

(19)



URZĄD
PATENTOWY
RZECZYPOSPOLITEJ
POLSKIEJ

(10) **PL 247019 B1**

(12)

Opis patentowy

(21) Numer zgłoszenia: **440682**

(22) Data zgłoszenia: **2022.03.18**

(43) Data publikacji o zgłoszeniu: **2023.09.25 BUP 39/2023**

(45) Data publikacji o udzieleniu patentu: **2025.04.28 WUP 17/2025**

(51) MKP:

A61L 27/12 (2006.01)

A61L 27/18 (2006.01)

A61L 27/56 (2006.01)

C08L 83/04 (2006.01)

(73) Uprawniony z patentu:

POLITECHNIKA ŁÓDZKA, Łódź, PL

(72) Twórca(-y) wynalazku:

ANNA SOBCZYK-GUZENDA, Łódź, PL

HIERONIM SZYMANOWSKI, Łódź, PL

AGATA PIETRZAK, Łódź, PL

PATRYCJA SZCZEPAŃSKA, Kobiele Wielkie, PL

MAŁGORZATA SUWALSKA, Łódź, PL

MARTA GŁUSZEK, Warszawa, PL

(74) Pełnomocnik:

rzecz. pat. Ewa Kaczur-Kaczyńska, Łódź, PL

(54) Tytuł:

Sposób otrzymywania biokompatybilnych, porowatych kompozytów na bazie polimerów krzemoorganicznych, wspomagających wzrost tkanki kostnej

PL 247019 B1

Opis wynalazku

Przedmiotem wynalazku jest sposób otrzymywania biokompatybilnych, porowatych kompozytów na bazie polimerów krzemoorganicznych (silikonów), wspomagających wzrost tkanki kostnej, znajdujących zastosowanie w medycynie, zawierających jako matrycę polimery krzemoorganiczne oraz bioaktywny napełniacz. Porowate polimery otrzymane sposobem według wynalazku znajdują zastosowanie jako rusztowanie tkankowe (scaffold), wypełniacz ubytków kostnych/cement kostny, jako aktywna biologicznie powłoka na implanty metaliczne lub też jako bioaktywny wypełniacz zniszczonych kręgów w kręgosłupie.

Uszkodzenia tkanek spowodowane zmianami zwyrodnieniowymi, stanami zapalnymi, a także urazami są problemem dla ludzi w każdym wieku. W takich przypadkach bardzo często konieczne jest zastosowanie scaffoldów, które stanowią przestrzenne rusztowania, niezbędne do prawidłowego wzrostu komórek kostnych. Głównym celem inżynierii tkankowej jest zapewnienie odpowiedniego środowiska dla regeneracji i odbudowy uszkodzonych tkanek, dlatego istotne jest dobranie do tego celu materiałów o odpowiedniej aktywności biologicznej oraz porowatości. Wielkość porów oraz ich kształt wpływa na szybkość regeneracji tkanki i wzrost osteointegracji. Z tego względu biokompatybilne, porowate polimery krzemoorganiczne mogą być wykorzystywane jako scaffoldy, wypełnienia ubytków kostnych, także kręgosłupa w zabiegach vertebroplastyki i kyfoplastyki. Porowate kompozyty są także wykorzystywane jako powłoki (pokrycia) nanoszone na implanty metaliczne, mające za zadanie ochronę implantu przed biokorozją oraz wspomaganie procesu leczenia poprzez rozwój komórek kości.

Materiały na bazie silikonów często zawierają jeden lub więcej dodatków nazywanych napełniaczami. W zależności od rodzaju napełniacza, ich zadaniem jest poprawa właściwości mechanicznych, chemicznych oraz zwiększenie i kontrola biokompatybilności. Wśród napełniaczy stosowanych w medycynie znajdują się bioszkła lub napełniacze węglowe w postaci włókien. Ostatnio coraz częściej stosowane są napełniacze bioaktywne. Ich zadaniem jest wspomaganie procesu leczenia, na przykład poprzez proces narastania nowych tkanek kostnych. Wśród napełniaczy tego typu wyróżnia się fosforany wapnia, a szczególnie hydroksyapatyt (HAp) oraz węglany wapnia. Materiały te stanowią naturalny składnik kości i z tego powodu wyróżniają się doskonałą biokompatybilnością oraz biogodnością. Ich cechą jest aktywne wspomaganie rozwoju komórek kości (osteoblastów), co znacznie przyspiesza proces leczenia.

Doskonała obojętność biologiczna polimerów krzemoorganicznych sprawia, że posiadają one szereg zastosowań medycznych. Domieszkowanie ich napełniaczami bioaktywnymi umożliwia szerokie zastosowanie ich w produkcji implantów i protez, klejów i wypełnień kostnych, a także rusztowań do rozwoju komórek czyli scaffoldów. Szczególnie w tej ostatniej dziedzinie potrzebne jest, aby polimery miały postać porowatą.

Z opisu zgłoszenia patentowego JP36242264A jest znany sposób wytworzenia medycznej kompozycji materiału do formowania sztucznej chrząstki, sztucznej kości lub protezy, w którym wykorzystuje się żywicę silikonową oraz utwardzacz.

Sposób ten nie dotyczy jednak wytwarzania materiału porowatego.

W zgłoszeniu patentowym WO2009138797A1 opisano kompozycje kauczuku silikonowego z polisiloksanów, poddanego obróbce wypełniacza i środka utwardzającego. Napełniacz zawiera hydroksyapatyt, rozdrobniony węglan wapnia, kruszony kwarc, ziemię okrzemkową, siarczan baru, tlenek żelaza, dwutlenek tytanu, talk, grafit, siarczan wapnia, węglan magnezu, węglan miedzi, węglan niklu, węglan baru, węglan strontu. Dodatkowo w kompozycjach tych mogą być także wykorzystywane promotory adhezji pigmenty, barwniki, stabilizatory termiczne, stabilizatory UV, modyfikatory utwardzania, środki porotwórcze, środki utwardzające, a także związki platyny jako katalizatory. Hydroksyapatyt poddaje się modyfikacji w celu nadania mu właściwości hydrofobowych, co pozwala na uzyskanie jednoodrodnej mieszaniny hydroksyapatytu z innymi składnikami kompozycji.

Dla uzyskania porowatości wytwarzanej kompozycji, w rozwiązaniu tym hydroksyapatyt poddaje się modyfikacji, a nadto stosuje się dodatkowo środki porotwórcze.

Rozwiązanie znane z opisu zgłoszenia patentowego WO2006071677A2 dotyczy kompozycji wybielającej zęby, zawierającej żywicę silikonową, klej silikonowy i hydroksyapatyt. W rozwiązaniu według tego zgłoszenia wykorzystuje się katalizatory oraz promotory adhezji.

Rozwiązanie według tego zgłoszenia nie dotyczy materiału porowatego.

Zgłoszenie patentowe JP2006312278A opisuje sposób łączenia hydroksyapatytu i żywicy silikonowej, w którym na powierzchnię łączenia materiału bazowego hydroksyapatytu działa się silanowym

środkiem sprzęgającym, podczas gdy na powierzchnię łączenia materiału na bazie żywicy silikonowej działa się kwasem akrylowym. Obie zmodyfikowane powierzchnie są dopasowane ze sobą w celu połączenia w trakcie prasowania i ogrzewania. Wytworzony kompozyt może być stosowany w terapii inżynierii tkanki kostnej.

W sposobie według tego rozwiązania stosuje się modyfikację powierzchni żywicy silikonowej i hydroksyapatytu w celu ich połączenia i nie mówi się o porowatości wytworzonego materiału.

Ze zgłoszenia patentowego CN108641367A jest znany sposób wytwarzania medycznej, przeciwbakteryjnej gumy silikonowej z dodatkiem hydroksyapatytu do zastosowania w cewnikach urologicznych. W sposobie tym wykorzystuje się hydroksyapatyt, azotan srebra, azotan cynku oraz środek sprzęgający.

W sposobie tym stosuje się wiele składników i wspomina się o porowatości wytwarzanego materiału, który ma zastosowanie w urologii, nie zaś w inżynierii tkanki kostnej.

Opis zgłoszenia patentowego WO0195952A1 A dotyczy ortopedycznych materiałów wykorzystywanych na implanty, które zawierają porowaty lub polikrystaliczny krzem. Materiały z tego rozwiązania znajdują zastosowanie przy leczeniu złamań kości, naprawie tkanek miękkich i osteoporozie.

Celem wynalazku jest opracowanie sposobu otrzymywania biokompatybilnego, porowatego kompozytu na bazie polimeru krzemoorganicznego wspomagającego wzrost tkanki kostnej.

Sposób otrzymywania biokompatybilnych, porowatych kompozytów na bazie polimerów krzemoorganicznych, wspomagających wzrost tkanki kostnej, z wykorzystaniem, hydroksyapatytu oraz katalizatora platynowego, **według wynalazku** polega na tym, że najpierw składnik A w postaci poli(metylowodorosiloksanu) zawierającego oligomeryczne cząsteczki polisiloksanowe $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3\text{-O-SiCH}_3\text{H-}$, o masie cząsteczkowej 50000–90000 g/mol i stosunku molowym grup $\text{Si-CH}_3/\text{Si-H}$ równym 6/1–10/1 miesza się ze składnikiem B w postaci poli(metylowinylosiloksanu) zawierającego oligomeryczne cząsteczki polisiloksanowe $-\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{-O-SiCH}_3(\text{CH}=\text{CH}_2)\text{-}$, o masie cząsteczkowej 10000–50000 g/mol i stosunku molowym grup $\text{Si}(\text{CH}_3)_3/\text{Si-CH}=\text{CH}_2$ równym 10/1–20/1, w obecności katalizatora platynowego Karstedta, przy stosunku wagowym związku A do związku B równym 10/1, stosując katalizator w ilości 10^{-1} – $10^{-3}\%$ wagowych w stosunku do masy składnika B, w temperaturze pokojowej i niezwłocznie po zmieszaniu tych składników dodaje się napelniacz i jednocześnie środek spieniający w postaci hydroksyapatytu w ilości 0,5–75% wagowych w stosunku do masy składników A i B, miesza przez 5 minut w temperaturze pokojowej, po czym całość wylewa do formy i pozostawia na 24 godziny w temperaturze pokojowej. W etapie mieszania składników A i B z hydroksyapatytem ewentualnie dodatkowo stosuje się inne napelniacze i jednocześnie środki spieniające, bioaktywne, jak bioszkieło, ziemia okrzemkowa, kwarc, węglan wapnia, fosforany wapnia, bioobojętne, jak materiały węglowe, krzemionka, szkło, tlenek cyrkonu, tlenek tytanu lub kontrastujące, jak siarczan baru, siarczan strontu, w ilości 5–30% wagowych w stosunku do masy składników A i B. Stosuje się hydroksyapatyt i ewentualnie inny napelniacz i jednocześnie środek spieniający, o stopniu rozdrobnienia od nanometrycznego (20–250 nm) do mikrometrycznego (340–150 μm) do mikrometrycznego.

W sposobie według wynalazku otrzymywania kompozytów krzemoorganicznych wyeliminowano stosowanie poroforów, które często są środkami szkodliwymi dla organizmów żywych. Napelniacz w postaci hydroksyapatytu pełni podwójną rolę, rolę środka bioaktywnego i jednocześnie spieniającego. Ponadto sposób według wynalazku przebiega w temperaturze pokojowej, co umożliwia w procesie wytwarzania kompozytu krzemoorganicznego wprowadzenie innych związków bioaktywnych, jak na przykład białek. Gazami tworzącymi pory w procesie wytwarzania kompozytów krzemoorganicznych są dwutlenek węgla i wodór, które nie wykazują szkodliwego działania biologicznego. Sposobem według wynalazku otrzymuje się kompozyty o różnej ilości i wielkości porów. Różna wielkość porów ma bezpośredni wpływ na właściwości mechaniczne otrzymanych kompozytów.

Sposób według wynalazku ilustrują poniższe przykłady z powołaniem się na rysunek, na którym Fig. 1 A–D ilustruje fotografie z mikroskopu optycznego przełomu próbek kompozytów otrzymanych w przykładzie 1, zaś Fig. 2 A–D fotografie z mikroskopu optycznego przełomu próbek kompozytów otrzymanych w przykładzie 2.

Przykład 1

Odważono po 10 g składnika A w postaci poli(metylowodorosiloksanu) zawierającego oligomeryczne grupy polisiloksanowe $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3\text{-O-SiCH}_3\text{H-}$, o masie cząsteczkowej 56000 g/mol i stosunku molowym grup $\text{Si-CH}_3/\text{Si-H}$ równym 7/1, do czterech zlewek laboratoryjnych. Następnie do każdej zlewki dodano po 1 g składnika B w postaci poli(metylowinylosiloksanu) zawierającego oligomeryczne grupy polisiloksanowe $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{-O-SiCH}_3(\text{CH}=\text{CH}_2)\text{-}$, o masie cząsteczkowej 12000 g/mol i stosunku

molowym grup $\text{Si}(\text{CH}_3)_3/\text{Si}-\text{CH}=\text{CH}_2$ równym 12/1 oraz katalizator platynowy Karstedta w ilości 0,01% wagowych w stosunku do masy składnika B. Stosunek wagowy składników A/B wynosił 10/1. Niezwłocznie po zmieszaniu tych składników do zlewki dodano hydroksyapatyt (HAp) w takiej ilości, aby jego masa w stosunku do masy składników A i B stanowiła: w zlewce pierwszej 2,5% wagowych, w drugiej 5% wagowych, w trzeciej 10% wagowych oraz w czwartej 20% wagowych. Użyto HAp o wielkości cząstek 200 nm i powierzchni właściwej 25 m²/g. Po dodaniu HAp zawartość każdej zlewki mieszano przez 5 minut i wylano do formy. Próbkę pozostawiono na 24 godziny. Po tym czasie próbkę wyjęto i poddano badaniom porowatości. Zdjęcia z mikroskopu optycznego przełamów otrzymanych próbek przedstawiono na Fig. 1 rysunku (A – 2,5% wagowych HAp, B – 5% wagowych HAp, C – 10% wagowych HAp, D – 20% wagowych HAp).

Przykład 2

Odważono po 10 g składnika A w postaci poli(metylowodorosiloksanu) zawierającego oligomeryczne grupy polisiloksanowe $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3-\text{O}-\text{SiCH}_3\text{H}-$, o masie cząsteczkowej 56000 g/mol i stosunku molowym grup $\text{Si}-\text{CH}_3/\text{Si}-\text{H}$ równym 7/1, do czterech zlewki laboratoryjnych. Następnie do każdej zlewki dodano po 1 g składnika B w postaci poli(metylowinylosiloksanu) zawierającego oligomeryczne grupy polisiloksanowe $\text{Si}(\text{CH}_3)_2-\text{O}-\text{SiCH}_3(\text{CH}=\text{CH}_2)-$, o masie cząsteczkowej 12000 g/mol i stosunku molowym grup $\text{Si}(\text{CH}_3)_3/\text{Si}-\text{CH}=\text{CH}_2$ równym 12/1 oraz katalizator platynowy Karstedta w ilości 0,01% wagowych w stosunku do masy składnika B. Stosunek wagowy składników A/B wynosił 10/1. Niezwłocznie po zmieszaniu tych składników do zlewki dodano HAp w takiej ilości, aby jego masa w stosunku do masy składników A i B stanowiła: w zlewce pierwszej 2,5% wagowych, w drugiej 5% wagowych, w trzeciej 10% wagowych oraz w czwartej 20% wagowych. Użyto HAp o wielkości cząstek 75–100 µm i powierzchni właściwej 150 m²/g. Po dodaniu HAp zawartość każdej zlewki mieszano przez 5 minut i wylano do formy. Próbkę pozostawiono na 24 godziny. Po tym czasie próbkę wyjęto i poddano badaniom porowatości. Zdjęcia z mikroskopu optycznego przełamów otrzymanych próbek przedstawiono na Fig. 2 rysunku (A – 2,5% wagowych HAp, B – 5% wagowych HAp, C – 10% wagowych HAp, D – 20% wagowych HAp).

Przykład 3

Odważono po 10 g składnika A w postaci poli(metylowodorosiloksanu) zawierającego oligomeryczne grupy polisiloksanowe $-\text{Si}(\text{CH}_3)_2-\text{O}-\text{SiCH}_3\text{H}-$, o masie cząsteczkowej 56000 g/mol i stosunku molowym grup $\text{Si}-\text{CH}_3/\text{Si}-\text{H}$ wynoszącym 7/1, do czterech zlewki laboratoryjnych. Następnie do każdej zlewki dodano po 1 g składnika B w postaci poli(metylowinylosiloksanu) zawierającego oligomeryczne grupy polisiloksanowe $-\text{Si}(\text{CH}_3)_2-\text{O}-\text{SiCH}_3(\text{CH}=\text{CH}_2)-$, o masie cząsteczkowej 12000 g/mol i stosunku molowym grup $\text{Si}-\text{CH}_3/\text{Si}-\text{CH}=\text{CH}_2$ równym 12/1 oraz katalizator platynowy Karstedta w ilości 0,001% wagowych w stosunku do masy składnika B. Stosunek wagowy składników A/B wynosił 10/1. Niezwłocznie po zmieszaniu tych składników do każdej ze zlewki dodano po 1,5 g tlenku cyrkonu (ZrO_2) o wielkości cząstek 50–80 µm, co stanowiło 12% wagowych w stosunku do masy składników A i B i następnie dodano HAp w takiej ilości, aby jego masa w stosunku do masy składników A i B stanowiła: w zlewce pierwszej 2,5% wagowych, w drugiej 5% wagowych, w trzeciej 10% wagowych oraz w czwartej 20% wagowych. Użyto HAp o wielkości cząstek 75–100 µm i powierzchni właściwej 150 m²/g. Po dodaniu HAp zawartość każdej zlewki mieszano przez 5 minut i wylano do formy. Próbkę pozostawiono na 24 godziny. Po tym czasie próbkę wyjęto i poddano badaniom porowatości.

Przykład 4

Odważono po 10 g składnika A w postaci poli(metylowinylosiloksanu) zawierającego oligomeryczne grupy polisiloksanowe $-\text{Si}(\text{CH}_3)_2-\text{O}-\text{SiCH}_3\text{H}-$, o masie cząsteczkowej 56000 g/mol i stosunku molowym grup $\text{Si}-\text{CH}_3/\text{Si}-\text{H}$ wynoszącym 7/1, do czterech zlewki laboratoryjnych. Następnie do każdej zlewki dodano po 1 g składnika B w postaci poli(metylowinylosiloksanu) zawierającego oligomeryczne grupy polisiloksanowe $-\text{Si}(\text{CH}_3)_2-\text{O}-\text{SiCH}_3(\text{CH}=\text{CH}_2)-$, o masie cząsteczkowej 12000 g/mol i stosunku molowym grup $\text{Si}-\text{CH}_3/\text{Si}-\text{CH}=\text{CH}_2$ równym 12/1 oraz katalizator platynowy Karstedta w ilości 0,01% wagowych w stosunku do masy składnika B. Stosunek wagowy składników A/B wynosił 10/1. Niezwłocznie po zmieszaniu tych składników do każdej ze zlewki dodano po 3 g siarczynu baru BaSO_4 o wielkości cząstek 50–150 µm, co stanowiło 21% wagowych w stosunku do masy składników A i B i następnie dodano HAp w takiej ilości, aby jego masa w stosunku do masy składników A i B stanowiła: w zlewce pierwszej 2,5% wagowych, w drugiej 5% wagowych, w trzeciej 10% wagowych oraz w czwartej 20% wagowych. Użyto HAp o wielkości cząstek 75–100 µm i powierzchni właściwej 150 m²/g. Po dodaniu HAp zawartość każdej zlewki mieszano przez 5 minut i wylano do formy. Próbkę pozostawiono na 24 godziny. Po tym czasie próbkę wyjęto i poddano badaniom porowatości.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób otrzymywania biokompatybilnych, porowatych kompozytów na bazie polimerów krzemooorganicznych, wspomagających wzrost tkanki kostnej, z wykorzystaniem, hydroksyapatytu oraz katalizatora platynowego, **znamienny tym**, że najpierw składnik A w postaci poli(metylowodorosiloksanu) zawierającego oligomeryczne cząsteczki polisiloksanowe $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3\text{-O-}$ $-\text{SiCH}_3\text{H-}$, o masie cząsteczkowej 50000–90000 g/mol i stosunku molowym grup $\text{Si-CH}_3/\text{Si-H}$ równym 6/1–10/1 miesza się ze składnikiem B w postaci poli(metylowinylosiloksanu) zawierającego oligomeryczne cząsteczki polisiloksanowe $-\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{-O-SiCH}_3(\text{CH}=\text{CH}_2)\text{-}$, o masie cząsteczkowej 10000–50000 g/mol i stosunku molowym grup $\text{Si}(\text{CH}_3)_3/\text{Si-CH}=\text{CH}_2$ równym 10/1–20/1, w obecności katalizatora platynowego Karstedta, przy stosunku wagowym związku A do związku B równym 10/1, stosując katalizator w ilości 10^{-1} – $10^{-3}\%$ wagowych w stosunku do masy składnika B, w temperaturze pokojowej i niezwłocznie po zmieszaniu tych składników dodaje się napelniacz i jednocześnie środek spieniający w postaci hydroksyapatytu w ilości 0,5–75% wagowych w stosunku do masy składników A i B, miesza przez 5 minut w temperaturze pokojowej, po czym całość wylewa do formy i pozostawia na 24 godziny w temperaturze pokojowej, przy czym w etapie mieszania składników A i B z hydroksyapatytem ewentualnie dodatkowo stosuje się inne napelniacze i jednocześnie środki spieniające, bioaktywne, jak bioszkło, ziemia krzemkowa, kwarc, węglan wapnia, fosforany wapnia, bioobojętne, jak materiały węglowe, krzemionka, szkło, tlenek cyrkonu, tlenek tytanu lub kontrastujące, jak siarczan baru, siarczan strontu, w ilości 5–30% wagowych w stosunku do masy składników A i B.
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że stosuje się hydroksyapatyt i ewentualnie inny napelniacz i jednocześnie środek spieniający, o stopniu rozdrobnienia od nanometrycznego do mikrometrycznego.

Rysunki

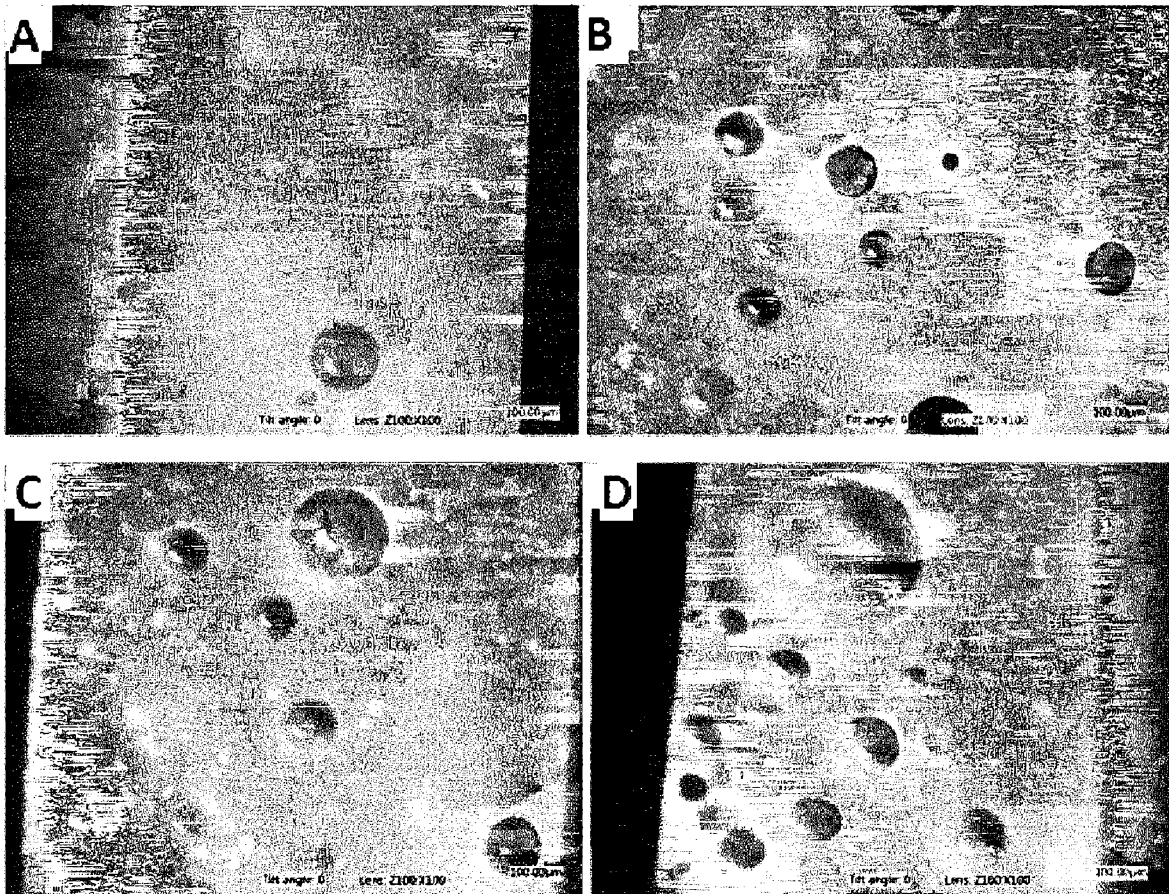


Fig. 1

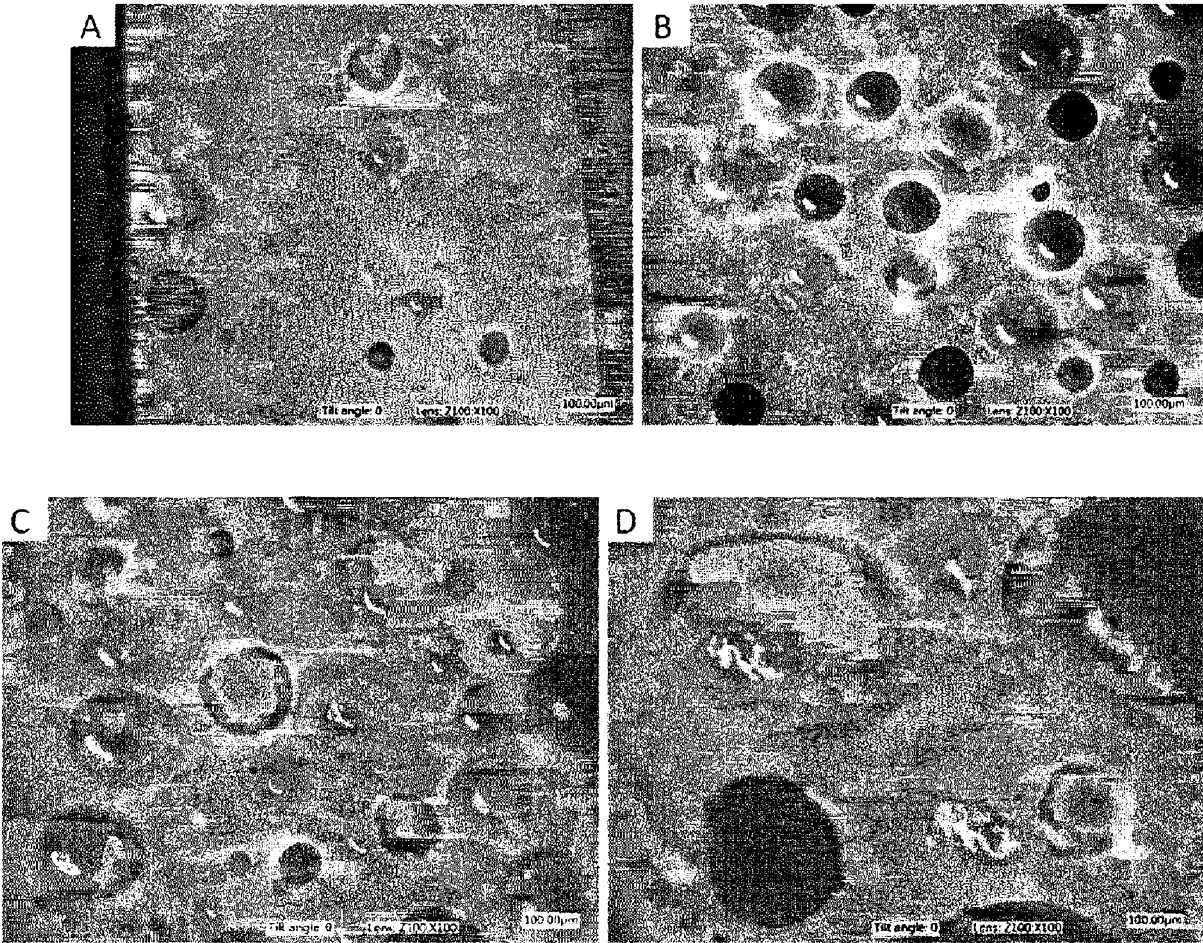


Fig. 2