

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **032935**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

- (45) Дата публикации и выдачи патента
2019.08.30
- (21) Номер заявки
201700412
- (22) Дата подачи заявки
2016.04.11
- (51) Int. Cl. *A61L 27/16* (2006.01)
A61L 27/50 (2006.01)
A61L 27/54 (2006.01)
C08L 23/06 (2006.01)
C08K 5/00 (2006.01)

(54) **СОСТАВ ДЛЯ СТАБИЛИЗАЦИИ ПОЛИЭТИЛЕНА, ПОЛИЭТИЛЕН, СПОСОБ ЕГО ПРИГОТОВЛЕНИЯ, ПОЛИЭТИЛЕНОВЫЕ ИМПЛАНТАТЫ**

- (31) **PV2015-267**
- (32) **2015.04.21**
- (33) **CZ**
- (43) **2018.03.30**
- (86) **PCT/CZ2016/050010**
- (87) **WO 2016/169536 2016.10.27**
- (71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**УСТАВ МАКРОМОЛЕКУЛЯРНИ
ЧЕМИЕ АВ ЦР, В.В.И. (CZ)**
- (72) Изобретатель:
**Крулис Зденек, Слоуф Мирослав,
Бенес Хайнек, Коварова Яна,
Михалкова Данусе, Неворалова
Мартина (CZ)**
- (74) Представитель:
Гершанова Н.О. (RU)
- (56) CN-A-104288162
WO-A2-2010129514
WO-A1-2007019874
US-A1-2006223905

-
- (57) Изобретение предусматривает состав для стабилизации полиэтилена, состоящий из первого компонента, выбираемого из группы, содержащей токоферолы, токотриенолы и их смеси, и второго компонента, в качестве которого используют антибиотик из группы тетрациклинов. Кроме того, изобретение предусматривает полиэтилен, содержащий указанную смесь, предпочтительно в количестве не менее 200 ppm, способы его производства, а также имплантаты для применения в медицине или ветеринарии, содержащие названный стабилизированный полиэтилен.

B1

032935

032935
B1

Область техники

Изобретение относится к стабилизирующему составу, а также к полиэтилену, стабилизированному таким составом для повышения его устойчивости к действию окислительной деструкции, где указанный полиэтилен используется для производства имплантатов, применяемых в медицине и ветеринарии.

Уровень техники

Для специального применения полиэтилена (особенно сверхвысокомолекулярного полиэтилена (СВМПЭ)) в протезировании суставов требуется, чтобы этот материал хорошо переносился организмом, был стойким к действию физиологических жидкостей и сохранял необходимые физические и механические свойства на всем протяжении предполагаемого срока службы такого протеза. Практика показала, что в некоторых условиях применения требуется, чтобы материал СВМПЭ был сшит посредством высокоэнергетического облучения для достижения оптимального сочетания свойств названного материала, в частности для повышения его износостойкости. Одним из основных факторов, влияющих на долгосрочную полезность модифицированных таким образом материалов, является срок службы протеза в заданных условиях, в частности устойчивость к окислительной деструкции. Долгосрочная окислительная устойчивость СВМПЭ является одним из основных обязательных условий для достижения желаемого срока службы протезов суставов. Окисление приводит к затвердению полиэтилена и повышению его хрупкости на глубину от нескольких десятых долей миллиметра до 1 мм. Несмотря на то что старение протезов суставов из СВМПЭ подвергалось всестороннему исследованию, точный механизм окисления СВМПЭ в организме человека до конца не изучен. Окисление СВМПЭ - это сложная последовательность каскадных реакций, протекание которых точно не выяснено. Происходящие в клетках ферментативные окислительно-восстановительные реакции (вызываемые действием гидрогеназы и оксидазы) приводят к образованию значительных количеств свободных радикалов различной устойчивости. Присутствие молекулы полиэтилена в непосредственной близости от клетки приводит к вмешательству в эти реакции, например к активации переноса водорода от третичного атома углерода в цепи, в результате чего через механизм действия радикалов происходит окислительно-восстановительная деструкция полиэтилена.

Были разработаны и имеются в продаже эффективные стабилизаторы полиолефинов. Однако они непригодны для применения в медицине, например в протезировании суставов, в силу их несоответствия гигиеническим и токсикологическим критериям. В связи с этим предпринимались поиски альтернативных решений. Doležel и Adamírová (CZ 221 404, 1982) первыми описали повышение окислительной устойчивости полиэтилена посредством включения токоферолов (витамина Е). Наряду с витамином Е, предусматривалось применение в качестве антиоксидантов полиэтилена дополнительных биологически приемлемых веществ. Nahn описал противоокислительное действие, оказываемое на СВМПЭ каротиноидами, в частности бета-каротином (US 5827904). В последующем были описаны несколько процессов, улучшающих износостойкость СВМПЭ, основанных на сочетании добавления витамина Е и радиационного сшивания. В некоторых документах раскрываются подмешивание витамина Е к измельченному СВМПЭ, его последующая обработка и радиационное сшивание (US 6277390, US 6448315), в то время как в других документах описывается диффузия витамина Е непосредственно в изделия, изготовленные из СВМПЭ, как правило, при повышенной температуре (WO 2004/064618, WO 2005/5110276, CA 256129). Недостатком первого метода является более низкая плотность сшивания СВМПЭ по сравнению с нестабилизированным материалом. Второй метод, основанный на диффузии, не обеспечивает определенности в том, что касается концентрации включаемого в состав антиоксиданта. Улучшение показателей полезности СВМПЭ для применения в медицине, призванное устранить указанные недостатки, основано на стабилизации материала посредством сочетания отдельных флавоноидов с отдельными аминокислотами перед радиационным сшиванием названного материала (US 8586667).

Целью настоящего изобретения является создание полиэтилена, в частности СВМПЭ, стабилизированного биологически приемлемыми веществами.

В растворе, предусматриваемом настоящим изобретением, используются вещества, которые даже применяются в качестве лекарственных средств или пищевых добавок.

Описание изобретения

В основе изобретения лежит тот удивительный факт, что сочетание токоферолов и/или токотриенолов (с возможным добавлением тетраэтилтиурамдисульфида) с антибиотиком группы тетрациклинов оказывает значительный синергетический антиокислительный, т.е. стабилизирующий, эффект в отношении полиэтилена. Кроме того, было обнаружено, что стабилизирующая система на основе такой синергетической смеси не приводит к существенному уменьшению сшивающего действия облучения гамма-частицами или ускоренными электронами. Наиболее значительный синергетический эффект был обнаружен для смеси альфа-токоферола и тетрациклина. Кроме того, было обнаружено, что синергетическое антиокислительное действие сочетания токоферолов и/или токотриенолов с антибиотиком группы тетрациклинов дополнительно усиливается в присутствии тетраэтилтиурамдисульфида. Только токоферол и/или токотриенол с тетраэтилтиурамдисульфидом или только тетрациклин с тетраэтилтиурамдисульфидом не дают такого синергетического эффекта.

Таким образом, предметом настоящего изобретения является состав для стабилизации полиэтилена, где названный состав состоит из первого компонента, выбираемого из группы, состоящей из токоферо-

лов, токотриенолов и их смесей, и второго компонента, в качестве которого применяют по меньшей мере один антибиотик типа тетрациклина.

В одном из предпочтительных вариантов осуществления первый компонент дополнительно содержит тетраэтилтиурамдисульфид в массовом отношении 1:3 относительно суммарной массы токоферолов и/или токотриенолов.

В другом предпочтительном варианте осуществления второй компонент выбирают из группы, в состав которой входят тетрациклин, окситетрациклин и хлортетрациклин.

В предпочтительном случае массовое соотношение между первым и вторым компонентами находится в пределах от 1:5 до 5:1.

Стабилизирующая система на основе токоферолов и/или токотриенолов и антибиотика группы тетрациклинов делает возможным приготовление полиэтилена, сшитого ионизирующим излучением, где названный полиэтилен обладает повышенной упругостью и износостойкостью, а также повышенной устойчивостью к окислительной деструкции. Материалы, обладающие всеми указанными качествами, в особенности пригодны для производства скользящих деталей полных протезов суставов.

Было обнаружено, что сшивающее действие ионизирующего излучения на полиэтилен, стабилизированный сочетанием токоферолов и/или токотриенолов и антибиотика группы тетрациклинов, сильнее выражено в присутствии стерически затрудненных аминов на основе производных 2,2,6,6-тетраметилпиперидина, имеющих молярную массу не меньше 480 и не больше 4100 г/моль, где окислительная устойчивость сшитого облучением материала равна или выше соответствующего показателя полиэтилена, стабилизированного только сочетанием токоферолов и/или токотриенолов и антибиотика группы тетрациклинов.

Так, в другом предпочтительном варианте осуществления состав для стабилизации дополнительно содержит от 20 до 80 мас.% светостабилизатора на основе стерически затрудненного амина (HALS) относительно общей массы состава. В качестве HALS обычно используют стерически затрудненные полимерные или олигомерные амины, содержащие тетраметилпиперидиновые группы и/или amino- и/или C₁-C₁₀-алкиламино-замещенные 1,3,5-триазиновые группы, где полимерный или олигомерный амин имеет молярную массу от 480 до 4500 г/моль. HALS хорошо известны специалистам в соответствующей области.

Изобретение также включает использование названных составов для стабилизации полиэтилена.

Предметом настоящего изобретения также является полиэтилен, имеющий средневесовую молярную массу от 5×10^5 до 6×10^6 г/моль, содержащий стабилизирующий состав по настоящему изобретению. В предпочтительном случае полиэтилен содержит по меньшей мере 200 ppm (по массе) стабилизирующего состава по настоящему изобретению.

В одном из предпочтительных вариантов осуществления в качестве полиэтилена используют сверхвысокомолекулярный полиэтилен (СВМПЭ).

Кроме того, предметом настоящего изобретения является способ приготовления стабилизированного полиэтилена, имеющего средневесовую молярную массу менее $1 \cdot 10^6$ г/моль, в котором компоненты состава включаются в полиэтилен посредством смешивания в расплаве.

Кроме того, предметом настоящего изобретения является способ приготовления стабилизированного полиэтилена, имеющего средневесовую молярную массу $1 \cdot 10^6$ г/моль или выше, который не может обрабатываться с использованием технологий, подходящих для пластмасс. В этом случае компоненты состава смешивают с измельченным полиэтиленом с образованием сухой смеси, которая затем подвергается процессу штамповки или внедрения, т.е. посредством экструзии из поршневого экструзионного устройства при температуре выше температуры плавления кристаллической фазы используемого полиэтилена.

Предметом настоящего изобретения также является способ приготовления стабилизированного сшитого облучением полиэтилена, при котором на первом этапе компоненты стабилизирующего состава включаются в полиэтилен описанными выше способами, а в последующем полиэтилен сшивается под действием ионизирующего излучения в инертной атмосфере с дозой облучения от 50 до 200 кГр. Радиационное сшивание полиэтилена и стабилизаторов в предпочтительном случае выполняют с применением облучения γ -частицами при мощности дозы облучения от 0,7 до 10 кГр/ч или с применением облучения ускоренными электронами с мощностью дозы облучения от 1 до 10 МГр/ч.

Преимуществом стабилизирующего состава по настоящему изобретению является то, что основные компоненты, т.е. антибиотики группы тетрациклинов и токоферолы и/или токотриенолы, являются широко известными лекарственными средствами или важными компонентами питания человека (витамин Е представляет собой смесь токоферолов и токотриенолов), а их применение в качестве стабилизаторов полиэтилена, полезного для производства имплантатов, минимизирует риск нежелательного побочного эффекта для организма человека или животного. Транспорт антибиотика от материала имплантата к окружающим тканям или в интерстициальную жидкость практически невозможен в связи с выраженными гидрофобными свойствами полиэтилена.

Примеры осуществления изобретения

Пример 1.

Полиэтилен высокой плотности, имеющий среднюю молекулярную массу $M_w=900000$ г/моль, и стабилизатор смешивали в расплаве в лабораторном смесителе при температуре 190°C и скорости вращения 60 об/мин с образованием смесей, содержащих 1500 ppm стабилизатора. Для сравнения стабилизирующего действия, полиэтилен стабилизировали α -токоферолом (смесь А), сочетанием α -токоферола с тетрациклином в массовом соотношении 2:1 (смесь В), сочетанием α -токоферола с тетрациклином в массовом соотношении 1:1 (смесь С) и сочетанием α -токоферола с тетрациклином в массовом соотношении 1:2 (смесь D). Устойчивость материалов к температурному окислению определяли при установлении температуры окислительной реакции по данным калориметрических измерений (методом дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC)). Результаты измерений приведены в табл. 1.

Пример 2.

Полиэтилен высокой плотности, имеющий среднюю молекулярную массу $M_w=900000$ г/моль, и стабилизатор смешивали в расплаве в лабораторном смесителе при температуре 190°C и скорости вращения 60 об/мин с образованием смесей, содержащих 1500 ppm стабилизатора. Полиэтилен стабилизировали сочетанием витамина Е с тетрациклином в массовом соотношении 1:1 (смесь Е) и 1:2 (смесь F). Устойчивость материалов к температурному окислению определяли при установлении температуры окислительной реакции по данным калориметрических измерений таким же методом, который применялся в примере 1. Результаты измерений приведены в табл. 1.

Пример 3.

Полиэтилен высокой плотности, имеющий среднюю молекулярную массу $M_w=900000$ г/моль, и стабилизатор смешивали в расплаве в лабораторном смесителе при температуре 190°C и скорости вращения 60 об/мин с образованием смесей, содержащих 1500 ppm стабилизатора, где названный стабилизатор представлял собой состав, состоящий из витамина Е, тетрациклина и тетраэтилтиурамдисульфида в массовом соотношении 1:1:1 (смесь G). Устойчивость материалов к температурному окислению определяли при установлении температуры окислительной реакции по данным калориметрических измерений таким же методом, который применялся в примере 1. Результаты измерений приведены в табл. 1.

Пример 4.

Измельченный сверхвысокомолекулярный полиэтилен, имеющий среднюю молекулярную массу $M_w=3000000$ г/моль, и стабилизатор смешивали с образованием сухих смесей, содержащих 1500 ppm стабилизатора. Для сравнения стабилизирующего действия, полиэтилен стабилизировали α -токоферолом (смесь H), сочетанием α -токоферола с тетрациклином в массовом соотношении 2:1 (смесь I), сочетанием α -токоферола с тетрациклином в массовом соотношении 1:1 (смесь K) и сочетанием α -токоферола с тетрациклином в массовом соотношении 1:2 (смесь L). Приготовленные таким способом сухие смеси обрабатывали прессованием при температуре 190°C в плиты толщиной 4 мм. Устойчивость материалов к температурному окислению определяли при установлении температуры окислительной реакции по данным калориметрических измерений (методом дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC)). Результаты измерений приведены в табл. 2.

Пример 5.

Измельченный сверхвысокомолекулярный полиэтилен, имеющий среднюю молекулярную массу $M_w=3000000$ г/моль, и стабилизатор смешивали с образованием сухих смесей, содержащих 1500 ppm стабилизатора. Для сравнения стабилизирующего действия, полиэтилен стабилизировали α -токоферолом (смесь M), сочетанием α -токоферола с тетрациклином в массовом соотношении 1:1 (смесь N) и сочетанием α -токоферола с тетрациклином в массовом соотношении 1:2 (смесь O). Приготовленные таким способом сухие смеси обрабатывали прессованием при температуре 190°C в плиты толщиной 4 мм. Пластины облучали γ -излучением из источника ^{60}Co в атмосфере азота с применением дозы облучения 104 кГр при мощности дозы излучения 1,05 кГр/ч. После облучения пластины переплавляли в пресс-форме в атмосфере азота при температуре 150°C в течение 10 мин. Устойчивость материалов к температурному окислению определяли при установлении температуры окислительной реакции по данным калориметрических измерений (методом дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC)). Результаты измерений приведены в табл. 2.

Пример 6.

Измельченный сверхвысокомолекулярный полиэтилен, имеющий среднюю молекулярную массу $M_w=3000000$ г/моль, и стабилизатор смешивали с образованием сухих смесей, содержащих 1500 ppm стабилизатора. Для сравнения стабилизирующего действия, полиэтилен стабилизировали α -токоферолом (смесь M), сочетанием α -токоферола с тетрациклином в массовом соотношении 1:1 (смесь N) и сочетанием α -токоферола с тетрациклином в массовом соотношении 1:2 (смесь O). Приготовленные таким способом сухие смеси обрабатывали прессованием при температуре 190°C в плиты толщиной 4 мм. Пластины облучали ускоренными электронами, с применением дозы облучения 100 кГр при мощности дозы излучения 1,0 кГр/ч. После облучения пластины переплавляли в атмосфере азота при температуре 150°C в течение 10 мин. Устойчивость материалов к температурному окислению определяли при установлении

температуры окислительной реакции по данным калориметрических измерений (методом дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC)). Результаты измерений приведены в табл. 3.

Пример 7.

Измельченный сверхвысокомолекулярный полиэтилен, имеющий среднюю молекулярную массу $M_w=3000000$ г/моль, и стабилизатор смешивали с образованием сухих смесей, содержащих 1500 ppm стабилизатора, состоящего из α -токоферола с тетрациклином и светостабилизатора (HALS) на основе производного тетраметилпиперидина в массовом соотношении 1:1:1. Смесь S содержит производный от олигомерного пиперидина поли[[6-[(1,1,3,3-тетраметилбутил)амино]-1,3,5-триазин-2,4-диил][(2,2,6,6-тетраметил-4-пиперидинил)имино]-1,6-гександиил [(2,2,6,6-тетраметил-4-пиперидинил)имино]], имеющий молярную массу 2600 г/моль, промышленно выпускаемый под торговым наименованием Chimassorb 944, смесь T содержит производный от пиперидина 1,3,5-триазин-2,4,6-триамин, N,N''-1,2-этандиол-бис-[N-[3--[[4,6-бис-[бутил(1,2,2,6,6-пентаметил-4-пиперидинил)амино]-1,3,5-триазин-2-ил]амино]пропил]-N',N''-дибутил-N',N''-бис-(1,2,2,6,6-пентаметил-4-пиперидинил)], промышленно выпускаемый под торговым наименованием Chimassorb 119, смесь U содержит производный от олигомерного пиперидина на основе продукта реакции полимеризации 2,4,6-трихлор-1,3,5-триазина со смесью N-бутил-1-бутанамина и N-бутил-2,2,6,6-тетраметил-4-пиперидамина, имеющий среднюю молекулярную массу $M_w=4050$ г/моль, промышленно выпускаемый под торговым наименованием Tinuvin NOR 371. Приготовленные таким способом сухие смеси обрабатывали прессованием при температуре 190°C в плиты толщиной 4 мм. Пластины облучали ускоренными электронами с применением дозы облучения 100 кГр при мощности дозы излучения 1,0 кГр/ч. После облучения пластины переплавляли в атмосфере азота при температуре 150°C в течение 10 мин. Устойчивость материалов к температурному окислению определяли при установлении температуры окислительной реакции по данным калориметрических измерений (методом дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC)). Результаты измерений приведены в табл. 3.

Таблица 1

Температура наступления окисления (T_{onset}) для сверхвысокомолекулярного полиэтилена, нестабилизированного и стабилизированного в соответствии с примерами 1-3

Компоненты стабилизатора; ppm	Смесь/Пример							
	Нестаб или зированный ПЭ	A/1	B/1	C/1	D/1	E/2	F/2	G/3
α -токоферол	-	1500	1000	750	500	-	-	-
Витамин E	-	-	-	-	-	750	500	500
Тетрациклин	-	-	500	750	1000	750	1000	500
Тетразил-тиурамдисульфид	-	-	-	-	-	-	-	500
T_{onset} ; °C	204	257	270	271	273	270	271	274

Таблица 2

Температура наступления окисления (T_{onset}) для сверхвысокомолекулярного полиэтилена, модифицированного γ -облучением, нестабилизированного и стабилизированного в соответствии с примерами 4 и 5

Компоненты стабилизатора; ppm	Смесь/Пример								
	Нестабил лизирова нный СВМПЭ	H/4	I/4	K/4	L/4	Нестабил изированн ый СВМПЭ	M/5	N/5	O/5
α -токоферол	-	1500	1000	750	500	-	1500	750	500
Тетрациклин	-	-	500	750	1000	-	-	750	1000
Доза облучения γ -частицами, кГр	-	-	-	-	-	104	104	104	104
T_{onset} ; °C	211	264	276	275	278	198	205	215	217

Таблица 3

Температура наступления окисления (T_{onset}) для сверхвысокомолекулярного полиэтилена, модифицированного облучением ускоренными электронами, нестабилизированного и стабилизированного в соответствии с примерами 6 и 7

Компоненты стабилизатора; ppm	Смесь/Пример							
	Нестабил изированный СВМПЭ	P/6	Q/6	R/6	S/7	T/7	U/7	
α -токоферол	-	1500	750	500	500	500	500	
Тетрациклин	-	-	750	1000	500	500	500	
Chimassorb 944	-	-	-	-	500	-	-	
Chimassorb 119	-	-	-	-	-	500	-	
Tinuvin NOR 371	-	-	-	-	-	-	500	
T_{onset} ; °C	199	204	215	216	226	225	225	

Промышленная применимость

Стабилизатор (состав для стабилизации) по настоящему изобретению особенно полезен для стабилизации полиэтилена для применения в медицине, а полиэтилен, стабилизированный в соответствии с изобретением, особенно подходит для производства имплантатов, применяемых в медицине и ветеринарии.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Состав для стабилизации полиэтилена, характеризующийся тем, что состоит из первого компонента, выбранного из группы, состоящей из токоферолов, токоτριенолов и их смесей, и второго компонента, представляющего собой по меньшей мере один антибиотик группы тетрациклина, отличающийся тем, что массовое соотношение между первым и вторым компонентами находится в пределах от 1:5 до 5:1, при этом первый компонент дополнительно содержит тетраэтилтиурамдисульфид в массовом отношении от 1:3 до 1:1 относительно суммарной массы токоферолов и токоτριенолов.

2. Состав для стабилизации полиэтилена по п.1, отличающийся тем, что второй компонент выбран из группы, содержащей тетрациклин, окситетрациклин и хлортетрациклин.

3. Состав для стабилизации полиэтилена по п.1 или 2, отличающийся тем, что дополнительно содержит от 20 до 80 мас.% светостабилизатора на основе стерически затрудненного амина.

4. Применение состава для стабилизации полиэтилена по любому из пп.1-3 для стабилизации полиэтилена, имеющего среднюю молярную массу от $5 \cdot 10^5$ до $6 \cdot 10^6$ г/моль.

5. Композиция стабилизированного полиэтилена, содержащая полиэтилен, имеющий среднюю молярную массу от $5 \cdot 10^5$ до $6 \cdot 10^6$ г/моль, и состав для стабилизации полиэтилена по любому из пп.1-3.

6. Композиция стабилизированного полиэтилена по п.5, отличающаяся тем, что содержит состав

для стабилизации полиэтилена по любому из пп.1-3 в количестве не менее 200 ppm.

7. Способ приготовления композиции стабилизированного полиэтилена по любому из пп.5, 6, содержащего полиэтилен, имеющий среднюю молярную массу ниже $1 \cdot 10^6$ г/моль, отличающийся тем, что компоненты состава для стабилизации включают в полиэтилен смешиванием в расплаве.

8. Способ приготовления композиции стабилизированного полиэтилена по любому из пп.5, 6, содержащего полиэтилен, имеющий среднюю молярную массу $1 \cdot 10^6$ г/моль или выше, отличающийся тем, что компоненты состава для стабилизации смешивают с измельченным полиэтиленом с образованием сухой смеси, которую затем подвергают процессу штамповки или внедрения.

9. Способ по п.7 или 8, отличающийся тем, что композицию стабилизированного полиэтилена по любому из пп.5, 6 дополнительно сшивают под действием ионизирующего излучения в инертной атмосфере с дозой облучения от 50 до 200 кГр.

10. Способ по п.9, отличающийся тем, что радиационное сшивание композиции стабилизированного полиэтилена по любому из пп.5, 6 выполняют с применением облучения γ -частицами при мощности дозы облучения от 0,7 до 10 кГр/ч или с применением облучения ускоренными электронами с мощностью дозы облучения от 1 до 10 МГр/ч.

