



УКРАЇНА

(19) UA (11) 59922 (13) U

(51) МПК (2011.01)
C08L 63/02 (2006.01)
C08L 75/04 (2006.01)
A61F 2/28 (2006.01)
A61K 31/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС
ДО ПАТЕНТУ
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) ПОЛІМЕРНИЙ КОМПОЗИЦІЙНИЙ МАТЕРІАЛ ДЛЯ ОСТЕОСИНТЕЗУ

1

2

(21) u201012081

(22) 12.10.2010

(24) 10.06.2011

(46) 10.06.2011, Бюл.№ 11, 2011 р.

(72) ГАЛАТЕНКО НАТАЛІЯ АНДРІЇВНА, РОЖНОВА
РІТА АНАТОЛІЇВНА, ГОРБУНОВА НАДІЯ ОЛЕК-
САНДРІВНА

(73) ІНСТИТУТ ХІМІЇ ВИСОКОМОЛЕКУЛЯРНИХ
СПОЛУК НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ НАУК УКРАЇ-
НИ

(57) Полімерний композиційний матеріал для
остеосинтезу, що містить епоксиполіуретанову
основу, амінний отверджувач, неорганічний наповнювач і лікарську речовину, який відрізняється тим, що як неорганічний наповнювач містить кремнійвмісний неорганічний наноаповнювач, вибраний з ряду силікагель, аеросил, як лікарську речовину містить протитуберкульозний препарат стрептоміцин, при такому співвідношенні компонентів, мас. ч.:

поліуретан 100
стрептоміцин 3-9
кремнійвмісний неорганічний на-
ноаповнювач 1,5-15
епоксидно-діанова смола 100
амінний отверджувач 90.

поліуретан 100
імуномодулююча добавка левамізол 4-6
гідроксіапатит 10-100
епоксидно-діанова смола 100-235
амінний отверджувач 35-85

Композиційний матеріал має високу міцність при розриві, що забезпечує фіксацію фрагментів кістки на період репаративного остеогенезу.

Присутність гідроксіапатиту та левамізолу забезпечують високу біоактивність матеріалу при лікуванні травматичних переломів, в т.ч. щелепно-лицевої хірургії. Однак зазначена композиція має низькі значення відносного подовження, що робить її жорсткою та негнучкою, унеможлиблює відтворення та повне прилягання деталей кісток при фіксації. Крім того, даний композиційний матеріал не має протитуберкульозних властивостей.

Задачею корисної моделі є створення полімерного композиційного матеріалу для остеосинтезу який поряд з високою міцністю при розриві має високу еластичність, що забезпечує його гнучкість, та має протитуберкульозні властивості.

Поставлене завдання вирішується тим, що полімерний композиційний матеріал, що містить епо-

Корисна модель належить до композиційних матеріалів на основі високомолекулярних сполук, які містять неорганічні наповнювачі та лікарські речовини і може бути використана в медицині і хірургії для виготовлення деталей та конструкцій і протезування.

Відомий поліуретановий композиційний матеріал з ізоніазидом [1] на основі 20-90 % розчину макродіізоціанату в толуїлендіізоціанаті та 2,4,6-трис(диметиламінометил)фенолу як імплантат з вираженою біологічною активністю для лікування туберкульозних уражень різних органів і тканин.

Композиційний матеріал має достатню адгезію до кісткових тканин та виражену біологічну активність. Однак недостатні механічні властивості даного матеріалу унеможлиблює його використання як імплантату для лікування туберкульозу кісток.

Прототипом запропонованої корисної моделі є полімерний композиційний матеріал для пластики кісткових тканин [2], який складається з поліуретану, імуномодулюючої добавки, гідроксіапатиту, епоксидіанової смоли та амінного отверджувача при наступному співвідношенні компонентів мас. ч.:

(19) UA (11) 59922 (13) U

кисиполіуретанову основу (ЕПУ), амінний отверджувач, неорганічний наповнювач і лікарську речовину, згідно з запропонованою корисною моделлю, як неорганічний наповнювач містить кремнійвмісний нанонаповнювач, обраний з ряду силікагель, аеросил, як лікарську речовину містить протитуберкульозний препарат стрептоміцин при такому співвідношенні компонентів, мас. ч.:

поліуретан	100
стрептоміцин	3-9
кремнійвмісний неорганічний нанонаповнювач	1,5-15
епоксидно-діанова смола	100
амінний отверджувач	90

В запропонованому технічному рішенні застосовуються полімери і лікарські речовини, дозволені для використання в медичній практиці.

Вибір ЕПУ основи в якості полімерної матриці для іммобілізації лікарського препарату обумовлений його високою біосумісністю за рахунок близькості будови уретанової групи поліуретанового компоненту основи до пептидної групи білків, і високими фізико-механічними властивостями за рахунок підвищення фізико-механічних властивостей композиційного матеріалу при синтезі поліуретану в середовищі епоксидно-діанової смоли.

Введення до складу полімерної основи протитуберкульозних лікарських засобів надає композиційному матеріалу біологічної активності. Стрептоміцин - антибіотик широкого спектру дії, активний проти більшості грам-позитивних і грам-негативних мікроорганізмів, в тому числі і проти мікобактерій туберкульозу [3]. По своїй активності він належить до протитуберкульозних препаратів I ряду.

Введення неорганічних нанонаповнювачів сприяє процесам структуроутворення, підвищує фізико-механічні властивості композиційного матеріалу. Для вивчення впливу неорганічних нанонаповнювачів на процес апатитоформування, зра-

зки ЕПУ композиційного матеріалу інкубували впродовж 1 місяця у розчині, що імітує внутрішнє середовище організму. На фіг. 1 представлені мікрофото 200x досліджуваних зразків до інкубації (А) і після інкубації (Б) складу: ЕПУ (зразок 1), ЕПУ-силікагель-стрептоміцин (зразок 2), ЕПУ-аеросил-стрептоміцин (зразок 3). Активні силанольні групи силікагеля і аеросилу в умовах імплантації можуть виступати центрами кристалізації апатитової фази і стимулювати процеси остеосинтезу [4].

Технологія одержання полімерного композиційного матеріалу для остеосинтезу полягає в тому, що із форполімеру (МДІ) з кінцевими ізоціанатними групами на основі поліоксипропіленгліколю (ПОПГ) з молекулярною масою 2000 та діізоціанату 2,4-2,6-толуїлендіізоціанату (ТДТ). До одержаного МДІ додають епоксидно-діанову смолу (ЕД-20) і 1,4-бутандіол (БД), в кількості, що відповідає мольному співвідношенню ПОПГ:ТДІ:БД=(5÷6):(11÷13):(4÷6). Синтез проводять до повного зникнення ізоціанатних груп.

В отриману суміш вводять протитуберкульозний засіб - стрептоміцин від 3 до 9 м.ч. та неорганічний кремнійвмісний нанонаповнювач від 1,5 до 15 м.ч, суміш ретельно перемішують до рівномірного розподілу часток в полімерній матриці.

На останньому етапі додають амінний отверджувач епоксидної складової - продукт взаємодії полімеризованих етерів лляної олії із поліетиленполіамінами.

Суміш ретельно перемішують і виливають в спеціальні форми із фторопласту. Стверджують за температури 75 ± 5 °С. Отриманий полімерний матеріал являє собою міцні гнучкі пластини заданої форми та товщини, жовтуватого кольору, придатний для імплантації в організм.

В табл. 1 наведено приклади складу і фізико-механічних властивостей полімерного композиційного матеріалу.

п/п	Склад полімерного композиційного матеріалу, мас.					стрептоми- цин	Міцність до розриву при розтягуванні σ_p МПа	Відносне подовження до розриву, ϵ_p	Твер- дість за Шором	Протитуб на
	Поліуре- тан	Епоксид- но-діанова смола	Амінний отверджувач	Неорганічний кре- мнійвмісний нано- наповнювач						
				аеро- сил	силіка- гель					
1	Склад полімерного композиційного матеріалу по прототипу						28,3-55,0	5,6-11,0	92-99	
2. к.	100	100	90	-	-		21,0	8,0	90-95	
3 к.	100	100	90	0,5		3	21,4	8,7	90-95	
4.	100	100	90	1,5	-	3	27,1	15,1	90-95	
5.	100	100	90	3	-	3	28,3	15,3	90-95	
6.	100	100	90	9	-	3	26,3	13,1	90-95	
7.	100	100	90	15	-	3	24,0	12,3	90-95	
8. к.	100	100	90	20	-	3	14,6	6,1	90-95	
9. к	100	100	90	-	0,5	3	21,6	8,9	90-95	
10	100	100	90	-	1,5	3	27,8	14,7	90-95	
11.	100	100	90	-	3	3	28,2	14,8	90-95	
11.	100	100	90	-	9	3	26,7	13,4	90-95	
12.	100	100	90	-	15	3	17,0	12,0	90-95	
13. к.	100	100	90	-	20	3	12,3	5,3	90-95	

З таблиці випливає, що кількісні межі складових полімерного композиційного матеріалу обумовлені наступним: введення неорганічних нанонаповнювачів приводить до підвищення фізико-механічних властивостей матеріалу (контрольний приклад 2 - ЕПУ без наповнювачів). Зменшення кількості неорганічного наповнювача менше 1,5 м.ч. (контрольні приклади 3, 9) приведе до недостатнього покращення фізико-механічних властивостей. Збільшення кількості неорганічного наповнювача більше 15 м.ч. приведе до зниження еластичності і зростання крихкості матеріалу (контрольні приклади 8, 13). Вміст стрептомицину обумовлюється терапевтичною дозою.

Фізико-механічні властивості отриманого композиційного матеріалу оцінювали на зразках, які досліджувались за стандартними методиками. Відносне подовження і міцність до розриву визначали за ГОСТ 11262, твердість за Шором визначали відповідно ГОСТ 24621. Заявлений композиційний полімерний матеріал має високі показники фізико-механічних властивостей: значення відносного подовження до розриву заявляемого матеріалу складає 12-15 %, у матеріалу, отриманого за прототипом - 5,8-11 %. Міцність при розриві (17-28 МПа), твердість за Шором 90-95 од.

Запропонований полімерний композиційний матеріал характеризується пролонгованим виходом лікарської речовини. На фіг. 2 показаний пролонгований вихід стрептомицину із ЕПУ композиційного матеріалу, що містить у своєму складі 15 м.ч. силікагеля впродовж 140 діб. Спостерігали

вивільнення 5 % стрептомицину протягом 1 доби, протягом 7 діб вивільняється 10 % введеного стрептомицину. Інтенсивне вивільнення на ранніх термінах дозволить інтенсивно впливати на запальні процеси на ранніх стадіях приживлення імплантатного матеріалу. Через 60 діб вивільняється 26 %, вихід за 140 діб складає майже 60 % введеного стрептомицину. Пролонгований вихід стрептомицину із ЕПУ полімерної матриці пояснюється тим, що стрептоміцин добре розчиняється у воді, а також тим, що стрептоміцин в полімерній матриці іммобілізований за допомогою водневих зв'язків, про що свідчать зміни по всій області ІЧ спектра (фіг. 3), а саме: спостерігається зниження

інтенсивності смуги ν_{NH} - 3296 см^{-1} , але при цьому зростає її ширина. Профілі смуг ν коливань С-Н груп (2923 і 2854 см^{-1}) зміщуються в напрямку нижчих частот в положення 2917 і 2851 см^{-1} . З'являється нова смуга ν коливань 2879 см^{-1} . Відповідно змінюються і δ коливання С-Н груп в області $1350-1480 \text{ см}^{-1}$ і $600-900 \text{ см}^{-1}$. Також зменшуються смуги валентних коливань уретанового фрагменту $\nu_{C=O}$ - 1726 см^{-1} і ν_{C-O} - 1232 см^{-1} . Відбувається

перерозподіл інтенсивності смуг ν_{NH} в положеннях 1535 і 1509 см^{-1} . Також зростає інтенсивність смуги 1103 см^{-1} зі зміщенням її в положення 1083 см^{-1} , з'являється нова смуга 1005 см^{-1} . Ця область ($1000-1100 \text{ см}^{-1}$) відповідає за ν коливання С-О (простоефірної, спиртової груп). При введенні стрептомицину спостерігається зникнення смуги

поглинання епоксидної групи в положенні 930 см^{-1} , що може свідчити про каталітичний вплив стрептоміцину на процес тверднення ЕПУ композиції.

При порівнянні властивостей заявляемого композиційного полімерного матеріалу з матеріалом за прототипом бачимо, що введення до складу композиційного матеріалу силікагелю і стрептоміцину дозволяє вирішити поставлене завдання і одержати необхідний за фізико-механічними характеристиками матеріал для остеосинтезу. Присутність в композиції протитуберкульозного препарату дозволить використання заявляемого матеріалу як імплантату при туберкульозному ураженні кісткової тканини.

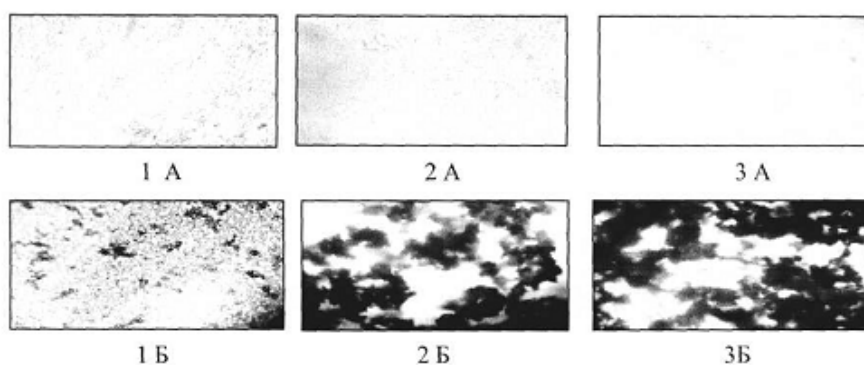
Джерела інформації:

1. Пат. 13318 Україна, u2005510171, Галатенко Н.А., Куксін А.М., Астапенко О.О., Рожнова Р.А., Маланчук В.О. Полімерний композиційний матеріал для пластики кісткових тканин // бюл. № 3, 15.03.2006.

2. Пат. 41791 Україна, u200814787, Кулеш Д.В., Галатенко Н.А., Рожнова Р.А. Полімерний композиційний матеріал // бюл. №11, 10.06.2009.

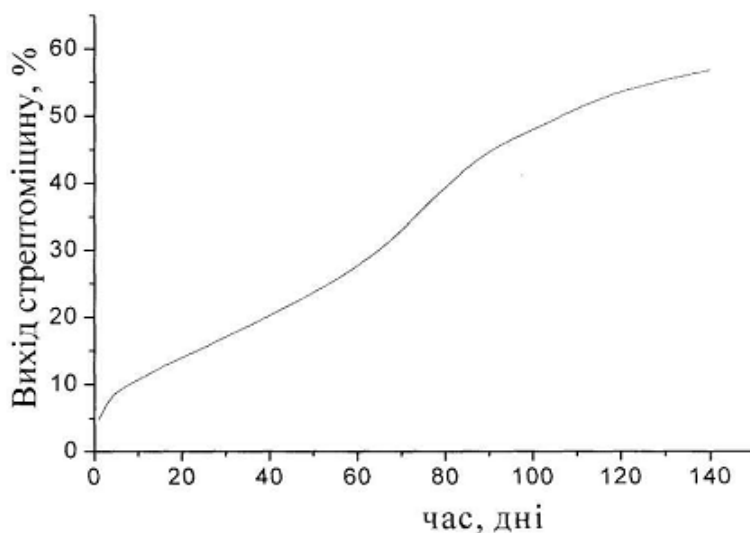
3. Машковский М.Д. Лекарственные средства. Ч. 1. - 12-е издание. - М.: Медицина, 1998. - 736 с.

4. Cho S.B., Miyaji F., Kokubo T., Nakanishi K., Soga N., Nakamura T. Apatite formation on silica gel in simulated body fluid: effects of structural modification with solvent-exchange // J. Mater. Sci.: Mater in Med. - 1998. - 9. - p. 279-284.



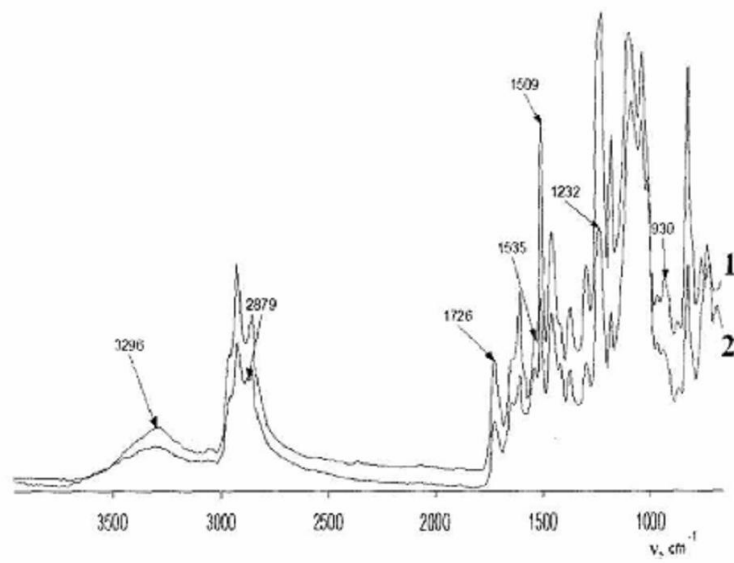
Дослідження апатитоформування на поверхні ЕПУ композиційних матеріалів: 1 - ЕПУ, 2 - ЕПУ - силікагель- стрептоміцин, 3 - ЕПУ - аеросил-стрептоміцин (зразка А - до інкубації, зразка Б - після інкубації у розчині, що імітує внутрішнє середовище організму). Мікрофото 200х

Фіг. 1



Вихід лікарської речовини з ЕПУ полімерної матриці

Фіг. 2



ІЧ-спектри: -ЕПУ, 2-ЕПУ-стрептоміцин

Фіг. 3