellemezve*, hogy gyűrűs metakrilátként izobornil-metakrilátot tartalmaz.

21. A 17. igénypont szerinti akrilát csontcement készítmény, *azzal jellemezve*, hogy legalább 6 szénatomos (met)akrilátként etil-hexil-metakrilátot, izodecil-metakrilátot, n-decil-metakrilátot vagy lauril-metakrilátot tartalmaz.

22. A 17. igénypont szerinti akrilát csontcement készítmény, *azzal jellemezve*, hogy az (A) komponens egy önmagában ismert térhálósítószer is tartalmaz.

23. A 17. igénypont szerinti akrilát csontcement készítmény, *azzal jellemezve*, hogy az (A) komponens legalább egy szokásos aktivátort is tartalmaz.

24. A 17. igénypont szerinti akrilát csontcement készítmény, *azzal jellemezve*, hogy az (A) komponens legalább egy szokásos polimerizációs inhibitort is tartalmaz.

25. A 17. igénypont szerinti akrilát csontcement készítmény, *azzal jellemezve*, hogy a (B) komponens egy önmagában ismert röntgensugár kontrasztanyagot is tartalmaz.

26. A 17. igénypont szerinti akrilát csontcement készítmény, *azzal jellemezve*, hogy a (B) komponens egy peroxid típusú iniciátort is tartalmaz.

27. Akrilát csontcement sebészeti készlet, amelyben folyékony (met)akrilát (A) komponens és por alakú, (met)akrilát polimerekből vagy kopolimerekből álló (B) komponens van és ahol a kapott csontcement üvegesedési átmeneti hőmérséklete 37–70 °C, *azzal jellemezve*, hogy a készlet egy (A) csomagból, amely (1–2 szénatomos alkil)-metakrilátból, legalább 168 molekulatömegű, egyenes vagy elágazó, monofunkciós, legalább 6 szénatomos (met)akrilátból és legalább 168 molekulatömegű gyűrűs (metakrilátból álló elegyet, melynek üvegesedési átmeneti hőmérséklete 23–70 °C tartalmaz, és egy a (B) csomagból, amely 20–400 µm méretű (met)akrilát polimert vagy kopolimert vagy ezek elegyét tartalmazza, amelynek üvegesedési átmeneti hőmérséklete 37–90 °C áll, és ahol az (A) csomag folyékony monomer komponensnek és a (B) csomag polimer komponensnek a tömegaránya 1 : 1,5–1 : 2,5.