

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

Zveřejněná podle §31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

2018-274

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.:

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **08.06.2018**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **18.12.2019**
(Věstník č. 51/2019)

D01D 5/06 (2006.01)
D01D 5/04 (2006.01)
D01D 5/08 (2006.01)
D01F 11/14 (2006.01)
D01F 11/16 (2006.01)
D04H 1/42 (2012.01)
D04H 1/407 (2012.01)
D04H 1/58 (2012.01)
D04H 1/645 (2012.01)
D04H 1/728 (2012.01)
A61F 13/00 (2006.01)
A61K 9/70 (2006.01)

(71) Přihlašovatel:
Technická univerzita v Liberci, Liberec, Liberec I-
Staré Město, CZ

(72) Původce:
Ing. Jiří Chvojka, Ph.D., Liberec, Liberec II-Nové
Město, CZ
Ing. Ondřej Novák, Ph.D., Liberec, Liberec V-
Kristiánov, CZ
prof. RNDr. David Lukáš, CSc., Liberec, Liberec
VI-Rochlice, CZ
doc. Ing. Pavel Pokorný, Ph.D., Frýdlant, Větrov,
CZ
Bc. Filip Sanetrník, Liberec, Liberec XIV-
Ruprechtice, CZ
Ing. Jakub Erben, Vrchlabí, CZ
Ing. Radek Jirkovec, Liberec, Liberec V-
Kristiánov, CZ

(74) Zástupce:
Ing. Dobroslav Musil, patentová kancelář, Ing.
Dobroslav Musil, Zábrdovická 801/11, 615 00
Brno, Zábrdovice

tekutém stavu. Tak se vytvoří vlákenný nosič
obsahující mikroválkna a polymerní nanoválkna,
jehož vnitřní struktura je alespoň částečně vyplněná
biokompatibilním hydrogelem. V jiné variantě
provedení se mikroválkna a polymerní nanoválkna
ukládají na hladinu biokompatibilního hydrogelu v
tekutém stavu. Vynález se týká také vlákenného
nosiče s obsahem biokompatibilního hydrogelu.

(54) Název přihlášky vynálezu:
**Způsob pro výrobu vlákenného nosiče
obsahujícího biokompatibilní hydrogel a
vlákenný nosič obsahující biokompatibilní
hydrogel připravený tímto způsobem**

(57) Anotace:
Při způsobu výroby vlákenného nosiče s obsahem
biokompatibilního hydrogelu se na kolektor
ukládají mikroválkna vytvořená technologií
meltblown a/nebo spunbond a/nebo
elektrostatického zvlákňování a polymerní
nanoválkna vytvořená odstředivým a/nebo
elektrickým a/nebo elektrostatickým zvlákňováním.
Před uložením mikrovláken a/nebo polymerních
nanovláken a/nebo během něj a/nebo po něm se na
stejný kolektor ukládá biokompatibilní hydrogel v

Způsob pro výrobu vláknenného nosiče obsahujícího biokompatibilní hydrogel a vláknenný nosič obsahující biokompatibilní hydrogel připravený tímto způsobem

5 Oblast techniky

Vynález se týká způsobů pro výrobu vláknenného nosiče obsahujícího biokompatibilní hydrogel.

10 Vynález se dále týká také vláknenného nosiče obsahujícího biokompatibilní hydrogel připravený tímto způsobem.

Dosavadní stav techniky

15 Pro zachycení živých buněk ve vhodném synteticky připraveném nosiči, obvykle s vláknenným charakterem, se v současné době tyto nosiče ukládají do nebo proplachují vhodným kultivačním médiem s obsahem těchto buněk. Nevýhodou těchto postupů je, že zachycení buněk na tomto nosiči je v podstatě náhodné a obvykle není možné ho znovu opakovat se stejným výsledkem. Další nevýhodou je, že kultivační médium, které živým buňkám poskytuje ochranu a živiny se ve
20 daném nosiči s porézní strukturou zachycuje jen ve velmi malém množství, což vyžaduje, aby byl daný nosič po uchycení živých buněk skladován v kultivačním médiu, a komplikuje jakoukoliv manipulaci s ním.

Cílem vynálezu je navrhnout vláknenný nosič obsahující biokompatibilní hydrogel, který by
25 netrpěl nevýhodami stávajících nosičů.

Kromě toho je cílem vynálezu navrhnout také způsob pro výrobu tohoto nosiče.

30 Podstata vynálezu

Cíle vynálezu se dosáhne způsobem pro výrobu vláknenného nosiče s obsahem biokompatibilního hydrogelu, jehož podstata spočívá v tom, že se na kolektor ukládají mikrovlákná vytvořená
35 technologií meltblown a/nebo spunbond a/nebo elektrostatického zvlákňování a polymerní nanovlákná vytvořená technologií odstředivého a/nebo elektrického a/nebo elektrostatického zvlákňování, přičemž se před uložením mikrovláken a/nebo polymerních nanovláken a/nebo během něj a/nebo po něm na stejný kolektor ukládá biokompatibilní hydrogel v tekutém stavu, přičemž se na tomto kolektoru vytváří vláknenná struktura jejíž vnitřní struktura je alespoň
40 částečně vyplněná biokompatibilním hydrogelem v tekutém stavu a/nebo na jejímž alespoň jednom povrchu a/nebo v jejíž vnitřní struktuře je uložena alespoň jedna vrstva biokompatibilního hydrogelu v tekutém stavu. Biokompatibilní hydrogel v tekutém stavu se následně zesítuje, v důsledku čehož se vytvoří vláknenný nosič, jehož vnitřní struktura je alespoň částečně vyplněná biokompatibilním hydrogelem a/nebo na jehož alespoň jednom povrchu
45 a/nebo v jehož vnitřní struktuře je uložena vrstva biokompatibilního hydrogelu v tuhém stavu.

Mikrovlákná a polymerní nanovlákná se přitom na kolektor ukládají navzájem nezávisle do samostatných, střídajících se vrstev a biokompatibilní hydrogel v tekutém stavu se ukládá na povrch alespoň jedné vrstvy mikrovláken a/nebo alespoň jedné vrstvy polymerních nanovláken
50 a/nebo během její výroby do vnitřní struktury alespoň jedné vrstvy mikrovláken a/nebo polymerních nanovláken.

V jiné variantě se mikrovlákná a polymerní nanovlákná na kolektor ukládají současně a vytváří na něm vrstvu směsi mikrovláken a polymerních nanovláken a biokompatibilní hydrogel v tekutém stavu se ukládá na povrch této vrstvy a/nebo během její výroby do její vnitřní
55 struktury.

V další variantě se mikrovlákná a/nebo polymerní nanovlákná ukládají na vrstvu biokompatibilního hydrogelu v tekutém stavu uloženou na povrchu kolektoru.

- 5 Biokompatibilním polymerem je s výhodou hydrogel polyvinylalkoholu, polyethylenglykolu, kyseliny hyaluronové nebo kolagenu.

V případě potřeby jsou v biokompatibilním hydrogelu uloženy živé buňky, s výhodou v koncentraci 100 000 až 500 000/ml.

10

Pro zlepšení užitných vlastností nosiče je ve struktuře a/nebo na povrchu alespoň některých mikrovláken a/nebo polymerních nanovláken uložena alespoň jedna biologicky aktivní látka, např. látka ze skupiny antibiotika, cytostatika, látka pro podporu buněčného růstu, růstový faktor apod.

15

V jiné variantě způsobu pro výrobu vlákenného nosiče se na hladinu biokompatibilního hydrogelu v tekutém stavu ukládají mikrovlákná vytvořená technologií meltblown a/nebo spunbond a/nebo elektrostatického zvlákňování a polymerní nanovlákná vytvořená technologií odstředivého a/nebo elektrického a/nebo elektrostatického zvlákňování, přičemž alespoň část těchto mikrovláken a polymerních nanovláken proniká do biokompatibilního hydrogelu v tekutém stavu. Poté se biokompatibilní hydrogel zesítuje, v důsledku čehož se vytvoří vlákenný nosič, jehož vnitřní struktura je alespoň částečně vyplněná biokompatibilním hydrogelem v tuhém stavu.

20

- 25 Mikrovlákná a polymerní nanovlákná se na hladinu biokompatibilního hydrogelu v tekutém stavu ukládají navzájem nezávisle v samostatných, střídajících se vrstvách, nebo se na ni ukládají současně a vytváří na něm vrstvu tvořenou směsí mikrovláken a polymerních nanovláken, nebo se na hladinu hydrogelu ukládá již vytvořená směs mikrovláken a polymerních nanovláken.

- 30 Kromě toho se cíle vynálezu dosáhne také vlákenným nosičem s obsahem biokompatibilního hydrogelu, jehož podstata spočívá v tom, že obsahuje alespoň jednu vrstvu tvořenou směsí mikrovláken a polymerních nanovláken a/nebo alespoň jednu vrstvu mikrovláken a alespoň jednu vrstvu polymerních nanovláken, přičemž vnitřní struktura tohoto nosiče je alespoň částečně vyplněná biokompatibilním hydrogelem a/nebo je alespoň jedna vrstva biokompatibilního hydrogelu uložena na alespoň jednom jeho povrchu a/nebo v jeho vnitřní struktuře.

35

Biokompatibilním hydrogelem je s výhodou hydrogel polyvinylalkoholu, polyethylenglykolu, kyseliny hyaluronové nebo kolagenu.

- 40 V případě potřeby jsou v biokompatibilním hydrogelu uloženy živé buňky, s výhodou v koncentraci 100 000 až 500 000/ml.

Pro zlepšení užitných vlastností nosiče je ve struktuře a/nebo na povrchu alespoň některých mikrovláken a/nebo polymerních nanovláken uložena alespoň jedna biologicky aktivní látka, např. látka ze skupiny antibiotika, cytostatika, látka pro podporu buněčného růstu, růstový faktor apod. Ze stejného důvodu může být alespoň jedna biologicky aktivní látka uložena nebo rozpuštěná v biokompatibilním hydrogelu.

45

Vhodnou biologicky aktivní látkou je např. látka ze skupiny antibiotika, cytostatika, látka pro podporu buněčného růstu, růstový faktor.

50

Alespoň část mikrovláken a/nebo polymerních nanovláken nosiče je s výhodou vytvořena z biologicky degradovatelného materiálu, jehož degradace následně umožňuje řízení uvolňování biologicky aktivní látky/látek z povrchu nebo struktury těchto vláken.

55

Objasnění výkresů

Na přiloženém výkresu jsou na obr. 1 a na obr. 2 snímky nosiče podle vynálezu z počítačové tomografie.

Příklady uskutečnění vynálezu

- Při výrobě vláknenného nosiče s obsahem biokompatibilního hydrogelu podle vynálezu se na vhodný kolektor, např. ve formě válce, pásu uzavřeného do nekonečné smyčky, resp. pásového dopravníku, apod. ukládají mikroválkna vytvořená technologií meltblown a/nebo spunbond a/nebo elektrostatického zvlákňování a polymerní nanoválkna vytvořená technologií odstředivého a/nebo elektrického a/nebo elektrostatického zvlákňování, přičemž se před uložením mikrovláken a/nebo polymerních nanovláken a/nebo během něj a/nebo po něm na stejný kolektor ukládá biokompatibilní hydrogel v tekutém stavu. V důsledku toho se na tomto kolektoru vytváří vláknenná struktura obsahující mikroválkna a polymerní nanoválkna, jejíž vnitřní struktura je alespoň částečně vyplněná biokompatibilním hydrogelem v tekutém stavu a/nebo na jejímž alespoň jednom povrchu a/nebo v jejíž vnitřní struktuře je uložena alespoň jedna vrstva biokompatibilního hydrogelu v tekutém stavu. Tato vytvořený polotovár se následně společně s kolektorem, nebo po sejmutí z něj, vystaví vhodnému faktoru způsobujícímu zesíťování biokompatibilního hydrogelu, např. zvýšené teplotě, UV záření, změně pH, apod., nebo síťování proběhne samovolně během určitého časového intervalu, v důsledku čehož biokompatibilní hydrogel ztuhne. Výsledkem tohoto procesu je pak vláknenný nosič obsahující mikroválkna a polymerní nanoválkna, u kterého je v závislosti na pořadí a způsobu ukládání jednotlivých složek na kolektor jeho vnitřní struktura alespoň částečně vyplněná biokompatibilním hydrogelem a/nebo na jehož alespoň jednom povrchu a/nebo v jehož vnitřní struktuře je uložena alespoň jedna vrstva biokompatibilního hydrogelu.
- V jedné z variant se mikroválkna a polymerní nanoválkna ukládají na kolektor navzájem nezávisle do samostatných, střídajících se vrstev. Přitom se již první vrstva může ukládat na vrstvu biokompatibilního hydrogelu v tekutém stavu uloženou na povrchu kolektoru a/nebo se biokompatibilní hydrogel v tekutém stavu ukládá ve formě vrstvy na alespoň jednu vrstvu mikrovláken a/nebo na alespoň jednu vrstvu polymerních nanovláken a/nebo se ukládá během vytváření vrstvy mikrovláken a/nebo během vytváření vrstvy polymerních nanovláken přímo do struktury této vrstvy. Po dosažení požadovaného množství vrstev nebo jednotlivých složek nosiče dochází k zesíťování biokompatibilního hydrogelu, který v důsledku toho ztuhne. Výsledkem tohoto postupu je pak vláknenný nosič, který obsahuje alespoň jednu vrstvu mikrovláken a alespoň jednu vrstvu polymerních nanovláken, přičemž na alespoň jednom povrchu tohoto nosiče a/nebo na alespoň jednom povrchu jeho vrstvy mikrovláken a/nebo polymerních nanovláken je uložena vrstva biokompatibilního hydrogelu a/nebo jsou mezivláknenné prostory alespoň jedné jeho vrstvy mikrovláken a/nebo alespoň jedné jeho vrstvy polymerních nanovláken alespoň částečně vyplněné biokompatibilním hydrogelem.
- V jiné variantě se mikroválkna a polymerní nanoválkna ukládají na kolektor současně a vytváří na něm vrstvu tvořenou směsí mikrovláken a polymerních nanovláken. Přitom se mohou ukládat na vrstvu biokompatibilního hydrogelu v tekutém stavu uloženou na povrchu kolektoru a/nebo se biokompatibilní hydrogel v tekutém stavu ukládá ve formě vrstvy na povrch hotové vrstvy tvořené směsí mikrovláken a polymerních nanovláken nebo její části a/nebo se ukládá během vytváření této vrstvy přímo do její struktury. Po dosažení požadovaného množství jednotlivých složek nosiče dochází k zesíťování biokompatibilního hydrogelu, který v důsledku toho ztuhne. Výsledkem tohoto postupu je pak vláknenný nosič tvořený směsí mikrovláken a polymerních nanovláken na jehož alespoň jednom povrchu a/nebo v jehož vnitřní struktuře je uložena alespoň jedna vrstva biokompatibilního hydrogelu a/nebo jsou alespoň některé jeho mezivláknenné prostory alespoň částečně vyplněné biokompatibilním hydrogelem.

V další variantě se mikrovlákná a polymerní nanovlákná kombinují do směsi ještě před uložením na kolektor, a tato směs se pak může ukládat na vrstvu biokompatibilního hydrogelu v tekutém stavu uloženou na povrchu kolektoru a/nebo se biokompatibilní hydrogel v tekutém stavu ukládá ve formě vrstvy na povrch hotové vrstvy tvořené směsí mikrovláken a polymerních nanovláken nebo její části a/nebo se ukládá během vytváření této vrstvy nebo její části přímo do struktury této vrstvy. Po dosažení požadovaného množství jednotlivých složek nosiče dochází k síťování biokompatibilního hydrogelu, který v důsledku toho ztuhne. Výsledkem tohoto postupu je pak vláknenný nosič obsahující směs mikrovláken a polymerních nanovláken na jehož alespoň jednom povrchu a/nebo v jehož vnitřní struktuře je uložena alespoň jedna vrstva biokompatibilního hydrogelu a/nebo jsou alespoň některé jeho mezivláknenné prostory alespoň částečně vyplněné biokompatibilním hydrogelem.

Ve všech variantách způsobu pro výrobu vláknenného nosiče podle vynálezu přitom dochází k tomu, že alespoň část biokompatibilního hydrogelu v tekutém stavu proniká samovolně do struktury vrstvy mikrovláken a/nebo polymerních nanovláken, v důsledku čehož se vytvoří kompozitní struktura, která obsahuje vláknennou výztuž, jejímž alespoň některé mezivláknenné prostory jsou vyplněné biokompatibilním hydrogelem. V případě potřeby je možné podpořit průnik biokompatibilního hydrogelu v tekutém stavu do vláknenné struktury mechanicky – např. proudem vzduchu nebo jiného vhodného plynu, aplikací zvýšeného tlaku, apod.

Kromě výše popsaných postupů s použitím kolektoru se mohou mikrovlákná a polymerní nanovlákná pro vytvoření požadovaného nosiče ukládat přímo na hladinu biokompatibilního hydrogelu v tekutém stavu. Přitom se mikrovlákná a polymerní nanovlákná na hladinu hydrogelu ukládají např. navzájem nezávisle do samostatných, střídajících se vrstev, nebo současně, takže na hladině biokompatibilního hydrogelu vytváří vrstvu tvořenou směsí mikrovláken a polymerních nanovláken, případně se směs mikrovláken a polymerních nanovláken vytvoří ještě před jejich uložením na hladinu biokompatibilního hydrogelu. Část mikrovláken a/nebo polymerních nanovláken přitom svojí vahou samovolně proniká alespoň částečně pod hladinu biokompatibilního hydrogelu, takže se vytváří kompozitní struktura s vláknennou výztuží, jejíž alespoň některé mezivláknenné prostory jsou vyplněné biokompatibilním hydrogelem. V případě potřeby je možné podpořit průnik mikrovláken a/nebo polymerních nanovláken do biokompatibilního hydrogelu mechanicky – např. proudem vzduchu nebo jiného vhodného plynu, aplikací zvýšeného tlaku, apod.

Ve všech výše popsaných případech se vytvoří vláknenný nosič s obsahem biokompatibilního hydrogelu, který obsahuje alespoň jednu vrstvu tvořenou směsí mikrovláken a polymerních nanovláken a/nebo alespoň jednu vrstvu mikrovláken a alespoň jednu vrstvu polymerních nanovláken, přičemž vnitřní struktura tohoto nosiče je alespoň částečně vyplněná biokompatibilním hydrogelem a/nebo je alespoň jedna vrstva biokompatibilního hydrogelu uložena na alespoň jednom jeho povrchu a/nebo v jeho vnitřní struktuře. Vláknenná složka pak tomuto nosiči poskytuje požadované mechanické vlastnosti, soudržnost a schopnost zachytit velké množství hydrogelu, biokompatibilní hydrogel např. možnost kultivace živých buněk, řízeného uvolňování biologicky aktivní látky/látek, apod.

Jako biokompatibilní hydrogel lze s výhodou použít hydrogel vhodné syntetické látky, jako např. polyvinylalkoholu, polyethylenglykolu, apod. nebo vhodné přírodní látky, jako např. kyseliny hyaluronové, kolagenu, apod., případně kombinaci alespoň dvou takových hydrogelů. pH hydrogelu je přitom dle potřeby 6 až 7,7, přičemž pro aplikace, kdy jsou v hydrogelu uloženy živé buňky nebo kdy bude nosič sloužit jako substrát pro kultivaci živých buněk, je pH hydrogelu s výhodou 7 až 7,7, nejvýhodněji 7,4. Hotový vláknenný nosič podle vynálezu obsahuje biokompatibilní hydrogel v množství, které odpovídá 10 až 85 % hmotnosti vláknenné složky.

V případě potřeby může být v biokompatibilním hydrogelu uložena nebo rozpuštěná alespoň jedna biologicky aktivní látka, jako např. vitamín, cytostatikum (např. na bázi krátkých peptidů),

antibiotikum, látka pro podporu buněčného růstu (např. kalcium trifosfát podporující růst buněk kostí), růstový faktor (např. KGF/FGF-7), apod., případně vhodná kombinace alespoň dvou takových látek. Výhodná koncentrace všech biologicky aktivních látek je přitom cca 0,4 až 1 % z celkové hmotnosti hydrogelu, před jeho zesíťováním. Pokud jsou přímo v hydrogelu v tekutém stavu uloženy živé buňky, jako např. fibroblasty, osteoblasty, apod. je jejich koncentrace s výhodou 100 000 až 500 000/ml, přičemž v takovém případě je nutno volit takovou formu zesíťování hydrogelu, kdy nedojde k jejich zničení nebo poškození – např. ohřev na teplotu 37 °C. Do hydrogelu lze (před jeho nanášením na/do vláknenné struktury a/nebo po něm) aplikovat téměř jakýkoliv buněčný kmen, který bude sloužit jako podklad pro obnovu dané tkáně, kosti nebo orgánu, nebo jako její/jeho náhrada.

V dalších variantách může být alespoň jedna taková biologicky aktivní látka uložená v materiálu mikrovláken a/nebo polymerních nanovláken a/nebo na povrchu mikrovláken a/nebo polymerních nanovláken. Pokud je tato látka/látky uložena/uložené v materiálu mikrovláken a/nebo polymerních nanovláken, je výhodné, pokud jsou mikrovlákná a/nebo polymerní nanovlákná vytvořena z biodegradabilního materiálu, jako např. polykaprolaktonu, kopolymeru polylaktidu a polykaprolaktonu, polydioxanonu, apod., takže při aplikaci nosiče dochází nejen k difúzi biologicky aktivní látky/látek do okolí, ale i k jejímu/jejich uvolňování v důsledku postupné degradace a rozpadu mikrovláken a/nebo polymerních nanovláken.

Pro ukládání mikrovláken na kolektor nebo hladinu biokompatibilního hydrogelu v tekutém stavu lze použít např. alespoň jednu trysku zařízení pro výrobu mikrovláken technologií meltblown a/nebo spunbond a/nebo elektrostatického zvlákňování a/nebo jinou známou technologií.

Pro ukládání polymerních nanovláken na kolektor nebo hladinu biokompatibilního hydrogelu v tekutém stavu lze použít alespoň jeden libovolný zvlákňovací prvek pro výrobu polymerních nanovláken. Takovým prvkem je např. zvlákňovací elektroda pro výrobu polymerních nanovláken zvlákňováním roztoku nebo taveniny polymeru v elektrickém poli způsobem dle CZ 304137, kdy se elektrické pole, resp. elektrická pole, vytváří mezi alespoň jednou zvlákňovací elektrodou, na kterou se přivádí střídavé napětí, a ionty vzduchu a/nebo plynu vytvořenými ionizací vzduchu a/nebo plynu v blízkosti zvlákňovací elektrody a/nebo přivedenými, resp. průběžně přiváděnými či přitahovanými resp. průběžně přitahovanými do jejího okolí. V jiné variantě lze použít zvlákňovací elektrodu zařízení pro výrobu polymerních nanovláken elektrostatickým zvlákňováním, u kterého se elektrostatické pole pro zvlákňování vytváří mezi alespoň jednou zvlákňovací elektrodou a alespoň jednou proti ní uspořádanou sběrnou elektrodou, na které se přivádí stejnosměrné napětí opačné polarity, nebo je jedna z nich uzemněná. V další variantě je tento prvek tvořený zvlákňovací hlavou pro výrobu polymerních nanovláken odstředivým zvlákňováním, která obsahuje dutý plášť ve tvaru válce nebo disku, případně jiného tělesa, který je perforovaný množstvím otvorů, ze kterých se roztok nebo tavenina polymeru vytlačuje odstředivou silou vznikající při jeho rotaci, nebo která obsahuje zvlákňovací plochu nebo hranu (viz např. CZ 30004), ze které se při rotaci oddělují vlákna roztoku nebo taveniny polymeru.

Kterýkoliv prostředek pro výrobu a ukládání mikrovláken nebo polymerních nanovláken může být v případě potřeby doplněn zdrojem pomocného proudu vzduchu nebo vhodného plynu a/nebo pomocného elektrického pole, pro usměrnění pohybu a/nebo orientaci mikrovláken a/nebo polymerních nanovláken.

Nanášecí prvek pro nanášení biokompatibilního hydrogelu v tekutém stavu je pak tvořen např. alespoň jednou tryskou spojenou se zásobníkem biokompatibilního hydrogelu v tekutém stavu, nanášecím válcem, nebo jiným známým zařízením pro nanášení tekutých materiálů s vyšší viskozitou.

V případě, kdy se jednotlivé složky nosiče nanáší na kolektor, je jeho povrch s výhodou vytvořen z materiálu, ke kterému mají použité materiály co nejmenší přilnavost, tj. např.

z polytetrafluoretylenu (PTFE, teflon), apod., aby bylo možné z něj vytvořený vlákenný nosič nebo jeho polotovar snadno a bez poškození sejmut. Kolektor může mít v podstatě libovolný tvar a konstrukci - může např. na svém povrchu obsahovat elektricky vodivé prvky oddělené vzájemně elektricky nevodivými prvky nebo vzduchovými mezerami (např. ve smyslu článku 5 Dan LI, Yuliang Wang and Younan Xia: Electrospinning of Polymeric and Ceramic Nanofibers as Uniaxially Aligned Arrays, Nano Letters 2003, Vol. 3, No. 8, p. 1167-1171) nebo může být tvořen např. kontinuálně, krokově, případně vratně se pohybující skupinou nebo nekonečným pásem obsahujícím elektricky vodivé prvky vzájemně oddělené vzduchovou mezerou nebo prvky z elektricky nevodivého materiálu (např. ve smyslu US 2123992 nebo WO 2008062264, apod.), 10 pohyblivou nebo statickou mřížkou, případně v podstatě libovolným jiným pohyblivým nebo statickým prvkem/prvky průchozím nebo neprůchozím pro vzduch. Pokud je kolektor vytvořen z elektricky vodivého materiálu, nebo pokud obsahuje prvky vytvořené z elektricky vodivého materiálu, je výhodné pokud je, resp. jeho prvky jsou, uzemněn/uzemněny, takže umožňují odvod případného zbytkového elektrického náboje uloženého v mikrovlákních a/nebo 15 polymerních nanovlákních, nebo pokud je na něj přivedeno napětí opačné polarity, než je napětí přiváděné na prvky pro nanášení mikrovláken a/nebo polymerních nanovláken.

Prostor za kolektorem a/nebo vnitřní prostor dutého kolektoru s pláštěm průchozím pro vzduch (např. perforovaným nebo tvořeným mřížkou nebo obsahujícím vzduchové mezery oddělující 20 jeho elektricky vodivé nebo elektricky nevodivé prvky apod.) je pak s výhodou propojen se zdrojem podtlaku, který svým působením přitahuje mikrovlákní, polymerní nanovlákní a biokompatibilní hydrogel k povrchu kolektoru a přitlačuje je k němu.

Níže je pro názornost uveden konkrétní příklad způsobu výroby vlákenného nosiče obsahujícího biokompatibilní hydrogel podle vynálezu; jak je však odborníkovu v oboru zřejmé, obdobně lze 25 připravit také nosič s použitím jiných materiálů a jejich jiných množství a případně i jiných buněčných kmenů (nebo bez nich) ve smyslu výše uvedeného popisu.

Příklad 1

30 Na kolektor tvořený válcem o průměru 50 cm, který se otáčí okolo své podélné osy obvodovou rychlostí 20 m/min, a na jehož povrchu je uložena vrstva textilních vláken ze syntetických polymerů se současně ukládají mikrovlákní z polykaprolaktonu vytvořená technologií meltblown a nanovlákní z polykaprolaktonu vytvořená technologií elektrostatického zvlákňování. Tato 35 mikrovlákní a nanovlákní vytváří na povrchu kolektoru vrstvu tvořenou směsí mikrovláken a nanovláken s plošnou hmotností 110 g/m² (s hmotnostním poměrem mikrovláken a nanovláken 10:1). Na takto vytvořenou vrstvu se následně prostřednictvím dávkovací hubice (tvořené soustavou trysek o průměru 1 až 5 mm) pro přesnou aplikaci nanese hydrogel na bázi kyseliny hyaluronové v množství 77 g/m² (tj. 70 % hmotnosti vláken), který obsahuje buněčné kultury 40 fibroblastů v koncentraci 500 000 buněk/1 ml a růstový faktor KGF/FGF-7 v koncentraci 0,4 % z hmotnosti hydrogelu. Tento hydrogel samovolně pronikne do celé struktury vrstvy mikrovláken a nanovláken – viz obr. 1 a 2, na kterých jsou snímky tohoto nosiče z počítačové tomografie, ze kterých je zřejmá míra prosycení vlákenné struktury nosiče hydrogelem.

45 Sítování hydrogelu probíhá následně zvýšením teploty na 37 °C, přičemž se hydrogel dostává do viskózního stavu během 46 sekund.

Takto připravený vlákenný nosič obsahujícího biokompatibilní hydrogel je určen pro kultivaci buněčných kmenů nebo přímou aplikaci na postižené místo. 50

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Způsob pro výrobu vlákenného nosiče s obsahem biokompatibilního hydrogelu, **vyznačující se tím**, že se na kolektor ukládají mikrovlákná vytvořená technologií meltblown a/nebo spunbond a/nebo elektrostatického zvlákňování a polymerní nanovlákná vytvořená technologií odstředivého a/nebo elektrického a/nebo elektrostatického zvlákňování, přičemž se před
5 uložení mikrovláken a/nebo polymerních nanovláken a/nebo během něj a/nebo po něm na stejný kolektor ukládá biokompatibilní hydrogel v tekutém stavu, přičemž se na tomto kolektoru vytváří vlákenná struktura jejíž vnitřní struktura je alespoň částečně vyplněná biokompatibilním hydrogelem v tekutém stavu a/nebo na jejímž alespoň jednom povrchu a/nebo v jejíž vnitřní struktuře je uložena alespoň jedna vrstva biokompatibilního hydrogelu v tekutém stavu,
10 biokompatibilní hydrogel v tekutém stavu se následně zesítuje, v důsledku čehož se vytvoří vlákenný nosič, jehož vnitřní struktura je alespoň částečně vyplněná biokompatibilním hydrogelem a/nebo na jehož alespoň jednom povrchu a/nebo v jehož vnitřní struktuře je uložena vrstva biokompatibilního hydrogelu.
- 15 2. Způsob podle nároku 1, **vyznačující s tím**, že mikrovlákná a polymerní nanovlákná se na kolektoru ukládají navzájem nezávisle do samostatných, střídajících se vrstev.
3. Způsob podle nároku 2, **vyznačující se tím**, že biokompatibilní hydrogel v tekutém stavu se ukládá na povrch alespoň jedné vrstvy mikrovláken a/nebo alespoň jedné vrstvy polymerních
20 nanovláken a/nebo během její výroby do vnitřní struktury alespoň jedné vrstvy mikrovláken a/nebo alespoň jedné vrstvy polymerních nanovláken.
4. Způsob podle nároku 1, **vyznačující s tím**, že mikrovlákná a polymerní nanovlákná se na kolektor ukládají současně a vytváří na něm vrstvu směsi mikrovláken a polymerních
25 nanovláken.
5. Způsob podle nároku 1, **vyznačující s tím**, že mikrovlákná a polymerní nanovlákná se na kolektor ukládají současně ve formě směsi mikrovláken a polymerních nanovláken.
- 30 6. Způsob podle nároku 4 nebo 5, **vyznačující s tím**, že biokompatibilní hydrogel v tekutém stavu se ukládá na povrch vrstvy tvořené směsí mikrovláken a polymerních nanovláken a/nebo během její výroby do její vnitřní struktury.
7. Způsob podle libovolného z předcházejících nároků, **vyznačující s tím**, že mikrovlákná a/nebo polymerní nanovlákná se ukládají na vrstvu biokompatibilního hydrogelu v tekutém stavu
35 uloženou na povrchu kolektoru.
8. Způsob podle libovolného z nároků 1, 3, 6, 7 **vyznačující se tím**, že biokompatibilní hydrogel je hydrogelem polyvinylalkoholu, polyethylenglykolu, kyseliny hyaluronové nebo kolagenu.
40
9. Způsob podle libovolného z nároků 1, 3, 6, 7, 8, **vyznačující se tím**, že v biokompatibilním hydrogelu jsou uloženy živé buňky.
- 45 10. Způsob podle libovolného z předcházejících nároků, **vyznačující se tím**, že ve struktuře a/nebo na povrchu alespoň některých mikrovláken a/nebo polymerních nanovláken je uložena alespoň jedna biologicky aktivní látka.
11. Způsob podle libovolného z nároků 1 až 9, **vyznačující se tím**, že v biokompatibilním hydrogelu je uložena a/nebo rozpuštěná alespoň jedna biologicky aktivní látka.
50
12. Způsob podle nároku 10 nebo 11, **vyznačující se tím**, že biologicky aktivní látka je látka ze skupiny antibiotika, cytostatika, látka pro podporu buněčného růstu, růstový faktor.

13. Způsob pro výrobu vlákenného nosiče s obsahem biokompatibilního hydrogelu, **vyznačující se tím**, že se na hladinu biokompatibilního hydrogelu v tekutém stavu ukládají mikrovlákná vytvořená technologií meltblown a/nebo spunbond a/nebo elektrostatického zvlákňování a polymerní nanovlákná vytvořená technologií odstředivého a/nebo elektrického a/nebo elektrostatického zvlákňování, přičemž alespoň část těchto mikrovláken a polymerních nanovláken proniká do biokompatibilního hydrogelu v tekutém stavu, biokompatibilní hydrogel se zesílňuje, v důsledku čehož se vytvoří vlákenný nosič, jehož vnitřní struktura je alespoň částečně vyplněná biokompatibilním hydrogelem.
14. Způsob podle nároku 13, **vyznačující s tím**, že mikrovlákná a polymerní nanovlákná se na hladinu biokompatibilního hydrogelu v tekutém stavu ukládají navzájem nezávisle v samostatných, střídajících se vrstvách.
15. Způsob podle nároku 13, **vyznačující s tím**, že mikrovlákná a polymerní nanovlákná se na hladinu biokompatibilního hydrogelu v tekutém stavu ukládají současně a vytváří na něm vrstvu směsi mikrovláken a polymerních nanovláken.
16. Způsob podle nároku 13, **vyznačující s tím**, že mikrovlákná a polymerní nanovlákná se na hladinu biokompatibilního hydrogelu v tekutém stavu ukládají současně ve formě směsi mikrovláken a polymerních nanovláken.
17. Způsob podle libovolného z nároků 13 až 16, **vyznačující se tím**, že biokompatibilní hydrogel je hydrogelem polyvinylalkoholu, polyethylenglykolu, kyseliny hyaluronové nebo kolagenu.
18. Způsob podle libovolného z nároků 13 až 16, **vyznačující se tím**, že v biokompatibilním hydrogelu jsou uloženy živé buňky.
19. Způsob podle libovolného z nároků 13 až 16, **vyznačující se tím**, že ve struktuře a/nebo na povrchu alespoň některých mikrovláken a/nebo polymerních nanovláken je uložena alespoň jedna biologicky aktivní látka.
20. Způsob podle libovolného z nároků 13 až 16, **vyznačující se tím**, že v biokompatibilním hydrogelu je uložena a/nebo rozpuštěná alespoň jedna biologicky aktivní látka.
21. Způsob podle nároku 19 nebo 20, **vyznačující se tím**, že biologicky aktivní látka je látka ze skupiny antibiotika, cytostatika, látka pro podporu buněčného růstu, růstový faktor.
22. Vlákenný nosič s obsahem biokompatibilního hydrogelu, **vyznačující se tím**, že obsahuje alespoň jednu vrstvu tvořenou směsí mikrovláken a polymerních nanovláken a/nebo alespoň jednu vrstvu mikrovláken a alespoň jednu vrstvu polymerních nanovláken, přičemž vnitřní struktura tohoto nosiče je alespoň částečně vyplněná biokompatibilním hydrogelem a/nebo je alespoň jedna vrstva biokompatibilního hydrogelu uložena na alespoň jednom jeho povrchu a/nebo v jeho vnitřní struktuře.
23. Vlákenný nosič podle nároku 22, **vyznačující se tím**, že biokompatibilní hydrogel je hydrogelem polyvinylalkoholu, polyethylenglykolu, kyseliny hyaluronové nebo kolagenu.
24. Vlákenný nosič podle nároku 22 nebo 23, **vyznačující se tím**, že v biokompatibilním hydrogelu jsou uloženy živé buňky.
25. Vlákenný nosič podle nároku 22, **vyznačující se tím**, že ve struktuře a/nebo na povrchu alespoň některých mikrovláken a/nebo polymerních nanovláken je uložena alespoň jedna biologicky aktivní látka.

26. Vláknenný nosič podle nároku 22, **vyznačující se tím**, že v biokompatibilním hydrogelu je uložena nebo rozpuštěna alespoň jedna biologicky aktivní látka.
- 5 27. Vláknenný nosič podle nároku 25 nebo 26, **vyznačující se tím**, že biologicky aktivní látka je látka ze skupiny antibiotika, cytostatika, látka pro podporu buněčného růstu, růstový faktor.
28. Vláknenný nosič podle nároku 22 nebo 25, **vyznačující se tím**, že alespoň část mikrovláken je vytvořena z biologicky degradovatelného materiálu.
- 10 29. Vláknenný nosič podle nároku 22 nebo 25, **vyznačující se tím**, že alespoň část polymerních nanovláken je vytvořena z biologicky degradovatelného polymeru.