

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

307 219

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.:

C08L 89/06 (2006.01)
C08K 3/32 (2006.01)
C08J 3/12 (2006.01)
C08J 3/20 (2006.01)
C08J 3/24 (2006.01)
C08J 3/28 (2006.01)
A61L 27/46 (2006.01)

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2015-712**
(22) Přihlášeno: **09.10.2015**
(40) Zveřejněno: **31.05.2017**
(Věstník č. 22/2017)
(47) Uděleno: **21.02.2018**
(24) Oznámení o udělení ve věstníku: **04.04.2018**
(Věstník č. 14/2018)

(56) Relevantní dokumenty:

Materials Science & Engineering, C; Islam, Minhajul Md. et al.: "Preparation of gelatin based porous biocomposite for bone tissue engineering and evaluation of gamma irradiation effect on its properties"; DOI:10.1016/j.msec.2015.01.066, on-line 20.01.2015; Materials Science & Engineering, C; Zhou, Ying et al.: "Radiation synthesis of gelatin/CM-chitosan/ β -tricalcium phosphate composite scaffold for bone tissue engineering"; DOI: 10.1016/j.msec.2012.02.029; on-line 10.02.2012; Prog Biomater (2014) 3:21; Md. Minhajul Islam et al.: "Physico-chemical characteristics of gamma-irradiated gelatin"; DOI 10.1007/s40204-014-0021-z; Published online: 7 March 2014. DE 102005052370 A1; EP 0270254 A2.

(73) Majitel patentu:

Ústav struktury a mechaniky hornin AVČR, v.v.i.,
Praha 8 Libeň, CZ

(72) Původce:

Ing. Daniela Marx, Ph.D., Praha 8, CZ
Ing. Pavel Krist, Ph.D., Husinec - Řež, CZ
Ing. David Chvátil, Praha 8, CZ
Ing. Karel Balík, CSc., Praha 5, CZ
Ing. Zdeněk Čejka, Kladno, CZ

(74) Zástupce:

Ing. Václav Herman, Hlavní 43, 252 43 Průhonice

(54) Název vynálezu:

**Biomateriál na bázi želatiny pro výrobu
kostních náhrad a výplní a způsob jeho
přípravy**

(57) Anotace:

Řešení se týká biomateriálu na aminokyselinové bázi pro výrobu kostních náhrad a výplní, který obsahuje želatinu, která je radiačně zesíťovaná s výhodou ve směsi s až 40 % hmotností plniva, vztaženo na celkovou hmotnost výsledného biomateriálu, jímž je kalciumfosfátové plnivo o velikosti částic 10 až 1000 nm. Způsob přípravy tohoto biomateriálu na bázi želatiny spočívá v zesíťování želatiny, smísené s výhodou s kalciumfosfátovým plnivem, ozáření svazkem elektronů v dávkách 80 až 200 kGy při dávkových příkonech v rozmezí od 50 do 230 Gy.s⁻¹, během něhož se ozařovaný materiál chladí.

CZ 307219 B6

Biomateriál na bázi želatiny pro výrobu kostních náhrad a výplní a způsob jeho přípravyOblast techniky

5

Vynález se týká biomateriálu na bázi želatiny pro výrobu kostních náhrad a výplní a způsobu jeho přípravy zesílením pro dosažení požadovaných aplikačních vlastností.

10 Dosavadní stav techniky

V kostní protetice se používá nepřeherné množství materiálů, ale své místo zaujímají také biologické materiály na bázi aminokyselin, jako je želatina. Je to materiál bioaktivní, biodegradabilní a netoxický, získaný hydrolyzou kolagenu. Želatina je hydrokoloid a ve vodném prostředí se zásadně mění její aplikační vlastnosti. Je tedy nutné ji vůči nasákání vody zafixovat zesíťováním struktury. Síťování je proces, během kterého se méně stabilní vazby ochotné v systému reagovat s molekulou vody nahradí stabilní vazbou, např. násobnou. Existují tři základní principy, kterými lze docílit zesíťování želatiny. Jedná se o tepelné, chemické a radiační zesíťování.

20

Tepelné síťování je méně využívaná metoda síťování, jejíž hlavní nevýhodou je to, že teplo, potažmo energie, které se do systému přidává, rozštěpí nejen jednoduché ale také násobné vazby. Odhadnout tedy hranici síťování resp. degradace je velmi složité. Proto se této metody využívá spíše okrajově, doplňkově. Metoda je dosti neefektivní, protože jedinou proměnnou, která proces ovlivňuje, je teplota. Ta je sama o sobě z důvodu diferenciací vazeb nedostačující. Jedinou možností, jak tuto metodu efektivně uplatnit pro materiály na bázi aminokyselin, je kombinovat ji s vyšším tlakem, což však v konečném důsledku, dle empirických zkušeností, vede metodu síťování spíše k degradaci materiálu. Tepelné síťování je zároveň průvodním jevem jak chemického, tak radiačního síťování, protože štěpením vazeb se uvolňuje teplo. Proto je nutné posoudit vliv tepla, což může být velice složité.

30

Chemické síťování se provádí především pomocí glutaraldehydu a ketonů, ale v poslední době přibývají studie zaměřené na síťování pomocí slabých biogenních kyselin či cukrů. Nejčastěji používanými reagenty způsobujícími zesíťování želatiny jsou v dnešní době zejména glutaraldehyd, dextran dialdehyd a genipin. Vždy jde o proces, kdy do relativně stabilního systému vstupuje další reagent, která sice rozběhne reakci a rozdělí jednoduché vazby ve prospěch násobných, nicméně samotný proces je velice těžko kontrolovatelný. Řízení reakčního procesu biologických materiálů je složité zejména proto, že vstupní materiál nebude nikdy z principu jeho výroby, stárnutí atd. stejný. Je také velice těžké chemickou reakci, která je stále v běhu, zastavit resp. odhadnout chvíli, kdy ji zastavit. Dalším úskalím této metody síťování je odstranění přidaných reagentů z konečného materiálu. V případě biogenních kyselin je koncentrace, která v materiálu na konci procesu zůstane, většinou zanedbatelná a nemusí mít na další chování materiálu v těle vliv. Na druhou stranu je pořád reaktivní a může i nadále ovlivňovat chování materiálu.

45

Radiační síťování má ze všech tří uvedených způsobů stabilizace struktury vůči nasákání vody nejméně negativních vlivů. Urychlené částice, které do systému vstupují, předávají svoji energii, a to mimo jiné v pozicích, kde by jinak došlo k přemostění vodíkovými můstky. Nezanedbávají tedy ve struktuře žádnou cizí funkční skupinu, předávají pouze svoji energii, a to v místech, kde by původní vazebné tendence nedostačovaly k vytvoření násobné vazby. Tím dochází ke stabilizaci systému. Nejčastěji je popisováno jeho použití při síťování polyetylénu a jeho kopolymerů, polypropylénu, polyvinylchloridu, fluorovaných termoplastů, polyamidů a jiných termoplastů.

50

Tyto materiály mají převážně průmyslové využití a ionizující záření (IZ) není pro jejich použití většinou nezbytné, zlepšuje pouze jejich aplikační vlastnosti. Naopak u elastomerů, jako je

55

kaučuk, silikonový kaučuk, fluoroelastomery, polyizopren, polybutadien aj., je jejich síťování resp. vulkanizace pro průmyslové aplikace nezbytné. U želatiny se tento způsob síťování nepovažoval za vhodný a doposud se nepoužívá.

- 5 Úkolem vynálezu je tak nedostatky dosud známých materiálů pro výrobu kostních náhrad a výplní a způsobů jejich přípravy odstranit a navrhnout takový biomateriál na bázi želatiny a takový způsob jeho přípravy, který by poskytoval kompozit stabilní vůči nasákání vody a vykazoval podstatně lepší aplikační vlastnosti.

10

Podstata vynálezu

- Výše uvedené nedostatky odstraňuje a vytčený úkol řeší biomateriál na aminokyselinové bázi pro výrobu kostních náhrad a výplní, který obsahuje zesíťovanou želatinu, podle vynálezu, jehož
15 podstata spočívá v tom, že želatina je adovaná 0 až 40 % hmotn. kalciumfosfátového plniva o velikosti částic 10 až 1000 nm, vztaženo na celkovou hmotnost biomateriálu, který je zesíťený monoenergetickým svazkem urychlených elektronů.

- Podle vynálezu je výhodné, je-li želatina vybraná ze skupiny zahrnující vepřovou, hovězí, kuřecí
20 nebo rybí želatinu typu A i B.

Výhodný je takový biomateriál, jehož kalciumfosfátové plnivo je látka vybraná ze skupiny zahrnující hydroxyapatit, bioapatit nebo např. trikalciumfosfát.

- 25 Biomateriál podle vynálezu je s výhodou radiačně zesíťený dávkou 80 až 200 kGy při dávkovém příkonu 50 až 230 Gy.s⁻¹ a energii svazku elektronů do 10 MeV.

- Podstata způsobu výroby biomateriálu pro přípravu kostních náhrad a výplní na aminokyselinové bázi spočívá podle vynálezu v tom, že se želatina smísí zasucha a/nebo s přidavkem H₂O s 0 až
30 40 % hmotn. kalciumfosfátového plniva o velikosti částic 10 až 1000 nm, vztaženo na celkové množství biomateriálu, materiál se upraví lyofilizací a/nebo lisováním, načež se pro změnu aplikačních vlastností zesíťuje dávkou 80 až 200 kGy při dávkovém příkonu 50 až 230 Gy.s⁻¹, přičemž se síťovaný materiál chladí.

- 35 Lisování směsi želatiny a plniva s vodou se s výhodou provádí při teplotě více než 40 °C a tlaku více než 10 MPa po dobu 15 minut.

S výhodou se želatina vybere ze skupiny zahrnující vepřovou, hovězí, kuřecí a/nebo rybí želatinu typu A i B.

40

Kalciumfosfátové plnivo se vybere ze skupiny zahrnující hydroxyapatit, bioapatit, trikalciumfosfát nebo jejich směsi.

Výhodné je použití deionizované, destilované nebo demineralizované vody.

45

Při přípravě materiálu podle vynálezu je energie svazku urychlených elektronů nižší než 10 MeV, kdy v daném materiálu nedochází k jaderným reakcím. Takto upravený kompozit je stabilní vůči nasákání vody a podstatně se zlepšuje jeho aplikační vlastnosti.

- 50 Prakticky se proces podle vynálezu realizuje tak, že se nejprve zasucha smísí želatina s kalciumfosfátovým plnivem a poté se ke směsi přidá voda, která směs spojí. Mokrý směs se pak mísí, dokud nejsou částice plniva rovnoměrně dispergovány. Vzniklá směs se dále upravuje lisováním, sušením či lyofilizací. Připravený základní materiál se následně ozáří v závislosti na vlhkosti a velikosti vzorku vhodnou dávkou elektronového záření. Takto upravený materiál se ve
55 vodném prostředí nerozpouští.

Příklady uskutečnění vynálezu

- 5 Vynález bude dále podrobněji vysvětlen za pomoci příkladů konkrétních provedení.

Příklad 1

10 Suchá směs 90 % hmotnosti želatiny a 10 % hmotnosti nanohydroxyapatitu $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3(\text{OH})$ o velikosti částic 50 až 150 nm je nejprve homogenizována suchou cestou v homogenizátoru D 118 basic po dobu 2 hodin, poté je přidána demineralizovaná voda, jejíž objem lze vzhledem k následné lyofilizaci zvýšit a lze tak použít homogenizátor, a směs se opět míchá 30 minut při zachování otáček $2000 \text{ l} \cdot \text{min}^{-1}$. Směs je následně odlita do forem a sušena při pokojové teplotě, dokud tekutá směs nepřejde do formy/stadia gelu. Tímto způsobem je možné ovlivnit zejména strukturu (porezitu) připravovaného kompozitu. Takto předpřipravený materiál je následně lyofilizován při teplotě $-107 \text{ }^\circ\text{C}$ a tlaku 1 Pa do momentu nulového hmotnostního úbytku, cca 72 hodin. Poté je materiál ozářen dávkou 115 kGy monoenergetickým svazkem elektronů (cyklický urychlovač Microtron MT25).

20

Příklad 2

25 Suchá směs 85 % hmotnosti želatiny a 15 % hmotnosti nanohydroxyapatitu o velikosti částic 50 až 150 nm je homogenizována suchou cestou v míchadle HAAKE, Thermo Electron Corporation, USA po dobu 6 hodin, poté je přidána demineralizovaná voda a opět je mícháno 30 minut při zachování otáček $60 \text{ l} \cdot \text{min}^{-1}$. Vniklá směs je následně lisována při teplotě $45 \text{ }^\circ\text{C}$ a tlaku 12 MPa po dobu 15 minut. Takto připravený kompozit je poté ozářen dávkou 130 kGy pomocí svazku urychlených elektronů.

30

Ačkoli se uvedené konkrétní příklady provedení týkají vždy směsi želatiny a plniva, dostaví se účinky podle vynálezu i u biomateriálu s minimálním obsahem plniva nebo i bez něho. Proto nesmějí být tyto příklady považovány za omezující s ohledem na rozsah ochrany, který je dán pouze připojenými patentovými nároky.

35

Průmyslová využitelnost

40 Materiály na bázi želatiny a případně kalciumfosfátového plniva lze po zesíťování použít v humánní i veterinární medicíně, zejména v ortopedii a chirurgii.

45

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Biomateriál pro výrobu kostních náhrad a výplní na aminokyselinové bázi, který obsahuje zesíťovanou želatinu, **vyznačující se tím**, že želatina je adovaná 0 až 40 % hmotn. kalciumfosfátového plniva o velikosti částic 10 až 1000 nm, vztaženo na celkovou hmotnost biomateriálu, který je zesíťovaný monoenergetickým svazkem urychlených elektronů.

50

2. Biomateriál podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že želatina je vybraná ze skupiny zahrnující vepřovou, hovězí, kuřecí nebo rybí želatinu typu A i B.

55

3. Biomateriál podle nároku 1 nebo 2, **vyznačující se tím**, že kalciumfosfátové plnivo je látka vybraná ze skupiny zahrnující hydroxyapatit, bioapatit nebo např. trikalciumfosfát.
- 5 4. Biomateriál podle nároků 1 až 3, **vyznačující se tím**, že je zesítený dávkou 80 až 200 kGy při dávkovém příkonu 50 až 230 Gy.s⁻¹ a energii svazku elektronů do 10 MeV.
- 10 5. Způsob přípravy biomateriálu pro výrobu kostních náhrad a výplní na aminokyselinové bázi podle nároků 1 až 4, **vyznačující se tím**, že se želatina zasucha a/nebo s přídavkem H₂O smísí s 0 až 40 % hmotn. kalciumfosfátového plniva o velikosti částic 10 až 1000 nm, vztaženo na celkové množství biomateriálu, materiál se upraví lyofilizací a/nebo lisováním, načež se pro změnu aplikačních vlastností zesítuje dávkou 80 až 200 kGy při dávkovém příkonu 50 až 230 Gy.s⁻¹, takže se stává stabilní vůči nasákání vodou.
- 15 6. Způsob přípravy biomateriálu podle nároku 5, **vyznačující se tím**, že se želatina vybere ze skupiny zahrnující vepřovou, hovězí, kuřecí a/nebo rybí želatinu typu A i B.
- 20 7. Způsob přípravy biomateriálu podle nároku 5 nebo 6, **vyznačující se tím**, že se kalciumfosfátové plnivo vybere ze skupiny zahrnující hydroxyapatit, bioapatit, trikalciumfosfát nebo jejich směsi.

25

Konec dokumentu
