



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **118843** (13) **U**
(51) МПК (2017.01)

A61L 27/00

A61L 27/30 (2006.01)

A61L 27/36 (2006.01)

A61K 33/42 (2006.01)

A61K 47/36 (2006.01)

A61K 47/42 (2017.01)

МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2017 02852	(72) Винахідник(и): Суходуб Леонід Федорович (UA), Суходуб Людмила Борисівна (UA)
(22) Дата подання заявки: 27.03.2017	(73) Власник(и): СУМСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, вул. Римського-Корсакова, 2, м. Суми, 40007 (UA)
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 28.08.2017	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 28.08.2017, Бюл.№ 16	

(54) КОМПОЗИТНИЙ МАТЕРІАЛ ДЛЯ ЗАПОВНЕННЯ КІСТКОВИХ ДЕФЕКТІВ

(57) Реферат:

Композитний матеріал для заповнення кісткових дефектів складається із двох основних компонентів А та В та безпосередньо доданого до компонента А лікарського засобу у вигляді "Аквадетрим вітамін Д". Компонент А містить розчин хітозану з молекулярною масою ≥ 200 кДа, ступенем деацетилювання ≥ 85 % або суміш розчинів хітозану та желатину при об'ємному співвідношенні хітозану до желатину 1:1 та додатково містить нанокристалічний гідроксіапатит або кальцій дефіцитний карбонатапатит у вигляді гідрогелів з вологістю 80-90 % або висушених при температурі +37 °С дрібнодисперсних порошків з розміром частинок ≤ 63 мкм. Компонент В містить біосумісну фосфатну речовину у вигляді натрію триполіфосфату з концентрацією 25-100 мМ та додатково містить водний розчин альгілату натрію при об'ємному співвідношенні триполіфосфату натрію до альгілату натрію 3:1, де концентрація розчину триполіфосфату натрію дорівнює 1 мас. %, концентрація альгілату натрію дорівнює 2-3 мас. %, а значення рН компонента В становить 6,7-7,4. До лікарських засобів додатково включені хлоргексидину біглюконат, анестезин. При цьому вміст складових компонентів в композиції за масою складає, мас. %:

компонент А	66-82
в тому числі:	
хітозан або хітозан+желатин	19-28
гідроксіапатит або карбонатапатит	47-54

лікарські засоби: "Аквадетрим вітамін Д", хлоргексидину біглюконат, анестезин	3-4
-------------------------------------------------------------------------------------	-----

компонент В: триполіфосфат натрію та альгілат натрію	15-30.
---------------------------------------------------------	--------

UA 118843 U

Корисна модель належить до медичної інженерії, а саме до композитних полімерно-органічних лікарських форм, призначених до використання в ортопедії та стоматології для заповнення ушкоджених чи видалених ділянок кістки з метою стимулювання процесу росту нової кісткової тканини.

5 Композитні матеріали на основі полімерів природного і синтетичного походження, а також гідроксіапатиту $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6 (\text{OH})_2$ (ГА), який є основною неорганічною складовою екстрацелюлярного матриксу кістки, широко застосовуються в медицині, оскільки жива кісткова тканина відрізняється від них тільки тим, що вона насичена біологічними тканинами і рідинами, які об'єднані в систему. Остеоіндуктивні властивості наноструктурованого матеріалу на основі
10 ГА ще недостатньо вивчені, проте на основі наукових літературних джерел [1] деякі з них можна пояснити наступним чином:

1) поверхнева структура імплантованого матеріалу визначає селективну абсорбцію на його поверхні неколагенових білків позаклітинного матриксу - фібронектину, вітронектину, остеокальцину, кісткових сіалопротеїнів, які через клітинно-субстратні адгезивні рецептори (інтегрини) сприяють подальшій адгезії клітин-попередників - остеобластів, їх проліферації і диференціюванню при одночасному гальмуванні адгезії і зростання клітин фібробластичної лінії;

2) наноструктурований гідроксіапатит, маючи високорозвинену площу поверхні, абсорбує численні ендogenous кісткові морфогенетичні і остеогенні білки, які є остеоіндуктивними факторами в процесі прикріплення до імплантату і диференціювання малодиференційованих клітин реципієнта в остеобласти.

Однак, тверді форми ГА, отримані при високотемпературній обробці, не мають достатньої біологічної активності. Тільки за умов низькотемпературного синтезу гелю та порошків ГА вдається отримати матеріали, близькі за структурою до природного біоапатиту. Крім цього, неорганічні поліфосфати, в т.ч. і триполіфосфат натрію (ТРП), який є компонентом заявленого апатит-полімерного матеріалу, визнані як терапевтичний агент, який, будучи адсорбованим на пористій поверхні ГА, *in vivo* підсилює кісткову регенерацію [2].

Як прототип вибрана композиція для заповнення кісткових дефектів [3]. Відомий матеріал являє собою композицію, в якій молекули природного катіоніту хітозану, будучи хімічно "зшитими" триполіфосфатом натрію, утворюють гранульовані (кулькоподібні) форми матеріал, на поверхневій мембрані якого присутні фосфатні групи, здатні в умовах організму іммобілізувати сигнальні біомолекули, такі, наприклад, як фактори росту; присутність легованих іонами металів наночастинок хітозану надає матеріалу протимікробних властивостей. Однак, поряд з позитивними властивостями, вказаний матеріал має певні недоліки, а саме: відсутність апатитної складової, яка є основною мінеральною складовою нативної кісткової тканини.

В основу запропонованої нами корисної моделі поставлено технічну задачу створити матеріал для заповнення кісткових дефектів в ході хірургічних операцій, який має стимулювати процес відновлення кісткової тканини, бути біосумісним з нативним оточенням шляхом присутності апатитної складової, мати механічну твердість; матеріал, в якому частинки нанокристалічного (розмір кристалітів до 100 нм) ГА, або нестехіометричного (кальцій дефіцитного) карбонатапатиту є інкорпорованими до органічної матриці, утвореної молекулами природного катіоніту хітозану, хімічно "зшитими" триполіфосфатом натрію, а також шляхом поліелектролітної взаємодії між молекулами катіоніту хітозану та аніоніту натрію альгінату. В результаті утворюється матеріал у вигляді сферичних механічно міцних гранул, які відзначаються підвищеною хімічною та біологічною активністю у процесах відновлення враженої кісткової тканини, великим терміном придатності, зручністю при стерилізації.

Поставлена задача вирішується тим, що у відомому матеріалі, який складається із двох основних компонентів, а саме: компонента А, що містить розчин хітозану з молекулярною масою ≥ 200 кДа, ступенем деацетилювання ≥ 85 % або суміш розчинів хітозану та желатину при об'ємному співвідношенні хітозану до желатину 1:1, безпосередньо доданого до компонента А лікарського засобу у вигляді "Аквадетрим вітамін Д", компонента В, що містить біосумісну фосфатну речовину у вигляді натрію триполіфосфату з концентрацією 25-100 мМ, згідно з корисною моделлю, компонент А додатково містить нанокристалічний гідроксіапатит або кальцій дефіцитний карбонатапатит у вигляді гідрогелів з вологістю 80-90 % або висушених при температурі 37 °С дрібнодисперсних порошків з розміром частинок ≤ 63 мкм, а до лікарських засобів додатково включені хлоргексидину біглюконат, анестезин, сумарна кількість лікарських засобів складає 3-4 мас. % від маси компонента А, компонент В додатково містить водний розчин альгінату натрію при об'ємному співвідношенні триполіфосфату натрію до альгінату натрію 3:1, де концентрація розчину триполіфосфату натрію дорівнює 1 мас. %, концентрація

альгілату натрію дорівнює 2-3 мас. %, а значення рН компонента В становить 6,7-7,4 і вміст складових компонентів в композиції за масою складає, мас. %:

компонент А: 66-82

в тому числі

хітозан або хітозан + желатин 19-28

гідроксіапатит або карбонатапатит 47-54

лікарські засоби:

"Аквадетрим вітамін Д", хлоргексидину біглюконат, анестезин 3-4

компонент В:

триполіфосфат натрію та альгілат натрію 15-30.

Втілення всіх вказаних ознак, в тому числі відмінних, дозволить отримати біоматеріал у формі синтезованих та висушених при температурі +25 - +37 °С сферичних гранул для заповнення кісткових дефектів та стимулювання процесу відновлення кісткової тканини. Присутність нанокристалічного гідроксіапатиту або карбонатапатиту наближуватиме матеріал за структурою до природного біоапатиту, сприятиме підвищенню межі механічної міцності, селективній абсорбції на його поверхні неколагенових білків позаклітинного матриксу, які є остеоіндуктивними факторами в процесі прикріплення до імплантату, сприятиме подальшій адгезії клітин-попередників - остеобластів та їх проліферації; сферична форма матеріалу та однорідна морфологія поверхні забезпечуватиме заповнення дефектів складної геометрії з мінімальним зазором між кісткою та імплантатом, а простір між гранулами сприятиме формуванню нової кісткової тканини по всьому об'єму імплантата; присутні "Аквадетрим вітамін Д" та лікарські засоби нададуть матеріалу протимікробних, знеболюючих та відновних властивостей.

Вище сказане було підтверджено під час *in vivo* досліджень в експериментально-біологічній клініці ДУ "Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М.І. Сітенка НАМН України" (м. Харків). Так, при мікроскопічному дослідженні виявлено, що зона дефекту заповнена залишками імплантованого матеріалу, який відрізняється структурою та забарвленням, що свідчить про зміну його властивостей. Фрагменти біоматеріалу в крайових відділах дефекту оточені кістковою тканиною різного ступеня зрілості. Між новоутвореними кістковими трабекулами в міжтрабекулярних просторах знаходиться червоний та жовтий кістковий мозок. З крайових відділів кісткові трабекули врастають в товщу імплантованого матеріалу та оточують його резорбуючі фрагменти. Фрагменти кортексу материнської кістки, які безпосередньо прилягають до зони дефекту, тісно "спаяні" з новоутвореною кістковою тканиною. На кісткових трабекулах відмічена висока щільність остеоцитів.

Вищенаведене демонструється наступним прикладом виконання:

Компонент А:

• Синтезуємо гідрогель нанокристалічного гідроксіапатиту або карбонатапатиту, ретельно промиваємо та відділяємо тверду фракцію шляхом центрифугування. Вологість гідрогелю становить 80-90 мас. (P1).

• Готуємо 2 мас. % розчин хітозану (М.М. 200 кДа, СД 85 %) в 1 мас. % розчині оцтової кислоти при температурі +37 °С протягом 6 годин та фільтруємо для отримання однорідної суспензії (P2).

• Змішуємо гідрогель (54 мас. %), утворений на стадії P1, хітозан (28 мас. %), приготовлений на стадії P2, та додаємо лікарські засоби (3 мас. %). Утворену суміш обробляємо ультразвуком протягом 3 хвилин (P3).

Компонент В:

• Змішуємо 1 мас. % розчин триполіфосфату натрію (3 об'ємні частки) та 2 мас. % розчин альгілату натрію (1 об'ємна частка), доводимо рН суміші до значення 6,7 додаванням ортофосфорної кислоти (P4).

• Крапельним методом (1 мл/хв.) вводимо компонент А, утворений на стадії P3, в компонент В, утворений на стадії P4, при періодичному перемішуванні. При цьому утворюються кульки композитного матеріалу, які витримуємо у вказаному розчині протягом 1 години при кімнатній температурі (P5).

• Фільтруванням відділяємо утворений матеріал P5 від компонента B (P4) з наступним промиванням в дистильованій воді, висушуванням при кімнатній температурі та стерилізацією.

Таким чином, апатитполімерний композитний матеріал для заповнення кісткових дефектів та стимулювання відновлення кісткової тканини дозволить скоротити післяопераційний період завдяки його подібності за структурою мінеральної компоненти до біоapatиту, впливу на проліферативну та біосинтетичну активність остеобластів в період відновлення та росту нової кісткової тканини.

Джерела інформації:

1. Искусственные материалы в травматологии и ортопедии. Сборник работ V научно-практического семинара под редакцией профессора Очкуренко Л.А. // Москва, 13 февраля 2009 г.

2. K. Doi, T.Kubo, R. Takeshita, S. Kajihara, S. Kato, Y. Kawazoe, T. Shiba and Y. Akagawa Inorganic polyphosphate adsorbed onto hydroxyapatite for guided boneregeneration: An animal study // Dental Materials Journal. - 2014. - V. 33(2). - P. 179-186.

3. Патент України на корисну модель № 113143, МПК А61L 27/00, А61L 27/30, А61L 27/36, заявка № u201608113 від 22.07.2016, опубл. 10.01.2017, бюл. № 1.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Композитний матеріал для заповнення кісткових дефектів, який складається із двох основних компонентів, а саме: компонента А, що містить розчин хітозану з молекулярною масою ≥ 200 кДа, ступенем деацетилювання ≥ 85 % або суміш розчинів хітозану та желатину при об'ємному співвідношенні хітозану до желатину 1:1; безпосередньо доданого до компонента А лікарського засобу у вигляді "Аквадетрим вітамін Д"; компонента В, що містить біосумісну фосфатну речовину у вигляді натрію триполіфосфату з концентрацією 25-100 мМ, який **відрізняється** тим, що компонент А додатково містить нанокристалічний гідроксіапатит або кальцій дефіцитний карбонатапатит у вигляді гідрогелів з вологістю 80-90 % або висушених при температурі $+37$ °С дрібнодисперсних порошків з розміром частинок ≤ 63 мкм, а до лікарських засобів додатково включені хлоргексидину біглюконат, анестезин, при цьому сумарна кількість лікарських засобів складає 3-4 мас. % від маси компонента А, компонент В додатково містить водний розчин альгінату натрію при об'ємному співвідношенні триполіфосфату натрію до альгінату натрію 3:1, де концентрація розчину триполіфосфату натрію дорівнює 1 мас. %, концентрація альгінату натрію дорівнює 2-3 мас. %, а значення рН компонента В становить 6,7-7,4 і вміст складових компонентів в композиції за масою складає, мас. %:

компонент А 66-82

в тому числі:

хітозан або хітозан+желатин 19-28

гідроксіапатит або карбонатапатит 47-54

лікарські засоби:

"Аквадетрим вітамін Д", 3-4

хлоргексидину біглюконат, анестезин

компонент В:

триполіфосфат натрію та альгінат натрію 15-30.

35

Комп'ютерна верстка О. Рябко

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України, вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601