

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

2002 -438

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **04.08.2000**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **05.08.1999 18.10.1999**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1999/147438 1999/419514**

(33) Země priority: **US US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **14.08.2002**
(Věstník č. 8/2002)

(86) PCT číslo: **PCT/GB00/03015**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO01/10392**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

A 61 K 7/00

(71) Přihlašovatel:

**BLOCK DRUG COMPANY, INC., Jersey City, NJ,
US;**

(72) Původce:

Dodd Gregory P., Hackensack, NJ, US;
Halecky Alan, West Orange, NJ, US;
Markowitz Kenneth J., Fanwood, NJ, US;

(74) Zástupce:

Korejzová Zdeňka JUDr., Spálená 29, Praha 1, 11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Prostředek pro náhradu defektů kalcifikovaných
tkání**

(57) Anotace:

Prostředek pro náhradu defektů kalcifikovaných tkání je tvořen amorfním bioaktivním částicovým materiálem, obsahujícím v podstatě vápník, křemík a kyslík. Amorfní materiál se s výhodou volí ze skupiny a) reakční produkt zdroje organického křemičitanu a zdroje vápníku, b) produkt hydrolyzy tetraethylorthokřemičitanu s obsahem vápníku, c) sol-gel oxidu křemičitého s obsahem vápníku, d) binární vysrážený materiál s oxidem vápenatým a křemičitanem, e) syntetický analog přírodně se vyskytujícího křemičitanu vápenatého, podobného wollastonitu, f) vysrážený reakční produkt zdroje rozpustného vápníku a roztoku křemičitanu.

CZ 2002 - 438 A3

Prostředek pro náhradu defektů kalcifikovaných tkání

Oblast techniky

Vynález se týká prostředku pro náhradu defektů kalcifikovaných tkání, který obsahuje amorfní bioaktivní částicové materiály, tvořené v podstatě vápníkem, křemíkem a kyslíkem.

Dosavadní stav techniky

Je známo, že k úpravě defektů kalcifikovaných tkání, například defektů ozubice, otvorů po extrakci zubů, míst s odhaleným dentinem, kostních defektů a podobně je možno použít nejružnější bioaktivní částicové materiály.

Biologická kompatibilita bioaktivních částic při úpravě nebo vyplnění defektů kalcifikovaných tkání byla poprvé prokázána v roce 1971, průkaz byl proveden přilnutím tkáně k implantovaným sklovitým částicím. Použití bioaktivního skla byla specificky popsána v publikaci Hench a dalších J. Biomed. Mater. Res. Symp. 2, 117-141, 1971. Kostní tkáň roste apozicí na bioaktivní sklo, uložené na povrch kosti a nová kost může bioaktivní sklo na krátkou vzdálenost přerůstat.

Granuláty bioaktivního skla byly popsány jako materiály pro tvorbu kostní tkáně. V dokumentu US 4239113 se popisuje prostředek pro přípravu kostního cementu. US 5658332 uvádí způsob tvorby kostní tkáně v defektech kosti nebo na místech, kde dochází k nedostatečnému metabolismu. K tomuto účelu se užívají granuláty bioaktivního skla, obsahujícího 40 až 58 % SiO_2 , 10 až

30 % NaO, 10 až 30 % CaO a 0 až 10 % P₂O₅, přičemž velikost částic se pohybuje v rozmezí 200 až 300 mikrometrů.

Při náhradě nebo vyplnění defektů zubní tkáně byly bioaktivní částicové materiály až dosud použity k úpravě defektů periodontu podle US 4851046. Byly užity materiály s průměrem částic 90 až 710 μm při složení materiálu 40 až 55 % hmotnostních SiO₂, 10 až 30 % hmotnostních CaO, 10 až 35 % hmotnostních Na₂O, 2 až 8 % hmotnostních CaF₂ a 0 až 10 % hmotnostních B₂O₃. US 4851046 popisuje prostředky, obsahující částice bioaktivního skla s různými rozměry pro použití v periodontu. US 5204106 se týká částic bioaktivního skla s úzkým rozmezím distribuce velikosti částic 280 až 425 μm, v tomto případě bylo možno pozorovat zřetelně odlišnou biologickou odpověď ve srovnání s předchozími příklady.

Bioaktivní částicové materiály byly rovněž používány při léčení přecitlivělosti dentinu. Dentin je tvrdá, avšak poněkud pružná vápenatá tkáň, která tvoří mechanickou podložku pro zubní sklovinu. Dentin uzavírá a chrání zubní dřeň. Dentin obsahuje velký počet kontinuálních dentinových kanálků, které spojují dutinu s obsahem zubní dřeně se spojením mezi dentinem a sklovinou. Tyto jemné dentinové kanálky směřují radiálně od zubní dřeně směrem ven. Problém s citlivostí zubů vzniká v případě, že dochází k opotřebení skloviny a cementu ze zubů při nesprávné ústní hygieně nebo v důsledku onemocnění periodontu a/nebo jeho léčení. Dentinové kanálky pak spojují jádro zubu se zevním prostředím. V případě vzniku proudu vzduchu, doteku nebo při působení tepla dochází k podráždění nervů v zubní

dřeni a je pocitována bolest. Tyto pocity vysvětluje dnes převažující tzv. hydrodynamická teorie, které uvádí, že podněty, přiváděné dentinovými kanálky dráždí nervy v zubní dřeni a vyvolávají v této oblasti bolest. Potlačení citlivosti dentinu a celkové úlevy může být dosaženo uzavřením dentinových kanálků, čímž dochází k blokování cesty, kterou mohou být přiváděny chemické nebo fyzikální podněty, vyvolávající bolest.

Pro částečné uzavření dentinových kanálků se podle US 5735942 popisuje bioaktivní prostředek s obsahem skla. Toto sklo má hmotnostní složení 40 až 60 % SiO_2 , 10 až 30 % CaO , 10 až 35 % Na_2O , 2 až 8 % P_2O_5 , 0 až 25 % CaF_2 a 0 až 10 % B_2O_3 při velikosti částic menší než 10 μm , přičemž některé částice jsou menší než 2 μm a některé větší než 2 μm . Uvedený patentový spis popisuje, že 60 % SiO_2 je maximální hranice oxidu křemičitého pro bioaktivní sklo, odvozené z taveniny.

V případě skla, odvozeného z taveniny, existují 3 reakce, které mohou vést ke vzniku porézní hydratované vrstvy gelu oxidu křemičitého. Jde o použití iontoměníčů, rozpouštění oxidu křemičitého a kondenzaci silanolů za vzniku řetězců nebo prstenců hydratovaného oxidu křemičitého, tvořícího siloxan. Při zvyšování obsahu oxidu křemičitého ve skle, odvozeném z taveniny, dochází k poklesu rychlosti při těchto reakcích, ke snížení dostupnosti výpenatých iontů v roztoku a ke snižování schopnosti tvorby vrstvy silikagelu na povrchu. Výsledkem je snížení a popřípadě ztráta bioaktivity skla v případě, že obsah oxidu křemičitého dosáhne hodnoty přibližně 60 %. Existují tedy úzké oblasti, které

vylučují v některých případech modifikaci materiálu pro určitou specifickou aplikaci.

Bioaktivní skla, připravovaná z taveniny způsobem podle svrchu popsaného US 5735942, se zpracovávají v platinovém kelímku při vysokých teplotách, typicky přibližně 1350 °C. Z tohoto důvodu jsou taková skla nákladná a je obtížné uskutečnit jejich výrobu v průmyslovém měřítku. Nutnost použití vysokých teplot při zpracování a nákladného zařízení způsobují celkovou nákladnost tohoto materiálu, která omezuje jeho praktické využití například v zubním lékařství.

Kromě vysokých výrobních nákladů jsou spojeny se známými typy uvedených materiálů ještě další nevýhody. Především je obtížné dosáhnout vysoké čistoty, která je nezbytná pro optimální biologickou účinnost, a to vzhledem k podstatě samotného způsobu a také vzhledem k nízkému obsahu oxidu křemičitého a vysokému obsahu alkalických kovů ve známých bioaktivních sklech. Mimo to se při známých postupech užívá mletí, prosévání, zpracování na frity, leštění a podobně, při všech těchto postupech dochází ke znečištění bioaktivního materiálu, které může negativně ovlivnit jeho biologickou účinnost. Mimo to ještě existuje omezení ve složení těchto materiálů typu skla a keramiky při zpracování při vysokých teplotách vzhledem k vysoké teplotě rovnovážného stavu SiO_2 1713 °C a také vzhledem k výjimečně vysoké viskozitě taveniny silikátu s vysokým obsahem oxidu křemičitého.

V jiném dokumentu US 5874101 se navrhuje bioaktivní gel, připravený zlepšeným postupem, jde o postup změny

solu na gel, který zahrnuje sušicí stupeň a je určen k léčení přecitlivělosti zubů. Stejně jako u známých bioaktivních skel a keramických materiálů, které byly uvedeny svrchu, jsou bioaktivní skla tohoto dokumentu omezena na specifické složení systému $\text{Na}_2\text{O}-\text{CaO}-\text{P}_2\text{O}_5-\text{SiO}_2$, které je definováno převážně svým obsahem oxidu křemičitého, jak je uvedeno v publikacích Ogin, M., Ohuchi, F. a Hench, L. L., *Compositional dependence of the formation of calcium phosphate films on bioglass*, J. Biomed. Mater. Res. 1980, 14, 55-64 a Ohtsuki, C., Kokubo, T., Takatsuka, K. a Yamamuro, T., *Compositional dependence of bioactivity of glasses in the system $\text{CaO}-\text{SiO}_2-\text{P}_2\text{O}_5$: its in vitro evaluation*. J. Ceram. Soc. Japn. 1991, 99, 1-6. V uvedeném patentovém spisu se popisuje prostředek se složením 40 až 90 % SiO_2 , 4 až 45 % CaO , 0 až 10 % Na_2O , 2 až 16 % P_2O_5 , 0 až 25 % CaF_2 , 0 až 4 % B_2O_3 , 0 až 8 % K_2O a 0 až 5 % MgO , ve všech případech jde o procenta hmotnostní.

Žádný ze známých dokumentů nepopisuje bioaktivní částicové materiály, které by byly jednoduché a snadno připravitelné a které by podporovaly náhradu vápenaté minerální tkáně.

Podstata vynálezu

Podstatu vynálezu tvoří prostředek pro náhradu defektů kalcifikovaných tkání, který je tvořen amorfním bioaktivním částicovým materiálem, obsahujícím převážně vápník, křemík a kyslík. Uvedené látky jsou převážně přítomny ve formě oxidu vápenatého a oxidu křemičitého. Materiál je s výhodou amorfní binární oxid, který je možno vyjádřit jako systém $\text{CaO}-\text{SiO}_2$ a je možno jej

připravit adicí rozpustného zdroje vápníku na prekursor s obsahem křemíku, například tetraethoxysilan TEOS nebo křemičitan sodný.

Ve výhodném provedení tvoří podstatu vynálezu anorganický nebo organický a anorganický složený prostředek, který je v podstatě tvořen oxidem vápenatým a oxidem křemičitým a který je vhodný pro uložení do kanálek dentinu, kde zahajuje tvorbu materiálu s obsahem vápníku uvnitř kanálku a tím vyvolává úlevu od bolesti, spojených s citlivými zuby.

Prostředek by měl mít s výhodou velikost částic do 10 μm , s výhodou by většina částic měla mít průměr přibližně 2 μm nebo nižší.

Bioaktivní prostředek podle vynálezu může být připraven různými postupy, například a) modifikovanou změnou solu na gel při nízkých teplotách za vzniku anorganických složených materiálů, b) modifikovanou změnou solu na gel při nízké teplotě za vzniku organicky modifikovaných křemičitanů, c) chemickou nebo fyzikální modifikací přírodně se vyskytujících analogů binárních oxidů, tak jak jsou běžně dodávány, tímto způsobem je možno získat například křemičitan vápenatý z wollastonitu a d) amorfním srážením anorganického materiálu.

Praktické provedení vynálezu bude dále osvětleno v souvislosti s přiloženými výkresy.

Přehled obrázků na výkresech

Na obr. 1 je znázorněna fotografie v elektronovém mikroskopu SEM při zvětšení 3200x a při 10 kV, jde o vzorek kalcifikované tkáně, kterým je dentin bez jakéhokoliv zpracování, inkubovaný ve sterilních slinách.

Na obr. 2 je za stejných podmínek znázorněna mikrofotografie dentinového kotouče, připraveného stejným způsobem jako na obr. 1, dentin však byl zpracován pomocí materiálů s obsahem anorganických částic.

Na obr. 3 je znázorněna mikrofotografie ve zvětšení 6000x při 10 kV, jde o kotouč z nezpracovaného dentinu.

Na obr. 4 je znázorněn podobně připravený dentinový kotouč po zpracování pomocí materiálů, získaných srážením.

Na obr. 5 je znázorněna mikrofotografie ve zvětšení 1700x při 10 kV, jde o nezpracovaný dentinový kotouč.

Na obr. 6 je znázorněn obdobně připravený dentinový kotouč po zpracování pomocí materiálů z příkladu 2, jde o modifikovanou změnu solu na gel, ORMOSILS.

Na obr. 7 je znázorněna mikrofotografie ve zvětšení 1600x při 10 kV, jde o kontrolní neošetřený dentinový kotouč.

Na obr. 8 je ve zvětšení 1700x při 10 kV znázorněn podobně připravený dentinový kotouč, jehož povrch byl

zpracován při použití materiálů z příkladu 4, jde o modifikovanou změnu solu na gel při použití reakce, katalyzované přítomností baze.

Je zřejmé, že prostředky podle vynálezu je možno připravit s překvapivě nízkými náklady a pomocí jednoduchých a snadných postupů a použít je k náhradě defektů kalcifikovaných tkání včetně úlevy od bolestí při přecitlivělých zubech. Bylo také připraveno bioaktivní sklo, které podporuje mineralizaci. Sklo je možno zejména připravit změnou parametrů zpracování a také změnou složení některých materiálů.

Bioaktivní částicový prostředek

Dosud známé bioaktivní materiály včetně bioaktivního skla obsahují často celou řadu oxidů včetně P_2O_5 , Na_2O , B_2O_3 , K_2O , MgO , Al_2O_3 , TiO_2 , Ta_2O_5 , a také fluoridové soli včetně CaF_2 . Nyní bylo neočekávaně zjištěno, že růst krystalů je možno zahájit i v případě, že se použije pouze systém binárního oxidu, a to výlučně oxidu křemíku a vápníku. Bioaktivní materiály, připravené způsobem podle vynálezu, jsou tvořeny anorganickým a organickým hybridem nebo anorganickým složeným materiálem, obsahujícím $CaO-SiO_2$ a odvozeným od přírodně se vyskytujících analogů, tyto materiály jsou schopné ukládat vrstvu apatitu nebo jiného minerálu s obsahem vápníku, obdobného převažujícím materiálům v anorganické fázi normálního dentinu po uvedení povrchu materiálu do styku s krví, slinami nebo napodobenou tělesnou tekutinou.

Bylo také zjištěno, že při udržení bioaktivity je možno snížit náklady na materiál, umožnit větší volnost zpracování a vyloučit případné organoleptické a toxikologické problémy. Jednoduchost chemického složení prostředku podle vynálezu přispívá ke snížení nákladů, avšak také umožňuje přizpůsobit výsledný prostředek pro předpokládané použití. Byl nalezen materiál, určený pro řešení specifických problémů včetně přecitlivělosti zubů, přičemž byly odstraněny pomocné látky, které mohou být nezbytné pro biologickou účinnost při indukci tvorby kosti v jiných oblastech organismu.

Na rozdíl od převážně používaných bioaktivních materiálů, které zčásti působí také tím, že podporují prorůstání a tvorbu tkání pomocí osteoblastů a jiných buněk, vytvářejících tvrdé tkáně, nevyžadují materiály podle vynálezu ke své účinnosti buňky. Mimo to jsou prostředky podle vynálezu schopné vyvolávat srážení apatitu a jiných anorganických látek s obsahem vápníku ze simulovaných tělesných tekutin bez pomocného působení morfogenních proteinů kostí, fosfoproteinů dentinu, odontoblastů nebo jejich hostitelských buněk nebo definované kolagenní matrice. Schopnost vyvolávat mineralizaci bez potřeby organických pomocných látek, optimalizuje tento materiál pro použití v ústní dutině.

Mimoto má řada z běžně užívaných materiálů vysoce specifické vlastnosti, například poréznost a mechanickou pevnost vzhledem ke svému předpokládanému specifickému klinickému použití. Například v publikaci Li a další, *An Investigation of Bioactive Glass Powders by Sol-Gel Processing*, J. of Applied Biomaterials, sv. 2, 231-239, 1991 se uvádí, že existuje minimální rychlost tvorby

hydroxyapatitu, nezbytná pro účinná mineralizační činidla, přičemž tato rychlost je funkcí složení i mikrostruktury materiálu. Nyní však bylo neočekávaně zjištěno, že pro materiály podle vynálezu není nezbytná poréznost ani mechanická pevnost, požadovaná u známých typů biologických skel pro aplikace v ústní dutině, takže v případě použití materiálů podle vynálezu v dentinových kanálcích dochází k zahájení tvorby anorganických látek s obsahem vápníku uvnitř dentinových kanálků.

Bylo také zcela neočekávaně zjištěno, že bioaktivní materiály podle vynálezu mohou mít daleko širší rozmezí obsahu jednotlivých látek ve srovnání se známými skly, odvozenými z taveniny, a to při méně porézní mikrostruktuře.

I když to není nutné, je možno použít v binárním systému oxidů podle vynálezu i další oxidy včetně oxidů, běžně užívaných ve známých prostředcích, jako jsou P_2O_5 , Na_2O , B_2O_3 , K_2O , MgO , Al_2O_3 , TiO_2 , Ta_2O_5 a také fluoridové soli včetně CaF_2 .

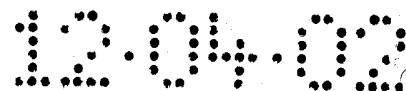
Bioaktivní materiály podle vynálezu mají své výhodné použití při léčení přecitlivělosti dentinu. Při mikroskopickém sledování povrchu citlivého dentinu je možno prokázat, že existují zcela zřejmé rozdíly mezi citlivými a necitlivými oblastmi dentinu. Citlivý dentin má otevřené kanálky. Na rozdíl od tohoto stavu je povrch necitlivých zubů charakterizován kanálky, které jsou odděleny od vnějšího prostředí přírodně se vyskytujícími uloženými minerálními látkami. Bylo prokázáno, že po svém spojení s povrchem dentinu nebo po svém uložení do dentinového kanálku zahájí amorfni materiál podle

vynálezu mineralizaci, která je podporována přítomností slin, takže dochází k oddělení kanálků od vnějších podnětů uložením vrstvy apatitu nebo jiné minerální látky s obsahem vápníku podobně jako tomu je v případě přirozených minerálních látek, obsažených v zubech, a to pokud jde o složení i krystalickou formu.

Nosiče, které jsou vhodné pro použití spolu s prostředkem podle vynálezu při léčení přecitlivělosti dentinu, jsou s výhodou materiály, které obsahují hydroxylové skupiny, například voda, polyoly a směsi těchto látek. Z polyolů je možno uvést glycerol, sorbitol, propylenglykol, xylitol, polypropylenglykol, polyethylenglykol, hydrogenovaný kukuřičný sirup a směsi těchto látek. Zvláště výhodným nosným prostředím je kapalná směs, která obsahuje 3 až 30 % vody, 0 až 90 % glycerolu a 0 až 80 % sorbitolu. Množství nosiče se bude pohybovat v rozmezí 25 až 99,9, s výhodou v rozmezí 70 až 95 % hmotnostních.

V případě, že prostředek podle vynálezu má formu zubní pasty nebo gelu pro léčení přecitlivělosti dentinu, bude v typických případech obsahovat přírodní nebo syntetické zahušťovadlo v množství 0,1 až 10, s výhodou 0,5 až 5 % hmotnostních. Ze zahušťovadel je možno uvést hydroxypropylmethylcelulózu, hydroxyethylcelulózu, sodnou sůl karboxymethylcelulózy, xanthanovou gumu, tragakanthovou gumu, karayovou gumu, arabskou gumu, karagen, škrob, algináty a karagenany.

Do prostředků pro léčení přecitlivělosti dentinu se obvykle zařazují také smáčedla. Může přitom jít o smáčedla aniontového, neiontového, kationtového nebo



amfoterního typu. Nejvýhodnější je laurylsíran sodný, dodecylbenzensulfonát sodný a laurylsarkosinát sodný. Smáčedla se obvykle užívají v množství 0,5 až 80 % hmotnostních. Pro ochranu proti zubnímu kazu se do těchto prostředků obvykle přidávají zdroje fluoridových iontů. Vhodným zdrojem fluoridových iontů může být fluorid sodný, fluorid draselný, monofluorofosfát cínatý, fluorid vápenatý, fluorid cínatý a monofluorofosfát sodný. Tyto zdroje obvykle uvolňují 25 až 3500 ppm fluoridového iontu. Prostředky proti zubnímu kazu budou obvykle přítomny v množství 0,05 až 3,0 % hmotnostních, s výhodou 0,5 až 1,0 % hmotnostních.

Látky pro úpravu chuti jsou v prostředcích tohoto typu obvykle založeny na mátové příchuti. Jako příklad jiných chuťových látek je možno uvést mentol, hřebíček, eukalypt a anýz. Chuťové látky mohou být obsaženy v množství 0,1 až 5,0 %. Prostředky mohou obsahovat také sladidla, například sacharin, cyklamát sodný, aspartam, sacharózu a podobně v množství 0,1 až 5,0 % hmotnostních. Prostředky mohou obsahovat ještě další přísady, jako konzervační činidla, silikony, jiné syntetické nebo přírodní polymery, prostředky proti zánětu dásní, proti tvorbě zubního kamene, bělicí činidla a další žádoucí složky, které jsou často přidávány do běžných zubních past, může jít například o uhličitán sodný nebo peroxid vodíku. Je také vhodné, aby tyto materiály byly kompatibilní s běžnými prostředky pro odstranění citlivosti zubů, jako je dusičnan draselný, chlorid draselný a hydrogenuhličitán draselný a také s novými desenzitizačními prostředky, které byly popsány například v US 5589159.

V případě perorálního použití k léčení přecitlivělosti dentinu je možno použít celou řadu nosných prostředí. Může jít například o pasty, gely, ústní vody, prášky, gemy, pěny, suspenze a roztoky, všechny tyto formy spadají do rozsahu vynálezu.

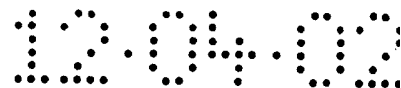
V případě použití jako kostní implantáty nebo k vytvoření povrchu pro implantáty je možno k bioaktivním materiálům podle vynálezu přidávat další látky, jako antibiotika, strukturní vlákna a/nebo polymerní pryskyřice v závislosti na použití.

Příprava

Materiály podle vynálezu je s výhodou možno připravit snadným způsobem s vyloučením nákladných a dlouhých postupů, jako jsou postupy, při nichž jsou materiály odvozeny z taveniny nebo postupy přeměny solů v gel.

Bioaktivní materiály podle vynálezu je možno připravit několika způsoby a při použití řady chemických modifikací, tak aby výsledné materiály byly upraveny pro specifické použití, protože tímto způsobem je možno zvýšit biologickou účinnost materiálu. Způsoby podle vynálezu je možno použít pro výrobu bioaktivních materiálů podle vynálezu, které jsou založeny výlučně na obsahu křemíku, kyslíku a vápenatých iontů.

1. Modifikovaný způsob přeměny solů na gel pro výrobu anorganických skel



Běžná syntéza skla při přeměně solu na gel obvykle spočívá v tom, že se alkoxid kovu jako prekursor smísí s vodou a katalyzátorem s následnou „polymerací“ alkoxidu kovu za vzniku gelu s následujícími stupni: 1) sintrování za tepla při teplotě v rozmezí 600 až 900 °C, 2) kalcinace působením tepla a často 3) sušení za superkritických podmínek k udržení integrity nanostrukturovaného materiálu.

Na rozdíl od skel, připravovaných z taveniny si skla, připravená přeměnou solu na gel udržují bioaktivitu, obdobnou čistému silikagelu. Zvláštní vlastností zpracování přeměnou solu na gel je příprava mikroporézních materiálů. Přitom dochází k dvěma výhodným důsledkům: 1) vysoký povrch, spojený s porézním silikagelem s obsahem vápníku vede k rychlému vzestupu koncentrace vápenatých iontů v obklopujícím roztoku a 2) struktura, získaná tímto způsobem vytváří porézní vrstvu gelu i při snížené výměně iontů a snížené rychlosti rozpouštění při vzestupu obsahu oxidu křemičitého. Tyto dva faktory jsou pravděpodobně příčinou vysoké rychlosti tvorby minerálních látek a vysoké bioaktivity při odlišném složení materiálu. Bylo prokázáno, že oxid křemičitý, připravený přeměnou solu na gel má vysoce hydrolyzovaný povrch oxidu křemičitého, který zahajuje a usnadňuje ukládání apatitu ze simulovaných tělesných tekutin.

Bylo tedy dosaženo překvapivě příznivé poréznosti a vysokého povrchu u materiálů, připravených modifikovanou přeměnou solu na gel, takže není nutné materiál dále zpracovávat obvyklými postupy, jako jsou sintrování při použití tepla, kalcinace za tepelného zpracování a sušení

za superkritických podmínek k udržení integrity nanostrukturovaného materiálu, uvedené stupně byly dříve používány k dosažení správně vytvořeného materiálu.

V tomto modifikovaném způsobu přeměny solů na gel podle vynálezu pro výrobu anorganických materiálů se hydrolyzuje prekursor alkoxyd vápenatého, tetraethoxysilan TEOS a popřípadě triethylfosfát TEP v kyselém prostředí při nízkých teplotách za vzniku gelu. Další vhodné složky budou odborníkům zřejmé. Postup je také možno uskutečnit při použití alkalických podmínek při hydrolýze. Bylo prokázáno, že tímto způsobem je možno upravovat morfologii a rozměr částic získaných práškových materiálů.

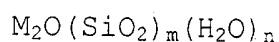
2. Modifikovaný způsob přeměny solů na gel pro výrobu organicky modifikovaných křemičitanů (Ornosilů)

Při tomto postupu se nejprve použije hydrolýza, popsána při modifikované přeměně solů na gel k přípravě hybridních organických/anorganických materiálů a pak se vytvoří anorganická síť. Při budování této sítě se kondenzační reakce účastní také organické funkční skupiny a jsou začleňovány do vytvářené sítě. Při tomto druhém postupu se připravují hybridní organické/anorganické látky z prekurzorů, kterými jsou zejména polydimethylsiloxan PDMS a tetraethoxysilan TEOS s koncovými silanolovými skupinami jako zdroje křemíku, tyto látky byly popsány v publikaci Hu a MacKenzie, Journal of Material Science, 27, 4415-4420, 1992. Konečná velikost částic, povrchová modifikace a reaktivita mohou být řízeny změnami v parametrech postupu, specificky volbou katalyzátoru a pH v systému. Je výhodné řídit

vlastnosti materiálu změnami poměrů organické a anorganické složky. V případě, že se do hybridního organického/anorganického materiálu přidávají vápenaté ionty a další klíčové materiály pro bioaktivitu, budou mít výsledné látky bioaktivitu i flexibilitu. Řízení velikosti částic, povrchové morfologie, flexibility a bioaktivity materiálů podle vynálezu umožňuje přesné přizpůsobení těchto materiálů pro požadovaný účel.

3. Použití a modifikace přírodních anorganických látek (běžně dodávané křemičitany)

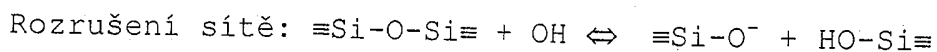
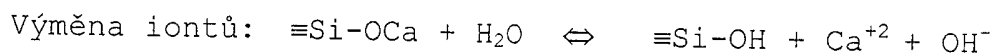
Bioaktivní látky podle vynálezu je možno připravit při využití nebo modifikaci přírodně se vyskytujících analogů anorganického materiálu, to znamená křemičitanu vápenatého, získaného z wollastonitu. Běžně se dodávají křemičitany, které lze vyjádřit obecným vzorcem



kde M znamená alkalický kov a m a n je počet molů oxidu křemičitého a vody na 1 mol M_2O .

Složení běžně dodávaných křemičitanů je typicky definováno hmotnostním poměrem SiO_2 k M_2O . Tyto rozpustné látky mají řadu použití, zejména slouží jako zdroje reaktivních primárních oxidů křemičitých. Schopnost těchto anorganických materiálů snadno vytvářet reaktivní oxid křemičitý je klíčem k jejich schopnosti srážet minerální látky s obsahem vápníku. Rychlost rozpouštění rozpustných křemičitanů závisí na hmotnostních poměrech ve skle, na koncentraci pevných látek, teplotě, tlaku, velikosti částic a celkovém povrchu. K rozpouštění

typicky dochází ve dvou stupních, které zahrnují výměnu iontů a rozrušení sítě.



Dodávaný křemičitan vápenatý nemusí odpovídat požadavkům nebo nemusí mít požadované funkční skupiny a může tedy být zapotřebí uskutečnit úpravu velikosti částic, povrchovou úpravu a/nebo jiné zpracování získaného materiálu. Běžně dodávaný materiál od Alfa Aesar byl při dodání při vyhodnocení málo aktivní. Avšak po mletí materiálu v kuličkovém mlýnu na velikost částic 5 μm bylo možno pozorovat zvýšení bioaktivity tohoto materiálu. Přírodně se vyskytující křemičitan vápenatý, získaný z wollastonitu měl in vitro dostatečnou bioaktivitu.

Uvedené materiály s obsahem křemičitanu vápenatého, meta(CaSiO_3), ortho(Ca_2SiO_4) apod. je možno běžně získat od velkých chemických společností, jako jsou Alfa Aesar a Aldrich.

4. Výroba anorganických částic pomocí srážení

Jde o nejvýhodnější postup. Při tomto postupu, založeném na srážení, se přeměna solu na gel modifikuje srážením tak, aby došlo k odstranění nejobtížnějších částí postupu, které jsou spojeny s uvedenou přeměnou. Při tomto postupu se sol mění na gel jednoduchým vysrážením amorfního oxidu a nikoliv skutečným přechodem přes stadium solu a gelu. Anorganické částice se připravují svrchu popsaným způsobem řízenou hydrolyzou

TEOS a výslednou kondenzací reaktivních iontů ze zdroje vápníku, kterým může být vápenatá sůl, například dusičnan vápenatý nebo derivát typu alkoxidu, například methoxid vápenatý. Anorganické částice mohou obsahovat specifická činidla, ionty, polymery nebo koloidní částice, které činí materiály podle vynálezu bioaktivními.

Při tradiční přeměně solu na gel nebo při modifikovaném postupu podle vynálezu jsou často křemičitanové gely syntetizovány hydrolýzou prekurzorů typu monomerních tetrafunkčních alkoxidů působením anorganické kyseliny, například kyseliny chlorovodíkové nebo baze, například amoniaku jako katalyzátoru. Na úrovni funkčních skupin je možno přeměnu solu na gel popsat třemi reakcemi:

1. hydrolýza

$$\equiv\text{Si-OR} + \text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons \equiv\text{Si-OH} + \text{ROH}$$

esterifikace
2. kondenzace alkoholu

$$\equiv\text{Si-OR} + \text{HO-Si}\equiv \rightleftharpoons \equiv\text{Si-O-Si}\equiv + \text{ROH}$$

alkohololýza
3. hydrolýza

$$\equiv\text{Si-O-Si}\equiv + \text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons \equiv\text{Si-OH} + \text{HO-Si}\equiv$$

kondenzace vody

kde R znamená alkylovou skupinu vzorce $\text{C}_x\text{H}_{2x+1}$.

Při hydrolyzační reakci dochází k náhradě alkoxidových skupin OR hydroxylovými skupinami OH. Při následné kondenzační reakci, již se účastní slanolové

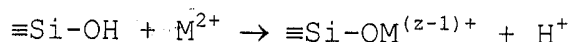
skupiny, vznikají siloxanové vazby Si-O-Si a jako vedlejší produkty vznikají alkohol, ROH nebo voda. Při většině reakcí začíná kondenzace před dovršením hydrolýzy.

Vzhledem k tomu, že voda a alkoxyasilan jsou nemísitelné, obvykle se užívá společné rozpouštědlo pro tyto látky, například alkohol, které slouží také jako homogenizační látka při přeměně solu na gel. Avšak gel je možno připravit ze směsi alkoxyidu křemíku a vody i bez přidání rozpouštědla vzhledem k tomu, že množství alkoholu, vytvářeného jako vedlejší produkt při hydrolýze je obvykle dostatečné pro homogenizaci počáteční fáze rozděleného systému. Bylo prokázáno, že po ukončení hydrolýzy dochází po přidání reaktivní látky, zejména dusičnanu vápenatého do reakční nádoby k vysrážení oxidu křemičitého vzhledem k destabilizaci povrchového náboje solu. Tento vysrážený materiál byl zcela neočekávaně velmi úspěšný při použití k uzavření dentinových kanálek a podle fotografií v elektronovém mikroskopu, SEM je tato látka velmi dobrým mineralizačním činidlem pro dentin, jak je zřejmé z výkresů, kde jsou srovnávány dvě kalcifikované tkáně nebo dva povrchy dentinových kotoučů, z nichž jeden na obr. 1 není žádným způsobem zpracován a druhý na obr. 2 je zpracován při použití materiálu, připraveného tímto výhodným způsobem.

Při nejvýhodnějším způsobu srážení, kterým je srážení ze zředěného roztoku, je možno získat amorfni organický materiál typu CaO-SiO₂ reakcí zředěného zdroje křemičitanu, to znamená roztoku vodného křemičitanu draselného nebo sodného s rozpustným zdrojem vápníku, jak bylo popsáno svrchu. Tento postup dovoluje upravovat

fyzikální vlastnosti i konečné rozměry částic nebo koncentrací. Materiály, připravené tímto srážením ze zředěného roztoku mají velmi dobré vlastnosti při použití ve vodné disperzi i v prostředcích pro péči o zuby, jak bylo prokázáno hydraulickými zkouškami i mikrofotografiemi v elektronovém mikroskopu tak, jak jsou znázorněny na obr. 3 a 4, které opět zobrazují dva obdobně připravené povrchy dentinu, nezpracovaný a zpracovaný materiálem podle vynálezu.

I když není zapotřebí se vázat na jakékoliv teoretické vysvětlení, předpokládá se, že dvojmocný vápník a další klíčové látky pro bioaktivitu je možno přidávat do vytvářejícího se solu oxidu křemičitého za vzniku částicového hybridního materiálu. Obecně lze uvést, že stabilizace koloidů elektrostatickým způsobem je souhrnně popsána v teorii DLVO (teorie Derjaguina, Landaua, Veriveriho a Overbeaka, popisující stabilitu suspenzí), teorie je známa pracovníkům v oboru koloidní chemie. Oxid křemičitý nevyhovuje této teorii vzhledem k tomu, že je zjevně stabilizován vrstvou adsorbované vody, která brání koagulaci i v oblasti isoelektrického bodu. Přidáním kationtů do vodného solu oxidu křemičitého je možno snížit stupeň hydratace a tak destabilizovat oxid křemičitý. V publikacích Allen a Matijevic, *J. Colloid and Interface Sci*, 31[3], 1969, 287-296, 33[3], 1970, 420-429, 35[1], 1971, 66-76 se uvádí, že při přidání soli k solu dojde k výměně iontů následujícím způsobem:



kde M^{2+} je nehydrolyzovaný kation s nábojem z .

Vzhledem k tomu, že silanolové skupiny jsou místy pro adsorbci vody, snižuje odstranění skupin SiOH při výměně iontů hydrataci a tím také snižuje stabilitu koloidu. Z reakční směsi se sráží křemičitan, obsahující dvojmocný vápník, který je možno snadno z roztoku odstranit filtrací a znovu uvést do suspenze v nosném prostředí, vhodném pro použití k ošetření zubů. Zbývající roztoky je možno znovu použít, čímž dochází k vysoké hospodárnosti využití materiálu.

Při provádění způsobu podle vynálezu srážením je možno použít jako zdroj křemíku křemičitan sodný [CAS#1344-09-8]. Při přidání příslušného množství rozpustného zdroje vápníku, zejména dusičnanu vápenatého k roztoku křemičitanu sodného, dojde k vysrážení křemičitanu s obsahem vápníku, jehož složení je podobné složení svrchu popsaných materiálů. Množství vápenatých iontů, které je nutno přidat do roztoku křemičitanu, je možno stanovit stechiometrickými výpočty nebo pomocí předběžných pokusů.

Srážecí postup podle vynálezu má ve srovnání s dalšími postupy řadu výhod. Při provádění způsobu podle vynálezu nevznikají žádné vedlejší produkty, které by mohly znečistit výsledný produkt a bránit jeho zařazení do standardních prostředků pro ošetření zubů, to znamená, že materiály neobsahují ethanol ani zbývající TEOS. Mimo to je průběh reakce při tomto postupu takový, že je možno snadno řídit v průběhu reakce velikost výsledných částic, takže je možno odstranit nutnost další úpravy částic nebo mletí. Tyto postupy jsou nejen nákladné, avšak mohou také zvýšit nebezpečí znečištění výsledného produktu. Mimoto reakce vyžaduje pouze dvě složky, to znamená křemičitan

sodný a příslušný zdroj vápníku. Obě tyto chemické látky jsou snadno běžně dostupné a poměrně levné ve srovnání s jinými postupy.

Při provádění tohoto postupu již nevyžaduje materiál, vysrážený a oddělený od zbývajících rozpouštědla žádné specifické další zpracování, to znamená promývání, sušení při vyšší teplotě nebo za superkritických podmínek, ani není zapotřebí uskutečnit kalcinaci nebo extrakci organickým rozpouštědlem.

Dále je výhodné, aby byla srážecí reakce řízena tak, aby vznikl amorfní materiál s dostatečně malým průměrem částic tak, aby nebylo zapotřebí uskutečnit mletí, drcení nebo jiné zmenšování částic. Tím se dále sníží možnost znečištění vzorku a způsob podle vynálezu bude ještě hospodárnější.

Výhodné provádění uvedené chemické reakce při teplotě místnosti vede k získání vysoce porézního oxidu křemičitého s obsahem vápníku, tento materiál je obdobný bioaktivnímu sklu, připravenému obvyklou přeměnou solu na gel. Získaný anorganický materiál se ničím nepodobá bioaktivnímu sklu, získanému sintrováním při použití tepla, které je běžným produktem jiných postupů.

Ve výhodném provedení při reakci vzniká oxid s obsahem vápníku na bázi pouze dvou složek, oxidu vápenatého a oxidu křemičitého, reakce probíhá při teplotě místnosti v běžných rozpouštědlech, vhodných pro použití u materiálů, určených pro péči o zuby, mimoto je postup bezpečný a snadno proveditelný.

Bioaktivní materiál, připravený v následujících příkladech je vhodný pro nejrůznější použití například a) pro usnadnění zachycení kostních buněk v případě uložení do prostředí pro tkáňové kultury k náhradě kostních defektů, při naočkování tohoto materiálu buňkami dojde ke tvorbě kostní tkáně, b) jako implantát k vyplnění dutin v kostech a v zubních kanálcích, c) jako prostředek pro péči o ústní dutinu, zejména při remineralizaci zubů, d) k úpravě defektů periodontu a k léčení přecitlivělosti dentinu.

Při úpravě kostních defektů může jít o úpravu cystických defektů, míst po odstranění benigních a zhoubných nádorů, defektů po ztrátě kostní tkáně, úpravu zlomenin a kloubů, úpravu defektů v případě osteoporózy a defektů periodontu.

Praktické provedení vynálezu bude osvětleno následujícími příklady, které však nemají sloužit k omezení rozsahu vynálezu.

Příklady provedení vynálezu

V příkladech, které se týkají léčení přecitlivělosti dentinu byly pokusy prováděny při použití modifikovaného modelu pro citlivost dentinu in vitro podle US 5270031. Při tomto postupu se rozřízne neporušený třetí lidský molár, prostý zubního kazu nebo plomby kolmo na podélnou osu zubu na řezy přibližně 1 mm. Pro zkoušky se použijí řezy, které obsahují dentin a jsou prosté skloviny. Tyto řezy se pak naleptají roztokem kyseliny ethylendiamin-tetraoctové, EDTA k odstranění plaku. Kotouč se uloží do komory zkušebního zařízení, popsaného v publikaci Journal

of Dental Research 57, 187, 1978. Tato specifická vodotěsná komora se spojí se zásobníkem kapaliny pod tlakem, zásobník obsahuje kapalinu, napodobující osmotický tlak v lidském těle. Při použití směsi plynného dusíku a oxidu uhličitého je možno udržet tuto kapalinu na pH ve fyziologickém rozmezí. Zařízení obsahuje skleněnou kapiláru, spojenou s měřicím zařízením. Do této kapiláry se vstříkne vzduchová bublina a měří se pohyb této bubliny v průběhu času, čímž se měří průtok kapaliny dentinovým kotoučem. Bylo potvrzeno, že kapalina vystupuje z dentinových kanálek v případě normální zubní tkáně.

Po měření základního průtoku dentinovým kotoučem se na zevní povrch kotouče nanese zkoumaná směs, kterou může být zubní pasta, gel nebo ústní voda tak, aby byl napodoben běžný způsob nanášení těchto materiálů. Po definované době nanesení se pokusný materiál opláchne a měří se průchod kapaliny. Tímto způsobem je možno vyhodnotit různé pokusné materiály jako takové nebo jako složku výsledných prostředků na schopnost zabránit průtoku kapaliny dentinovými kanálky. Je tedy možno vypočítat snížení průtoku v procentech, vyvolané nanesením pokusného materiálu.

Ve všech provedených příkladech bylo zapotřebí inkubace se slinami ke snížení průtoku. Aby bylo možno sledovat mineralizační potenciál nových látek, bylo zapotřebí použít prodlouženého časového období a modifikace měření průtoku kapaliny dentinovými kanálky. Po počátečním měření se komora vyjme ze zařízení a na komoru se napojí zásobník se sterilními filtrovanými lidskými slinami tak, aby došlo ke styku slin s povrchem

dentinu. Přitom je nutno zabránit styku komory se vzduchem a ztrátě kapaliny. Komora se pak uloží do inkubátoru, kde se udržuje na tělesné teplotě. Po dostatečné době se komora vyjme, zásobník se slinami se odpojí a komora se znovu zařadí do měřicího přístroje. Pak je možno znovu změřit průtok kapaliny dentinem a znovu nanést pokusný materiál. V následujících příkladech je výsledek získán ze tří aplikací při 40 hodinách inkubace se slinami.

V následujících příkladech jsou všechny teplotní údaje uvedeny ve stupních Celsia a všechny díly a procentuální údaje jsou hmotnostní, není-li uvedeno jinak.

Příklad 1

Modifikovaná přeměna solu na gel - Ormosil

Jako výchozí materiál byl použit analyticky čistý dusičnan vápenatý, tetraethoxysilan TEOS a polydimethylsiloxan PDMS. Jako rozpouštědlo byl použit analyticky čistý 2-propanol a tetrahydrofuran a jako katalyzátor kyselina chlorovodíková. 10 g TEOS a 5,9 g PDMS s koncovými silanolovými skupinami byly smíseny ve směsi 4,8 ml 2-propanolu a 3,2 ml tetrahydrofuranu. Tento roztok byl označen jako roztok A. Příslušné množství 0,42 g dusičnanu vápenatého bylo rozpuštěno v destilované vodě a v 35% roztoku HCl. K roztoku bylo přidáno 7,0 ml 2-propanolu za stálého míchání a roztok byl označen jako roztok B. Tento postup je odvozen od syntézy bioaktivních materiálů typu Ormosil podle publikace Tsuru a další, Mat. Res. Soc. Symp. Proc. sv. 435, s. 404, 1996. Roztoky

A a B byly smíseny a 30 minut zahřívány na teplotu varu 80 °C pod zpětným chladičem za stálého míchání.

Po uvedené době varu pod zpětným chladičem byla směs uložena do směsi ledu a vody a zchlazena na 25 °C k zastavení reakce, nalita do nádobek a ponechána ztuhnout na gel při teplotě místnosti. Po vytvoření gelu byl materiál umlet na nepravidelné částice s velikostí 10 µm nebo nižší, přičemž většina částic měla průměr 2 µm nebo nižší. Mletí je možno uskutečnit jakýmkoliv postupem, například v kuličkovém mlýnu, v rázovém mlýnu, v mlýnu MICROS, v rotačním mlýnu s noži, v kladivovém mlýnu nebo klecovém mlýnu. Získaný materiál se známou velikostí částic byl pak dispergován v glycerolu a podroben zkouškám in vitro, tak jak byly svrchu popsány, ve formě suspenze s různou koncentrací účinné látky.

V tomto provedení vynálezu bylo možno pozorovat při opakovaném nanesení 20% suspenze dobrou schopnost snižovat průtok kapaliny dentinem, jak je zřejmé z následující tabulky 1.

Tabulka 1. Snížení průtoku kapaliny po nanesení disperze složeného organického/anorganického materiálu v glycerolu

Zpracování	Průměrné následné zpracování 40 h	Standardní odchylka	Velikost vzorku (N=)
20% suspenze organického/ /anorganického složeného materiálu v glycerolu	61,5 %	± 12,9	4

Je nutno uvést, že při opakované aplikaci a inkubaci se zfiltrovanými slinami nedošlo k podstatnému snížení průtoku kapaliny v případě, že byly vyhodnocovány materiály, které nebyly bioaktivní. Mimoto byla integrita nezpracovaného povrchu dentinu a povrch dentinu, zpracovaný působením placebo potvrzena mikrofotografiemi v elektronovém mikroskopu. Nebylo možno pozorovat žádné uzavření kanálku v případě použití jemně mleté pemzy ke zpracování povrchu dentinu. Podobně v případě, že byl dentin pouze vystaven působení sterilních slin, nedošlo ke snížení průtoku kapaliny dentinem, jak bylo prokázáno vyhodnocením v elektronovém mikroskopu SEM.

Příklad 2

Modifikovaná přeměna solu na gel - Ormosil

Ve druhém provedení vynálezu byl materiál připraven ze stejných prekursorů jako v příkladu 1 podobným způsobem. V tomto příkladu však bylo podstatně zvýšeno celkové množství dusičnanu vápenatého, který je zdrojem vápníku, a to až na 1,25 g. I když toto zvýšení snížilo mechanickou pevnost původního materiálu, měl výsledný prostředek vyšší schopnost snížit průtok kapaliny dentinem v různých koncentracích v disperzích v glycerolu, jak je zřejmé z výsledků v tabulce 2.

Tabulka 2. Snížení průtoku kapaliny po působení disperze organického/anorganického materiálu v glycerolu při vysokém obsahu vápenatých iontů

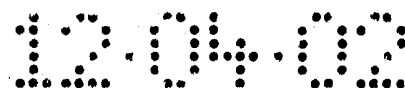
Zpracování	Průměrné následné zpracování 40 h	Standardní odchylka	Velikost vzorku (N=)
5,0% disperze organického/ /anorganického složeného materiálu v glycerolu	100 %	0,0	4
20% disperze organického/ /anorganického složeného materiálu v glycerolu	100 %	0,0	4

Tímto materiálem bylo možno dosáhnout rychlejší a úplnější úzávěr kanálků ve srovnání s materiálem z příkladu 1, jak je zřejmé také z obr. 6, kde je znázorněn povrch dentinového kotouče po zpracování materiálem, připraveným tímto modifikovaným způsobem přeměny solů na gel. Na obr. 5 je pro srovnání znázorněn povrch nezpracovaného dentinu.

Příklad 3

Modifikovaná přeměna solů na gel - anorganické materiály

Výlučně anorganický materiál byl připraven přeměnou solů na gel při teplotě místnosti. Při přípravě tohoto materiálu byly užity podobné prekursory jako v příkladu 2, avšak byly vynechány PDMS a tetrahydrofuran. V tomto příkladu nebyl použit 2-propanol, který je rozpouštědlem pro TEOS, přičemž TEOS byl použit pouze jako zdroj křemíku. Postup je stejný jako v příkladech 1 a 2. Produkt postupu z tohoto příkladu však obsahuje pouze vápík, křemík a kyslík. Přestože má výsledný materiál



malou mechanickou pevnost, je velmi účinný jako látka, uzavírající dentinové kanálky. Mimoto je nepřítomnost PDMS a tetrahydrofuranu příznivá z toxikologického hlediska.

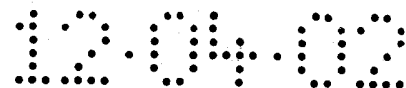
Tabulka 3. Snížení průtoku v procentech při použití disperze anorganického materiálu, vytvořeného přeměnou solů na gel, v glycerolu.

Zpracování	Průměrné následné zpracování 40 h	Standardní odchylka	Velikost vzorku (N=)
20% suspenze anorganického složeného materiálu v glycerolu	97,4 %	± 3,7	8

Příklad 4

Modifikovaná přeměna solů na gel - reakce, katalyzovaná přítomností baze

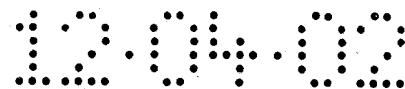
K řízení tvaru a průměru výsledných částic v suspenzi byla použita přeměna solů na gel, katalyzovaná přítomností baze. Jako výchozí materiály byly použity následující látky: 50 ml TEOS, 75 ml ethanolu, 70 ml vody, 0,575 g 30% hydroxidu amonného a 3,6 g dusičnanu vápenatého. Při těchto reakcích je amoniak použit jako katalyzátor, vyvolávají tvorbu kulovitých částic. Postup je založen na publikaci Stöbber and Fink, Controlled Growth of Monodisperse Silica Spheres in the Micron Size Range, Journal of Colloid and Interface Science, 26,



62-69, 1968. Výsledný částicový materiál byl velmi účinným mineralizačním činidlem, jak je zřejmé z tabulky 4. Seriové mikrofotografie v elektronovém mikroskopu prokázaly úplné překrytí dentinových kanálků vzhledem k mineralizaci ústí těchto kanálků u vzorků, zpracovaných pomocí uvedeného materiálu. Na nezpracovaných vzorcích je možno pozorovat četné otevřené kanálky, které tvoří oblasti přecitlivělosti zubu. Mimoto je možno snadno řídit tvar a morfolologii částicového materiálu, což usnadní celé zpracování. Elementární analýza materiálu potvrdila přítomnost velkého množství vápenatých iontů a křemíku v poměru, který předpokládá bioaktivitu. Na obr. 7 a 6 jsou srovnány dva obdobně připravené povrchy dentinu, z nichž jeden je nezpracovaný a druhý je zpracován působením prostředku z příkladu 8.

Tabulka 4. Snížení průtoku v procentech při použití disperze anorganického složeného materiálu v glycerolu.

Zpracování	Průměrné následné zpracování 40 h	Standardní odchylka	Velikost vzorku (N=)
5,0% disperze anorganického složeného materiálu v glycerolu	98,0 %	± 3,4	3
10,0% disperze anorganického složeného materiálu v glycerolu	97,7 %	± 3,4	17



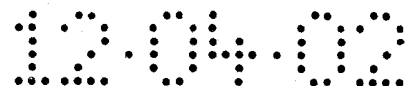
Příklad 5

Přírodně se vyskytující minerální látky

V tomto případě byl použit orthokřemičitan vápenatý $(\text{CaO})_2\text{-SiO}_2$ s průměrem částí v rozmezí 0,088 až 0,044 mm, odvozený od wollastonitu (Alfa Aesar). Výsledky, které již byly při použití tohoto materiálu uveřejněny prokazovaly, že pseudowollastonit, syntetizovaný 2 hodiny ze stechiometrického množství uhličitanu vápenatého a oxidu křemičitého při teplotě 1500 °C je bioaktivní v simulovaných tělesných tekutinách, jak je popsáno v publikaci De Aza PN a další, Bioactivity of Pseudowollastonite in Human Saliva, Journal of Dentistry, 27, 1999, 107-113. Při použití vzorku materiálu od svrchu uvedeného výrobce byla velikost částic nevhodná pro uvedené použití, takže byl materiál podroben mletí v glycerolu v kuličkovém mlýnu na střední průměr částic, vhodný pro mineralizaci mikroporézního substrátu. Jak je zřejmé z tabulky 5, byl výsledný částicový materiál účinným mineralizačním prostředkem.

Tabulka 5. Snížení průtoku dentinem při použití disperze orthokřemičitanu vápenatého, odvozeného od wollastonitu.

Zpracování	Průměrné následné zpracování 40 h	Standardní odchylka	Velikost vzorku (N=)
20% suspenze orthokřemičitanu vápenatého, odvozeného od přírodního materiálu (Alfa Aesar)	74,3 %	± 30,0	4



Příklad 6

Příprava anorganických částic pomocí srážení

Při použití běžně dodávaného dusičnanu vápenatého a roztoku křemičitanu sodného byla připravena sraženina. K 72,8 % hmotnostním 40% roztoku křemičitanu sodného a 27,2 % hmotnostním 75% roztoku tetrahydrátu vápenatého v deionizované vodě se přidá při míchání vysokou rychlostí roztok křemičitanu sodného. Okamžitě dojde ke tvorbě sraženiny. Tato sraženina, kterou je křemičitan vápenatý jako anorganická sraženina CSIP, se suší 40 hodin při teplotě 60 °C.

Částice uvedeného materiálu se zmenší mletím, například při použití rázového mlýnu s použitím vzduchu, jednoduchého kuličkového mlýnu a podobně. Je však možné také upravovat velikost částic změnou pH nebo zředěním roztoku křemičitanu sodného při udržování vysoké koncentrace dusičnanu vápenatého, čímž se sníží konečná velikost částic sraženiny. Na velmi dobrou schopnost uzavírat dentinové kanálky je možno usoudit z hodnot, které jsou uvedeny na obr. 3 a 4 pro průtok vody a s příslušných mikrofotografií dentinu, nezpracovaného nebo ošetřeného prostředkem z příkladu 6.

Příklad 7

Zubní pasta pro snížení citlivosti zubů byla připravena při použití složek, uvedených v následující tabulce. Desensitizačním činidlem v tomto příkladu může být jakýkoliv materiál svrchu uvedeného typu Ormosil, anorganické složené materiály, synteticky odvozené

anorganické materiály nebo materiály, získané přeměnou solu na gel nebo také materiály, odvozené od křemičitanu sodného. Množství jednotlivých složek v tabulce je uvedeno v % hmotnostních, vztaženo na hmotnost celého prostředku, která tvoří 100 %.

Složka	% hmotnostní
voda	48,4
křemičitan vápenatý, odvozený z roztoku křemičitanu sodného [1344-09-8] a $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$ [13477-34-4]	5,0
laurylsarkosinát sodný	0,4
sodná sůl sacharinu	0,3
fluorid sodný	0,2
hydroxyethylcelulóza	2,3
hydratovaný abrasivní oxid křemičitý	6,0
laurylsíran sodný	1,2
glycerol	23,0
hydratovaný oxid křemičitý jako zahušťovadlo	8,0
mátový olej	0,2

Příklad 8

Byla připravena další zubní pasta s obsahem desensitizačního činidla, tvořeného materiálem typu Ormosil, anorganickým složeným materiálem, synteticky odvozeným anorganickým materiálem nebo přeměnou solu na gel. Složky jsou opět uvedeny v procentech hmotnostních.

Složka	% hmotnostní
Ormosil s vysokým obsahem vápníku	3,0
laurylsarkosinát sodný	0,6
sodná sůl sacharinu	0,3
fluorid sodný	0,3
hydroxyethylcelulóza	2,3
abrasivní hydratovaný oxid křemičitý	6,0
laurylsíran sodný	1,2
glycerol	71,1
hydratovaný oxid křemičitý jako zahušťovadlo	8,0
mátový olej	0,2

Příklad 9

Třetí zubní pasta byla připravena jako dvoufázový systém. Tato zubní pasta může být uložena do jedné tuby, v níž jsou fáze udržovány od sebe odděleně pomocí přepážky, rozdělující obal, pasta může být také uložena do čerpadla s dvěma komorami, které dávkuje obě fáze současně nebo může být tato pasta balena do oddělených tub, z nichž se materiál nanáší postupně.

Složka	Fáze A	Fáze B
	% hmotnostní	
anorganický složený materiál, katalyzovaný bází	3,0	-
laurylsarkosinát sodný	0,6	0,6
hydroxyethylcelulóza	2,3	-
laurylsíran sodný	1,2	-
glycerol	82,8	-
hydratovaný oxid křemičitý jako zahušťovadlo	8,0	8,0
methylsalicylát	0,1	-
fluorid sodný	-	0,3
sodná sůl sacharinu	-	0,3
voda	-	84,6
mátový olej	-	0,2
hydratovaný abrasivní oxid křemičitý	-	6,0

Účinnou složku je také možno zpracovat na různé ústní vody pro snížení přecitlivělosti zubů. K dosažení homogenní disperze materiál typu Ormosil, anorganických složených materiálů, synteticky odvozených anorganických materiálů, materiálů, získaný přeměnou solů na gel nebo materiálů, odvozených od přírodních křemičitanů vápenatých z minerálních prekursorů je nutno použít velmi jemné částice. Toho je možno dosáhnout chemickou modifikací nebo mechanickým mletím materiálu.

Příklad 10

Byla připravena léčivá ústní voda a ústní voda s obsahem fluoridu, množství jednotlivých složek v těchto prostředcích je uvedeno v následující tabulce v procentech hmotnostních (úprava na pH 6).

Složka	Léčivá ústní voda	Voda s fluoridem
anorganický srážený materiál	1,0	-
ethylalkohol	15,0	-
glycerol	20,0	15,0
polyethylenglykol	0,5	-
voda	61,5	73,5
karamelové barvivo	do požadovaného odstínu	-
sodná sůl sacharinu	0,03	0,05
Ormosil	-	2,0
alkohol	-	5,0
mátový olej	-	0,25
Poloxamer 338	-	1,0
fluorid sodný	-	0,05
benzoát sodný	-	0,1
barviva FD&C	-	do požadovaného odstínu

Zastupuje:

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Prostředek pro náhradu defektů kalcifikovaných tkání, v y z n a č u j í c í s e t í m, že je tvořen amorfním bioaktivním částicovým materiálem, obsahujícím v podstatě vápník, křemík a kyslík.
2. Prostředek podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se amorfni materiál volí ze skupiny
 - a) reakční produkt zdroje organického křemičitanu a zdroje vápníku,
 - b) produkt hydrolýzy tetraethylorthokřemičitanu s obsahem vápníku,
 - c) sol-gel oxidu křemičitého s obsahem vápníku,
 - d) binární vysrážený materiál s oxidem vápenatým a křemičitanem,
 - e) syntetický analog přírodně se vyskytujícího křemičitanu vápenatého, podobného wollastonitu,
 - f) vysrážený reakční produkt zdroje rozpustného vápníku a roztoku křemičitanu.
3. Prostředek podle nároku 2, v y z n a č u j í c í s e t í m, že amorfni materiál je vysrážený reakční produkt zdroje rozpustného vápníku a zdroje zředěného křemičitanu, který se volí z vodného roztoku křemičitanu draselného nebo sodného.
4. Prostředek podle některého z nároků 1 až 3, v y z n a č u j í c í s e t í m, že průměrná velikost částic je 10 μm nebo nižší.

5. Prostředek podle nároku 4, v y z n a č u j í c í s e t í m, že většina částic má průměr 2 μ m nebo nižší.
6. Prostředek podle některého z nároků 1 až 5, v y z n a č u j í c í s e t í m, že je uložen do výrobku pro ústní hygienu ke snížení přecitlivělosti zubů v důsledku exponovaného povrchu dentinu a otevřených dentinových kanálků, přičemž dochází ke tvorbě anorganické látky s obsahem vápníku v dentinových kanálcích citlivých zubů.
7. Prostředek podle nároku 6, v y z n a č u j í c í s e t í m, že je tvořen nosičem a 1 až 25 % amorfního materiálu.
8. Prostředek podle nároku 7, v y z n a č u j í c í s e t í m, že nosič obsahuje 0 až 30 % vody, 0 až 90 % glycerolu a 0 až 80 % sorbitolu.
9. Prostředek podle nároku 7 nebo 8, v y z n a č u j í c í s e t í m, že výsledným prostředkem je zubní pasta a amorfni materiál tvoří 5 až 10 % prostředku.
10. Použití amorfniho bioaktivního částicového materiálu, tvořeného v podstatě vápníkem, křemíkem a kyslíkem pro výrobu produktu k vyplnění defektů kalcifikovaných tkání.
11. Použití podle nároku 10 při výrobě prostředku pro snížení citlivosti zubů, vyvolané exponovaným povrchem dentinu a otevřenými dentinovými kanálky tak, že dochází

ke tvorbě anorganického materiálu s obsahem vápníku v dentinových kanálcích citlivých zubů.

12. Použití podle nároku 10 nebo 11, při němž se amorfni materiál volí ze skupiny

a) reakční produkt zdroje organického křemičitanu a zdroje vápníku,

b) produkt hydrolýzy tetraethylorthokřemičitanu s obsahem vápníku,

c) sol-gel oxidu křemičitého s obsahem vápníku,

d) binární vysrážený materiál s oxidem vápenatým a křemičitanem,

e) syntetický analog přírodně se vyskytujícího křemičitanu vápenatého, podobného wollastonitu,

f) vysrážený reakční produkt zdroje rozpustného vápníku a roztoku křemičitanu.

13. Amorfni bioaktivni částicový materiál,

v y z n a č u j í c í s e t í m, že je tvořen v podstatě vápníkem, křemíkem a kyslíkem a je určen pro vyplnění defektů kalcifikovaných tkání.

14. Amorfni bioaktivni částicový materiál podle nároku 13 pro použití k odstranění citlivosti zubů.

15. Amorfni bioaktivni částicový materiál podle nároku 13 nebo 14, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se volí ze skupiny

a) reakční produkt zdroje organického křemičitanu a zdroje vápníku,

b) produkt hydrolýzy tetraethylorthokřemičitanu s obsahem vápníku,

c) sol-gel oxidu křemičitého s obsahem vápníku,

- d) binární vysrážený materiál s oxidem vápenatým a křemičitanem,
- e) syntetický analog přírodně se vyskytujícího křemičitanu vápenatého, podobného wollastonitu,
- f) vysrážený reakční produkt zdroje rozpustného vápníku a roztoku křemičitanu.

16. Způsob výroby amorfního bioaktivního částicového materiálu pro vyplnění defektů kalcifikovaných tkání, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se přidá dostatečné množství roztoku zdroje rozpustného vápníku k roztoku křemičitanu nebo prekursoru křemičitanu k dosažení srážení částicového křemičitanu s obsahem vápníku.

17. Způsob podle nároku 16, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se zdroj rozpustného vápníku volí ze skupiny vápenatých solí, alkoxidových derivátů a směsí těchto látek.

18. Způsob podle nároku 16 nebo 17, v y z n a č u j í c í s e t í m, že roztok křemičitanu nebo prekursoru křemičitanu je zředěný zdroj křemičitanu ze skupiny vodný roztok křemičitanu draselného nebo křemičitanu sodného.

19. Způsob výroby amorfního bioaktivního, částicového materiálu pro léčení přecitlivělosti zubů, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se smísí alkoxid kovu s vodou a katalyzátorem a dosáhne se polymerace křemičitanového esteru s tvorbou amorfního bioaktivního částicového materiálu.

20. Způsob podle nároku 19, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se použitý alkoxid kovu připraví z tetraethoxysilanu a polydimethylsiloxanu s koncovými silanolovými skupinami.

Zastupuje:

1/4

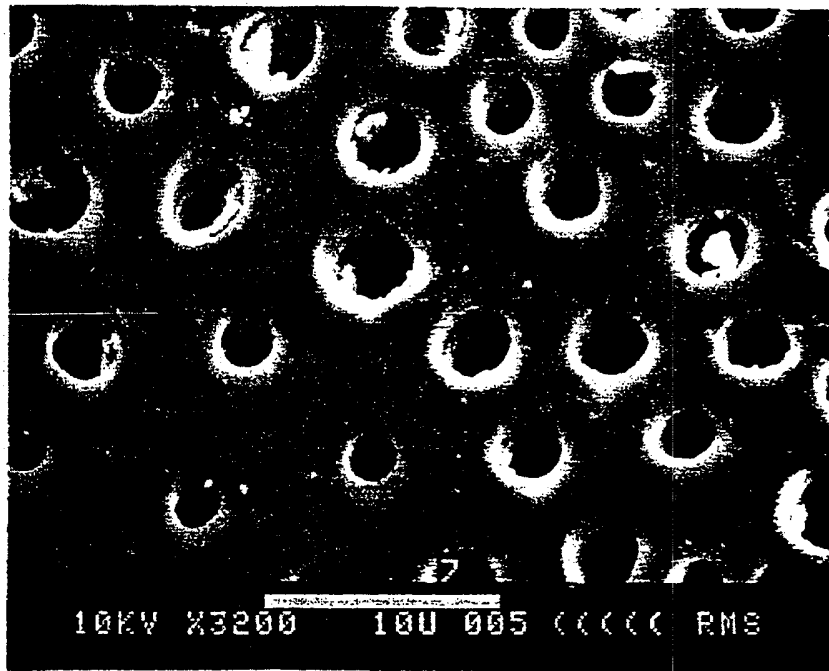


FIG. 1

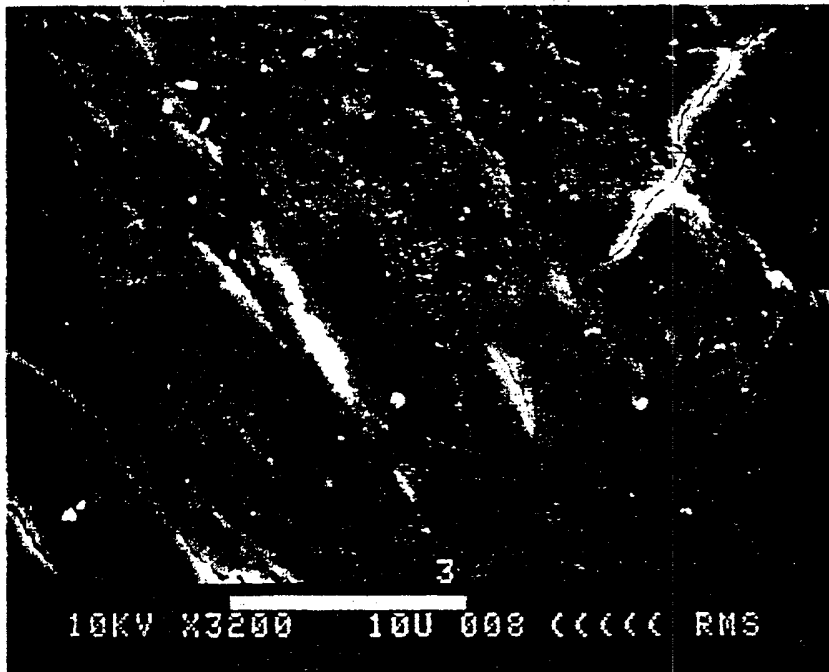


FIG. 2

2/4

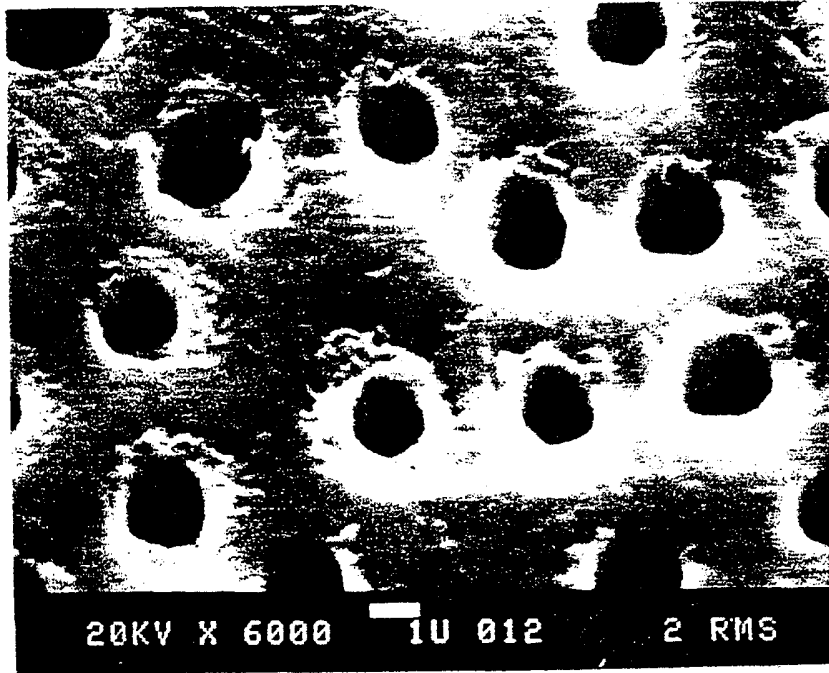


FIG. 3

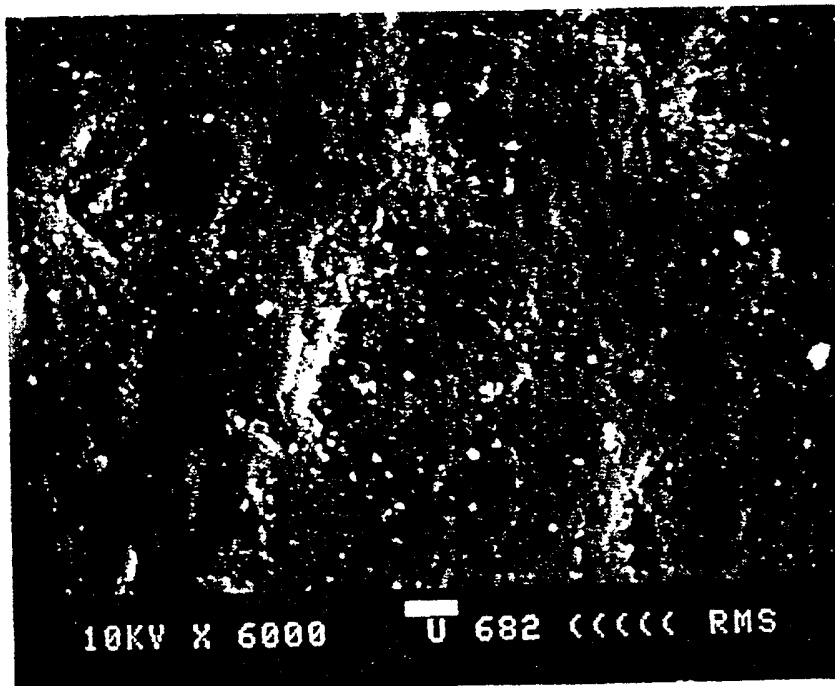


FIG. 4

3/4

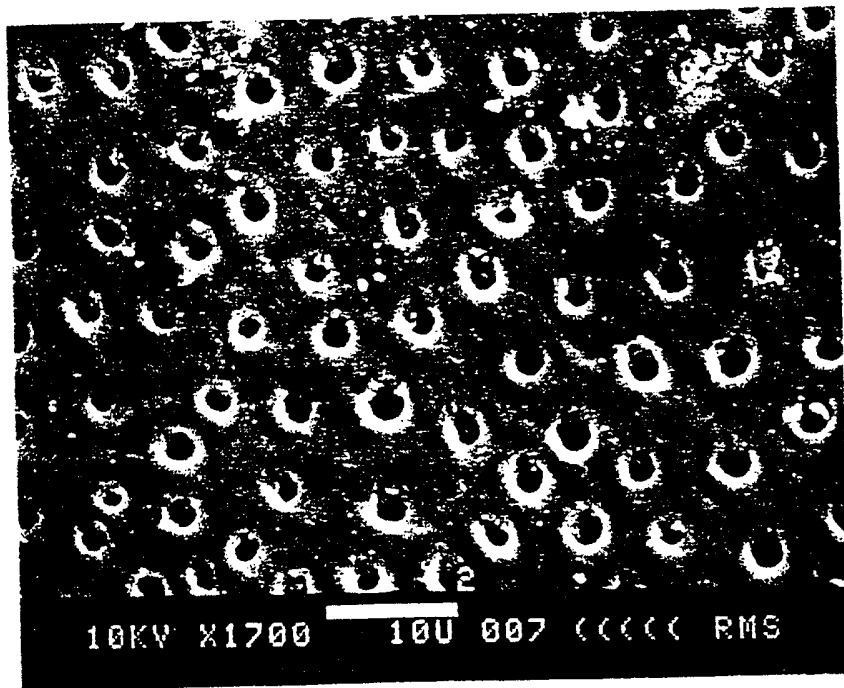


FIG. 5

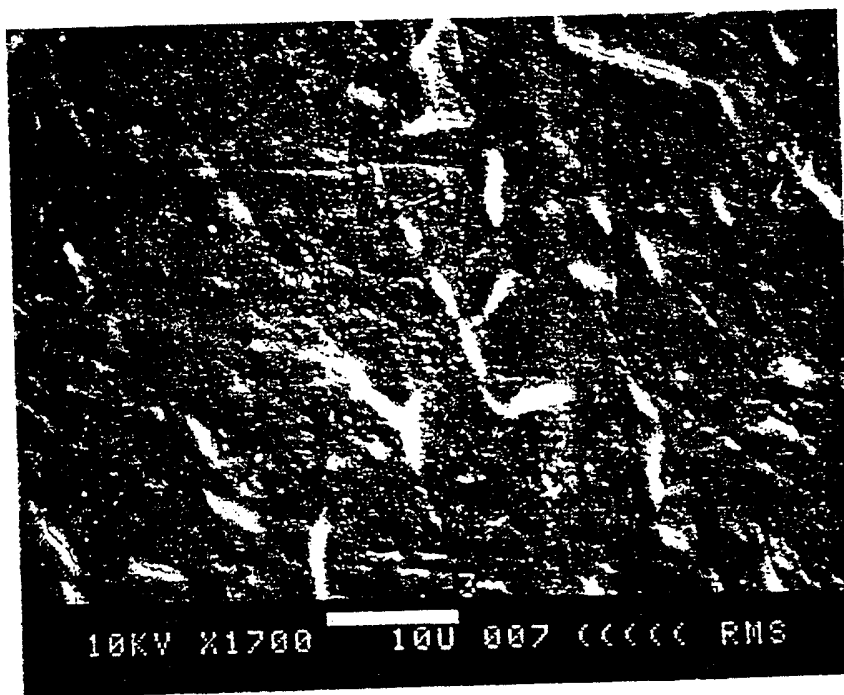


FIG. 6

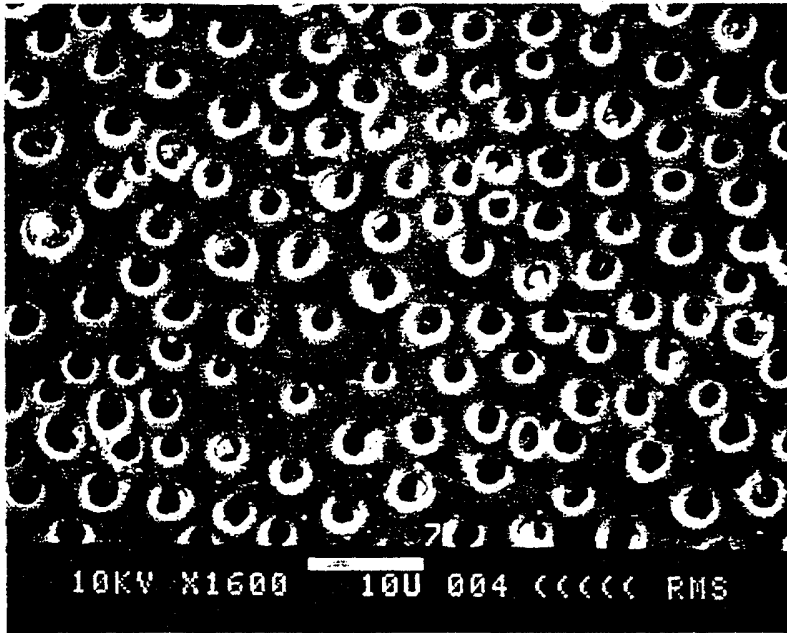


FIG. 7

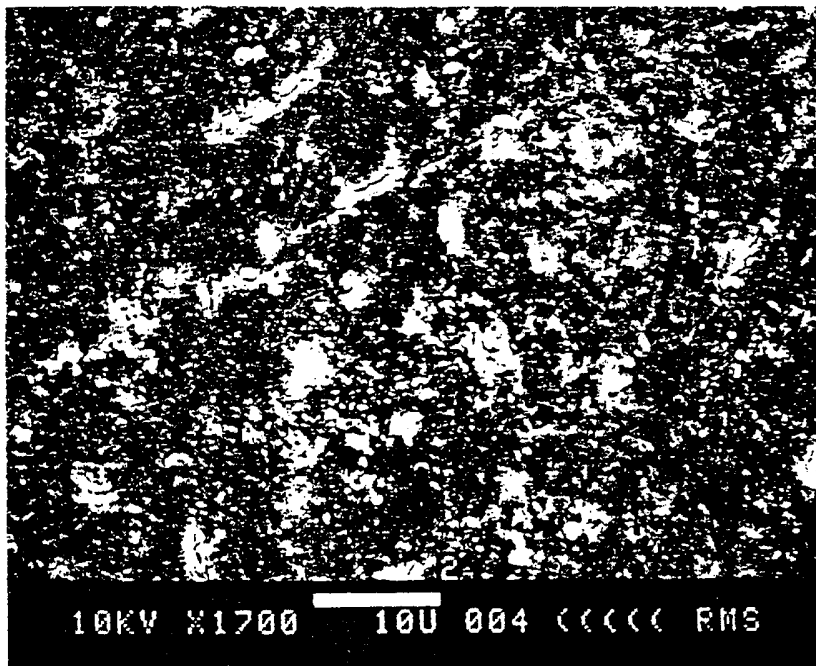


FIG. 8