

PATENTOVÝ SPIS

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2012-164**
(22) Přihlášeno: **08.03.2012**
(40) Zveřejněno: **07.08.2013**
(Věstník č. 32/2013)
(47) Uděleno: **26.06.2013**
(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **07.08.2013**
(Věstník č. 32/2013)

(11) Číslo dokumentu:

303 996

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.:

A61L 27/58 (2006.01)
A61L 27/44 (2006.01)
C08L 23/12 (2006.01)
C08L 75/04 (2006.01)
C08L 39/06 (2006.01)
A61F 2/02 (2006.01)

(56) Relevantní dokumenty:

CZ 2001-4159 A3; WO 03064531; US 2008/0038560 A1; DE 4216496 A1.

(73) Majitel patentu:

Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně, Zlín, CZ

(72) Původce:

Sedlařík Vladimír Doc. Ing. Ph.D., Zlín - Malenovice,
CZ

Kucharczyk Pavel Ing., Dětmárovice, CZ

Sáha Petr Prof. Ing. CSc., Zlín, CZ

(74) Zástupce:

UTB ve Zlíně, Univerzitní institut, Ing. Dana Kreizlová,
nám. T.G. Masaryka 5555, Zlín, 76001

(54) Název vynálezu:

**Polymerní kompozice s ko-kontinuální
strukturou, zejména k přípravě implantátů se
zvýšenou biokompatibilitou**

(57) Anotace:

Polymerní kompozice s ko-kontinuální strukturou je tvořena vzájemně propojenou kontinuální strukturou nosného skeletu a kontinuální strukturou biorezorbovatelné výplně, přičemž nosný skelet je na bázi alespoň jednoho bioinertního polymeru a biorezorbovatelná výplň je na bázi alespoň jednoho polymeru hydrolyticky anebo enzymaticky rozložitelného v prostředí živých organismů, a zároveň hmotnostní poměr nosného skeletu a biorezorbovatelné výplně je 20:80 až 80:20. Polymerní kompozice má s výhodou nosný skelet vytvořen na bázi polyolefinů, polyuretanů, polyesterů, vinylových polymerů, polymethylmethakrylátu a/nebo jejich kopolymerů. Biorezorbovatelná výplň pak je s výhodou tvořena materiálem na bázi polylaktidu a/nebo jeho kopolymerů, polyanhydridů, škrobu a/nebo jeho derivátů a ve vodě rozpustných polymerů - polyethylenglykolu, polypropylenglykolu, polyvinylalkoholu a/nebo polyvinylpyrrolidonu.

CZ 303996 B6

Polymerní kompozice s ko-kontinuální strukturou, zejména k přípravě implantátů se zvýšenou biokompatibilitou

5 Oblast techniky

Vynález se týká polymerní kompozice s ko-kontinuální strukturou, určené zejména k přípravě/úpravě implantátů se zvýšenou biokompatibilitou a dále s možností řízeného uvolňování biologicky aktivních látek. Řešení je určeno pro využití v humánní a veterinární medicíně.

10

Dosavadní stav techniky

Polymerní implantáty pro ortopedické a dentální aplikace lze rozdělit z pohledu jejich interakce s živým organismem do dvou skupin. První skupina – bioinertní implantáty – je vyrobena z polymerů, které během jejich přítomnosti v organismu nepodléhají chemické dekompozici a plní tedy svůj účel v původním stavu, tvaru a velikosti, za nezměněných mechanických vlastností. Druhá skupina – resorbovatelné implantáty – je připravena z materiálů, které mohou být organismem resorbovány, přičemž jsou postupně nahrazovány tkání, jejíž funkci dočasně převzaly.

20

Polymerní implantáty první skupiny představují jako takové jednodušší řešení, protože však nejsou ve srovnání například s titanovými implantáty zcela inertní co do působení na okolní tkáň, při dlouhodobém kontaktu může docházet ke zhoršené kompatibilitě materiálu implantátu s vlastní tkání organismu a tím k nežádoucím komplikacím.

25

Druhá skupina – resorbovatelné implantáty – je výhodná vzhledem k možnosti postupného totálního odbourání dočasné náhrady – implantátu – z těla pacienta, což je v některých aplikacích velmi žádoucí. Nevýhodou těchto implantátů však je těžko odhadnutelný vývoj degradace a souvisejících změn mechanických vlastností vlastního implantátu, což může mít z hlediska jeho funkce fatální důsledky.

30

Vzhledem k výše uvedeným skutečnostem se objevují snahy vyhovět současně požadavkům na mechanickou pevnost i potřebě bezproblémového začlenění implantátu do tělního prostředí. Z těchto důvodů se volí jako materiál implantátu polymery, které jsou biokompatibilní a přitom v prostředí organismu dostatečně stabilní, tedy bioinertní nebo s velmi pomalou biodegradací, a jejich zakomponování do organismu je posíleno pomocí pórovité struktury, do níž pak postupně prorůstá tělní tkáň. Toto řešení je v mnoha ohledech výhodné, jeho určitým nedostatkem je pokles mechanické pevnosti a dalších důležitých fyzikálně mechanických vlastností, které s sebou nese vytvoření pórovité struktury.

40

Podstata vynálezu

Uvedené nevýhody a nedostatky dosud známých řešení polymerních implantátů, určených především pro ortopedické a dentální aplikace, do značné míry odstraňuje polymerní kompozice s ko-kontinuální strukturou, zejména k přípravě/úpravě implantátů se zvýšenou biokompatibilitou, podle vynálezu. Podstata vynálezu spočívá v tom, že polymerní kompozice je tvořena vzájemně propojenou kontinuální strukturou nosného skeletu a kontinuální strukturou bioresorbovatelné výplně, přičemž nosný skelet je na bázi alespoň jednoho bioinertního polymeru a bioresorbovatelná výplň je na bázi alespoň jednoho polymeru hydrolyticky anebo enzymaticky rozložitelného v prostředí živých organismů, a zároveň hmotnostní poměr nosného skeletu a bioresorbovatelné výplně je 20:80 až 80:20.

50

Polymerní kompozice s ko-kontinuální strukturou podle vynálezu má s výhodou nosný skelet vytvořen na bázi polyolefinů, polyuretanů, polyesterů, vinylových polymerů, polymethylmeth-

55

akrylátu a/nebo jejich kopolymerů. Bioresorbovatelná výplň pak je s výhodou na bázi polylaktidu a/nebo jeho kopolymerů, polyanhydridů, škrobu a/nebo jeho derivátů a ve vodě rozpustných polymerů – polyethylenglykolu, polypropylenglykolu, polyvinylalkoholu a/nebo polyvinylpyrrolidonu.

5 Polymerní kompozice podle vynálezu může mít v bioresorbovatelné výplni začleněnou biologicky aktivní komponentu, například na bázi přírodních antibiotik, silic a/nebo aromatických extraktů z přírodních materiálů.

10 Polymerní kompozice podle vynálezu může být použita nejen jako samonosný materiál tvořící tělo implantátu, ale může být rovněž aplikována jako biokompatibilní povrchová vrstva na běžném implantátu tvořeném bioinertním polymerem, kovem a/nebo keramikou.

15 Polymerní kompozice podle vynálezu umožňuje zvýšení biokompatibility implantátů z ní vyrobených díky tomu, že je charakteristická dvěma spojitými a navzájem propojenými fázemi – nosným skeletem a bioresorbovatelnou výplní. V případě implantátu vyrobeného z takové kompozice dochází v prostředí živého organismu postupně k selektivní degradaci a resorpci kontinuální bioresorbovatelné výplně. Prostor, který byl původně zaujímán bioresorbovatelnou výplní, pak tvoří spojitě dutiny v nosném skeletu, které mohou být posléze nahrazeny tkání vrůstající do porézní struktury nově vzniklé z původně celistvého implantátu. Zbývající porézní a postupně
20 zaplňovaný nosný skelet pak působí jako mechanická podpora pro nově vzniklý tkání prorůstající útvar.

25 Polymerní kompozice podle vynálezu jsou velmi dobře využitelné především v dentální chirurgii, kdy dochází k zachování mechanických vlastností implantátu a zároveň k resorpci velké části jeho hmoty a nahrazení živou tkání.

30 Další aditivní výhody polymerní kompozice podle vynálezu pak nabývají na významu v případech, kdy je navíc do bioresorbovatelné výplně selektivně inkorporována bioaktivní komponenta, která bude pak během procesu degradace a resorpce výplně uvolňována do okolního tkáňového prostředí. Kromě zvýšení kompatibility dané prorůstáním tkáně dovnitř implantátu pak lze očekávat také podpurný asimilační či léčebný účinek vlivem postupného uvolňování bioaktivní složky, což urychlí proces hojení v místě implantace a také zamezí možným negativním interakcím způsobených vlivem operačního úkonu, odezvy na implantát jako takové nebo případné nozokomiální infekce.
35

Přehled obrázků na výkresech

40 K bližším objasnění podstaty vynálezu slouží příklad polymerní kompozice s kontinuální strukturou, znázorněnou na přiložených výkresech, kde obr. 1 představuje snímek z elektronového mikroskopu, zachycující strukturu nosného skeletu na bázi polyamidu 6 (PA6) po selektivním odstranění bioresorbovatelné výplně na bázi polylaktidu (PLA), jak je popsáno v příkladu 1. Obr. 2 představuje analogický snímek struktury nosného skeletu na bázi nízkohustotního polyetylénu (LDPE), což odpovídá příkladu 2.
45

Příklady provedení vynálezu

50

Příklad 1

Byly připraveny částečně rozložitelné polymerní kompozice na bázi polyamidu 6 (PA6) a polymeru kyseliny mléčné (PLA) v různých koncentračních poměrech v koncentračním rozmezí 50
55 až 60 hmotn. % PLA. Jednotlivé kompozice PA6/PLA byly podrobeny analýze na detekci vzniku

ko-kontinuální struktury. Plně rozvinutá ko-kontinuální struktura P6/PLA byla nalezena u kompozice o hmotnostním poměru PA6/PLA 40/60 – viz obr. 1.

5 Příklad 2

Byly připraveny částečně rozložitelné polymerní směsi na bázi nízkohustotního polyetylénu (LDPE) a polymeru kyseliny mléčné (PLA) v různých koncentračních poměrech. Jednotlivé kompozice LDPE/PLA byly podrobeny analýze na detekci vzniku ko-kontinuální struktury. Plně rozvinutá ko-kontinuální struktura LDPE/PLA byla nalezena u kompozice o hmotnostním poměru 50/50 – viz obr. 2.

Příklad 3

Byly připraveny polymerní kompozice dle příkladu 1 s tím rozdílem, že navíc obsahovaly 1 hmotn. % krystalové violeti (CV), vztaženo na celkovou hmotnost obou polymerů. Takto připravené směsi byly podrobovány hydrolytické degradaci při různých pH (3, 7, 9) a byla sledována koncentrace uvolněné CV. Výsledky ukázaly, že maximální množství CV bylo uvolněno z kompozice vykazující ko-kontinuální strukturu detekovanou v příkladu 1.

Příklad 4

Byly připraveny polymerní kompozice dle příkladu č. 2 s tím rozdílem, že navíc obsahovaly 1 hmotn. % krystalové violeti (CV), vztaženo na celkovou hmotnost obou polymerů. Takto připravené směsi byly podrobovány hydrolytické degradaci při různých pH (3, 7, 9) a byla sledována koncentrace uvolněné CV. Výsledky ukázaly, že maximální množství CV bylo uvolněno z kompozice vykazující ko-kontinuální strukturu detekovanou v příkladu 2.

Průmyslová využitelnost

Polymerní kompozice s ko-kontinuální strukturou podle vynálezu je využitelná zejména v humánní a veterinární medicíně. Představuje materiál s vlastnostmi předurčujícími jej k přípravě implantátů se zvýšenou biokompatibilitou. Přítomnosti bioresorbovatelné složky je zároveň možno využít k řízenému uvolňování biologicky aktivních látek.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Polymerní kompozice s ko-kontinuální strukturou, zejména k přípravě/úpravě implantátů se zvýšenou biokompatibilitou, **vyznačující se tím**, že je tvořena vzájemně propojenou kontinuální strukturou nosného skeletu a kontinuální strukturou bioresorbovatelné výplně, přičemž nosný skelet je na bázi alespoň jednoho bioinertního polymeru a bioresorbovatelná výplň je na bázi alespoň jednoho polymeru hydrolyticky anebo enzymaticky rozložitelného v prostředí živých organismů, a zároveň hmotnostní poměr nosného skeletu a bioresorbovatelné výplně je 20 : 80 až 80 : 20.

2. Polymerní kompozice podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že nosný skelet je na bázi polyolefinů, polyuretanů, polyesterů, vinylových polymerů, polymethylmethakrylátu a/nebo jejich kopolymerů.

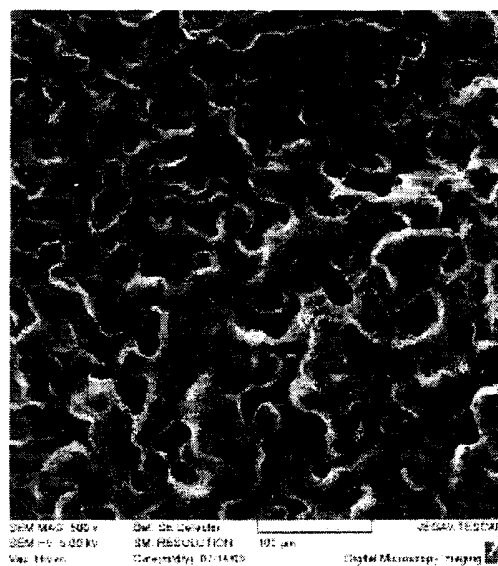
5 3. Polymerní kompozice podle nároku 1, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že bioresorbovatelná výplň je na bázi polylaktidu a/nebo jeho kopolymerů, polyanhydridů, škrobu a/nebo jeho derivátů a ve vodě rozpustných polymerů – polyethylenglykolu, polypropylenglykolu, polyvinylalkoholu a/nebo polyvinylpyrrolidonu.

10 4. Polymerní kompozice podle nároku 1, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že bioresorbovatelná výplň obsahuje biologicky aktivní komponentu, zejména na bázi přírodních antibiotik, silic a/nebo aromatických extraktů z přírodních materiálů.

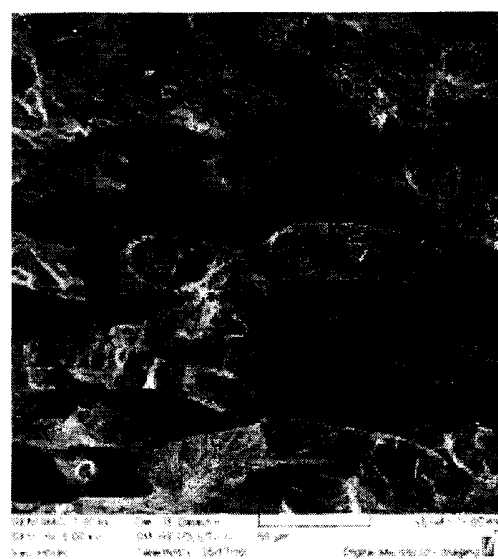
15 5. Polymerní kompozice podle nároku 1, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že polymerní kompozice tvoří biokompatibilní povrchovou vrstvu na běžném implantátu tvořeném bioinertním polymerem, kovem a/nebo keramikou.

1 výkres

CZ 303996 B6



Obr. 1



Obr. 2

Konec dokumentu