

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС

ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ  
НА ВИНАХІДвидається під  
відповідальність  
власника  
патенту

## (54) КОМПОЗИТУ ДЛЯ ЗАПОВНЕННЯ КІСТКОВИХ ТА КІСТКОВО-ХРЯЦКОВИХ ДЕФЕКТІВ

(21) 2000127383

(22) 21 12 2000

(24) 15 06 2001

(46) 15 06 2001, Бюл. № 5, 2001 р.

(72) Корж Микола Олександрович, Дєдх Нінель Ва-  
силівна, Малишкіна Світлана Володимирівна,  
Ашукіна Наталія Олександрівна(73) ХАРКІВСЬКИЙ НАУКОВО-ДОСЛІДНИЙ ІНСТИ-  
ТУТ ОРТОПЕДІЇ ТА ТРАВМАТОЛОГІЇ ІМ ПРОФ  
М. І. СИТЕНКА(57) Композит для заповнення кісткових та  
кістково-хрящових дефектів, що має у своєму  
складі гідроксиапатит, який відрізняється тим,  
що гідроксиапатит насичений хондроїтин сульфа-  
том та використаний у вигляді гранул розмірами  
від 100 мкм до 1/10 об'єму дефекту з пористістю  
35-45%.

Винахід відноситься до медицини, а саме до біорозчинних композиційних матеріалів, що використовуються для пластики кістково-хрящових дефектів різної етіології - післятравматичних, дистрофічних (остеоартротичних), кістозних порожнин, які розташовані під суглобовим хрящем, порожнин у кістках після видалення пухлин та ін.

Композит повинен щільно заповнювати дефекти, уповільнювати резорбцію кісткової тканини та запобігати дегенерації хряща, стимулювати репаративні процеси, сприяти прискоренню відновлення структури кісткової та хрящової тканин. Присутність цих показників у композиті дозволяє підвищити якість лікування і знизити терміни перебування хворих у стаціонарі.

Відомий кістковий композит, який містить пористі гранули фосфата кальцію розміром 0,5-5 мм змішані з фізіологічним розчином, кров'ю, або штучною плазмою крові [1].

Вказаний склад використовується для заповнення кісткових дефектів. Він не токсичний має значну спорідненість до кісткової тканини.

Недоліками, що звужують рамки використання даної субстанції, є наявність у складі сполуки таких компонентів крові як фібриноген та тромбін, які підвищують згортання крові, внаслідок чого заживлення дефекту у післяопераційний період може перебігати з ускладненнями. Саме ці явища не дозволяють використовувати цю сполуку для пластики значних за розмірами дефектів. Відсутність стимулюючих репаративний остеогенез властивостей також можна віднести до негативних характеристик відомого композиту.

Відомий біологічно розчинний склад із фосфатом кальцію, який містить суміш гідроксиапатиту, інших фосфатів кальцію або вапна та розчин молочної кислоти. У готовому виді сполука має щільну консистенцію [2].

Матеріал застосовується для пластики кісткових дефектів. До недоліків даного складу можна віднести відсутність речовин, які запобігають резорбції кісткової тканини та стимулюють репаративні процеси. Відсутність у цьому складі компонентів з хондропротекторними властивостями не дозволяє використовувати його у пластиці хрящових дефектів. Введення до складу відомого матеріалу твердіючої речовини затримує біодеградацію керамічного матеріалу, що стримує утворення кісткової тканини у дефекті.

Відомий композит для заповнення дефектів та порожнин у кістках, який має у своєму складі гідроксиапатит, суміш поліакрилової кислоти з поліетиленгліколем і глюкозамін у співвідношенні за об'ємом: гідроксиапатит - 3 частини, поліакрилова кислота з поліетиленгліколем-1500 (у співвідношенні 4 : 1) [3].

Висока спорідненість до кісткової тканини та наявність біологічно активної речовини (глюкозаміну) - стимулятора регенерації кісткової тканини - позитивні якості згаданого композиту.

Проте, вищезгаданий композит після полімеризації має велику твердість, що не дозволяє використовувати його для заповнення хрящових дефектів. Це є значним недоліком. Негативною стороною являється і те, що до складу композита входить поліакрилова кислота, біодеградація (розчинення) якої відбувається більш повільніше, ніж гід-

роксилапатиту Це призводить до порушення перебігу процесу регенерації Крім того встановлено що поліакрилова кислота визиває у біологічних тканинах розвиток запальних реакцій, які також уповільнюють репарацію

Останній композит найбільш близький до запропонованого нами й тому вибраний як прототип

В основу винаходу поставлено задачу розробки композиту для заповнення кісткових та кістково-хрящових дефектів який дозволяє заповнювати підхрящові дефекти, прискорювати проростання кісткової тканини між гранулами гідроксилапатиту завдяки відсутності у його складі твердуючих сполук За рахунок введення хондроїтин сульфату композит індує резорбцію кісткової тканини підвищує еластичні властивості хряща, зменшує деградацію матриксу, стимулює репаративний хондро- та остеогенез

Поставлена задача реалізується шляхом створення композиту для заповнення кісткових та кістково-хрящових дефектів, який має у своєму складі гідроксилапатит, згідно винаходу, гідроксилапатит насичений хондроїтин сульфатом та використаний у вигляді гранул розмірами від 100 мкм до 1/10 об'єму дефекту з пористістю 35-45%

Наявність у матеріалі вказаних позитивних якостей обумовлюється тим, що молекули хондроїтин сульфату, формуючи мікрооточення клітин входять до складу матриксу суглобового хряща Хондроїтин сульфат стимулює синтез хондроцитами протеогліканів та колагену II типу - основних компонентів матриксу Він сприяє зменшенню деградації матриксу за рахунок індування папуридази та зменшення рівня вільних радикалів

Вибір розмірів гранул пов'язаний з тим, що зменшення їх мінімального розміру приводить до щільного прилягання гранул, що створює перепони для проникнення клітин остеогенного характеру між гранулами та затримує біорезорбцію матеріалу При використанні великих за розмірами гранул між ними утворюються значні проміжки, що зумовлює уповільнене формування кістки між гранулами (тобто гранули з розміром від 100 мкм до 1/10 об'єму дефекту є оптимальними для формування кісткової тканини)

Композит було отримано зі стерилізованих при температурі 300-400°C протягом 30 хвилин гранул гідроксилапатиту, які витримували у хондроїтин сульфаті (препарат COLLYRE Lacrypos (Chondroline Sulfate) протягом 24 годин (при кімнатній температурі, постійно перемішуючи) Після видалення з розчину гранули гідроксилапатиту готові до застосування

Реакція хрящової та кісткової тканин на розроблений композитний матеріал та його перебу-

дова були вивчені у експериментальних дослідженнях на 26 щурах лінії Вістар

Під загальним тиопенталовим наркозом в умовах асептики стоматологічним бором (діаметр 1,3 мм) були виконані кістково-хрящові дефекти (глибиною 2 мм) у міжвиросткової зоні дистального відділу стегнової кістки які були заповнені розробленим композитом

Тварини були виведені з експерименту через 1 та 6 місяців шляхом передозування ефіру

Перебудову хрящової тканини у зоні дефекта досліджували гістологічними методами, для чого фрагменти дистальних відділів стегнової кістки були оброблені за стандартною гістологічною методикою Одержані зрізи тканин фарбували гематоксилином та еозином, та по ван Гізону

Результати експерименту показали, що розроблений композитний матеріал характеризується високим ступенем біодеградації та активно заміщується новоутвореною хрящовою тканиною Так, через 1 місяць у крайових частинах дефекту гранули гідроксилапатиту були оточені новоутвореними кістковими трабекулами Лише у центральних частинах дефекту відмічена фіброретикулярна тканина На поверхні гранул керамки у хрящовій рані розташовувалася колагенова сполучна тканина з великою щільністю клітин Визначалися також осередки волокнистого хряща Через 6 місяців у зоні дефекта відмічено зменшення території, яку займав керамчний композит (практично - в півтора рази) Фрагменти нерозсмоктаних гранул композиту були оточені новоутвореною пластинчастою хрящовою тканиною У зоні дефекту суглобового хряща на поверхні гранул керамки формувалася палінова хрящова тканина з осередками волокнистого хряща Проте характерної для суглобового хряща позиційної специфічності розташування клітин не було Кісткова тканина на відстані від дефекту мала характерну для норми організацію У суглобовому хрящі поблизу дефекту визначалися незначні дистрофічні зміни

Проведені експериментальні дослідження дозволили зробити висновок, що запропонований композит виготовлений на основі гідроксилапатиту та хондроїтин сульфату характеризується високою біологічною сумісністю, стимулює остео- та хондрорепарацію, позитивно впливає на стан оточуючих дефект кісткової та хрящової тканин

Матеріал може бути застосований для пластики кісткових та кістково-хрящових дефектів

Джерела інформації

- 1 Заявка Японії № 3-59703, А61С 27/00, 1993
- 2 Патент Франції № 2684003, А61С 27/00, 1994
- 3 Патент України № 21666 А, А61С 8/00, 1998

Тираж 50 екз

Відкрите акціонерне товариство «Патент»  
Україна 88000, м Ужгород, вул Гагаріна, 101  
(03122) 3 - 72 - 89 (03122) 2 - 57 - 03