

UŽITNÝ VZOR

(11) Číslo dokumentu:

28 981

(13) Druh dokumentu: **U1**

(51) Int. Cl.:

B82B 3/00 (2006.01)
B82Y 5/00 (2011.01)
B32B 9/02 (2006.01)
C08L 89/04 (2006.01)
C08L 71/02 (2006.01)
C07K 14/00 (2006.01)
C08K 3/32 (2006.01)
A61F 2/30 (2006.01)
A61F 2/28 (2006.01)

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2015-31647**
(22) Přihlášeno: **14.10.2015**
(47) Zapsáno: **14.12.2015**

(73) Majitel:
Ústav struktury a mechaniky hornin AV ČR, v.v.i.,
Praha 8 Libeň, CZ
České vysoké učení technické v Praze, Fakulta
strojní, Praha 6, CZ

(72) Původce:
Ing. Tomáš Suchý, Ph.D., Praha 9, CZ
Ing. Monika Šupová, Ph.D., Praha 4, CZ
Ing. Šárka Rýglová, Ph.D., Praha 10, CZ
Ing. Radek Sedláček, Ph.D., Kladno, Kročehlavy,
CZ
Ing. Zbyněk Sucharda, Praha 10, CZ
Ing. Margit Žaloudková, Ph.D., Černošice, CZ
Ing. Karel Balík, CSc., Praha 5, CZ
RNDr. Martin Braun, Ph.D., Praha 10, CZ
Ing. Lukáš Horný, Ph.D., Pardubice, CZ
Ing. Hynek Chlup, Brodek u Prostějova, CZ
Ing. Jan Veselý, Horní Maršov, CZ
Ing. František Denk, Praha 5- Sobín, CZ

(54) Název užitého vzoru:
**Bioaktivní nanokompozitní vrstva na bázi
kolagenových nanovláken s integrovanými
kalcium fosfátovými částicemi pro aplikace
v ortopedii**

CZ 28981 U1

Bioaktivní nanokompozitní vrstva na bázi kolagenových nanovláken s integrovanými kalcium fosfátovými částicemi pro aplikace v ortopedii

Oblast techniky

Předmětem užitého vzoru je bioaktivní kompozitní vrstva na bázi kolagenových nanovláken a kalcium fosfátových nanočástic pro povrchové úpravy kovových implantátů pro použití v ortopedii a stomatologii a způsob její přípravy.

Dosavadní stav techniky

S ohledem na značná zdravotní rizika a vysoké náklady spojené s reoperacemi stávajících implantátů, zejména velkých kloubů, představuje prodloužení jejich životnosti funkcionalizací jejich povrchu velmi perspektivní a žádoucí směr vývoje v oblasti zdravotnické techniky. Vzhledem k tomu, že počet ortopedických operací tohoto typu v poslední dekádě celosvětově významně narostl, lze dosáhnout zavedením moderních typů náhrad s bioaktivním povrchem, modifikovaným za využití nanotechnologických řešení, díky vyšší odolnosti a osteointegraci implantátů, jak zvýšení komfortu pro pacienta, tak i značných úspor ekonomických. Dodnes nejčastěji používané kovové náhrady na bázi titanu, titanových slitin, nerezové oceli, slitin chromu a kobaltu jsou biokompatibilní, avšak bioinertní. Často také podléhají různým formám koroze v tělním prostředí. Osteointegrace bioinertních kovových náhrad je problematická, jejich povrch je potřeba pro vhodnou fixaci s kostí dodatečně upravovat, pro zvýšení fixace lze provést fyzikálně-chemickou, či morfologickou modifikaci povrchu endoprotézy. V současné době jsou pro chemické úpravy povrchu kovových náhrad používány především bioaktivní kalcium fosfáty, nejčastěji hydroxyapatit nebo fosforečnan vápenatý. Tyto biokeramické materiály vykazují ve spojení s kostí výborné vlastnosti dané povrchovou reaktivitou způsobenou mechanismem vytvářejícím styčnou mineralizovanou vrstvu mezi implantátem a kostní tkání. Toto rozhraní pak zajišťuje fyzikálně chemickou a mechanickou kohezi mezi implantátem a kostí. Použití těchto materiálů ve své původní formě je však limitované jejich mechanickými vlastnostmi nebo adhezí k povrchu implantátů. Další strategií je pokrytí polymerní vrstvou na bázi syntetických polymerů (alifatické polyesteru a jejich kopolymery). Zvýšení bioaktivity povrchu lze dosáhnout pokrytím přírodními polymery (kolagen, želatina). Tyto bioaktivní vrstvy mohou sloužit současně jako lokální nosiče antibiotik pro jejich postupné uvolňování při prevenci osteomyelitidy. Odborné studie stejně tak, jako klinická praxe naznačují, že slibný přístup pro zvýšení fixace implantátů může spočívat v nanosení povrchové vrstvy, která imituje složení i strukturu reálné kosti. Toho je možné dosáhnout kombinací kolagenu a hydroxyapatitu, jakožto hlavních složek kostní tkáně. Mimo chemického složení je důležité napodobit i strukturu kosti, a to aplikací hydroxyapatitu formou nanočástic a kolagenu ve formě nanovláken, čímž se docílí nanostrukturovaného povrchu ideálního pro vhodnou adhezí a proliferaci kostních buněk. Další předností těchto kompozitních materiálů je možnost volby jednotlivých složek z pohledu jejich skladby a orientace, materiálových, fyzikálních a chemických charakteristik, kterými je možno dosáhnout širokého rozsahu mechanických a biologických vlastností.

Podstata technického řešení

Předmětem užitého vzoru jsou bioaktivní kompozitní vrstvy na bázi kolagenových nanovláken s integrovanými hydroxyapatitovými nanočásticemi. Nanovrstva je připravena elektrostatickým zvlákněním kolagenu typu I, hydroxyapatitu ve frakci 100 až 150 nm a polyetylen oxidu, jako 8 % hmotnostních roztoku v jedenkrát koncentrovaném fosfátovém pufru (0,0027 M chlorid draselný a 0,137 M chlorid sodný, pH 7,4 při 25 °C) a ethanolu (1:1 objemově). Hmotnostní podíly jednotlivých složek v elektrostaticky zvlákněné vrstvě jsou 78,2 až 87,4 % hmotnostních kolagenu, 5 až 15 % hmotnostních hydroxyapatitu a 6,8 až 7,6 % hmotnostních polyetylen oxidu. Vrstva a proces přípravy jsou navrženy tak, aby kolagenová vlákna vykazovala střední hodnotu průměru 150 až 250 nm a integrovala do sebe homogenně rozptýlené nanočástice hydroxyapatitu. Vrstvu lze elektrostaticky nanášet přímo na povrch kovového implantátu.

- Předmětem užitného vzoru je dále způsob přípravy této nanokompozitní vrstvy, při přípravě se postupuje tak, že odvážené množství lyofilizovaného kolagenu se smísí s roztokem fosfátového pufru a ethanolu (1:1 objemově) v koncentraci 8 % hmotnostních kolagenu. Do směsi je dále přidán polyetylen oxid. Takto připravená směs je vystavena teplotě 37 °C po dobu 48 hodin.
- 5 Dalším krokem přípravy je homogenizace, po níž je do roztoku přidán hydroxyapatit. Takto připravený roztok je elektrostaticky zvláknován při napětí nepřesahujícím 60 kV, dávkování do 200 µl/min, relativní vlhkosti vzduchu nepřesahující 30 % a teplotě nepřesahující 37 °C. Stabilita vrstvy po zvláknění je zvýšena máčením v roztoku 95 % hmotnostních ethanolu a vody s N-(3-dimethylaminopropyl)-N-ethylkarbodiimid hydrochloridem (EDC) a N-hydroxysukcinimidu (NHS) při teplotě 37 °C po dobu 24 hodin. Na 1 g kolagenu připadá 1 g EDC a 0,25 g NHS smísené s 150 ml roztoku 95 % hmotnostních ethanolu a vody.

Příklady uskutečnění technického řešení

- Nanokompozitní vrstva je tvořena nanovlákný kolagenu typu I a homogenně rozptýlenými nanočásticemi hydroxyapatitu, které jsou integrovány v kolagenových vláknech. Nanokompozitní vrstva je připravena elektrostatickým zvláknováním. Odvážené množství kolagenu je nejprve smíseno s roztokem fosfátového pufru a ethanolu (1:1 objemově) v koncentraci 8 % hmotnostních. Do této směsi je přidán polyetylen oxid v množství 8 % hmotnostních na hmotnost kolagenu. Takto připravená směs je vystavena teplotě 37 °C po dobu 48 hodin, poté je směs homogenizována (rychlost míchání 15000 otáček/min v homogenizátoru do úplného zhomogenizování).
- 15 Po homogenizaci je do roztoku přidáno odvážené množství hydroxyapatitu v množství 5 % hmotnostních na hmotnost kolagenu tak, aby došlo k rovnoměrné dispergaci (rychlost míchání 20000 otáček/min po dobu 15 min v homogenizátoru). Takto připravený roztok je elektrostaticky zvláknován při napětí nepřesahujícím 60 kV, dávkování do 200 µl/min, relativní vlhkosti vzduchu nepřesahující 30 % a teplotě nepřesahující 37 °C. Stabilita vrstvy po zvláknění je zvýšena máčením vrstvy v roztoku 95 % hmotnostních ethanolu a vody s EDC a NHS při teplotě 37 °C po dobu 24 hodin. Na 1 g kolagenu připadá 1 g EDC a 0,25 g NHS smísené se 150 ml roztoku 95 % hmotnostních ethanolu a vody.

- Nanokompozitní vrstva je tvořena nanovlákný kolagenu typu I a homogenně rozptýlenými nanočásticemi hydroxyapatitu, které jsou integrovány v kolagenových vláknech. Nanokompozitní vrstva je připravena elektrostatickým zvláknováním. Odvážené množství kolagenu je nejprve smíseno s roztokem fosfátového pufru a ethanolu (1:1 objemově) v koncentraci 8 % hmotnostních. Do této směsi je přidán polyetylen oxid v množství 8 % hmotnostních na hmotnost kolagenu. Takto připravená směs je vystavena teplotě 37 °C po dobu 48 hodin. Poté je směs homogenizována (rychlost míchání 15000 otáček/min v homogenizátoru do úplného zhomogenizování).
- 30 Po homogenizaci je do roztoku přidáno odvážené množství hydroxyapatitu v množství 15 % hmotnostních na hmotnost kolagenu tak, aby došlo k rovnoměrné dispergaci (rychlost míchání 20000 otáček/min po dobu 15 min v homogenizátoru). Takto připravený roztok je elektrostaticky zvláknován při napětí nepřesahujícím 60 kV, dávkování do 200 µl/min, relativní vlhkosti vzduchu nepřesahující 30 % a teplotě nepřesahující 37 °C. Stabilita vrstvy po zvláknění je zvýšena máčením vrstvy v roztoku 95 % hmotnostních ethanolu a vody s EDC a NHS při teplotě 37 °C po dobu 24 hodin. Na 1 g kolagenu připadá 1 g EDC a 0,25 g NHS smísené se 150 ml roztoku 95 % hmotnostních ethanolu a vody.

Průmyslová využitelnost

- Nanokompozitní vrstvy na bázi kolagenových nanovláken s integrovanými hydroxyapatitovými nanočásticemi připravené podle tohoto užitného vzoru lze využít v humánní a veterinární medicíně, zejména v ortopedii a stomatologii.
- 45

NÁROKY NA OCHRANU

1. Bioaktivní nanokompozitní vrstvy na bázi kolagenových nanovláken s integrovanými kal-
cium fosfátovými částicemi pro aplikace v ortopedii, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že jsou tvo-
řené 87,4 % hmotnostními kolagenu typu 1 ve formě nanovláken se střední hodnotou průměru
5 150 až 250 nm, 7,6 % hmotnostními polyetylen oxidu a 5 % hmotnostními hydroxyapatitu ve
formě nanočástic o velikosti 100 až 150 nm.
2. Bioaktivní nanokompozitní vrstvy na bázi kolagenových nanovláken s integrovanými kal-
cium fosfátovými částicemi pro aplikace v ortopedii, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že jsou tvo-
řené 78,2 % hmotnostními kolagenu typu I ve formě nanovláken se střední hodnotou průměru
10 150 až 250 nm, 6,8 % hmotnostními polyetylen oxidu a 15 % hmotnostními hydroxyapatitu ve
formě nanočástic o velikosti 100 až 150 nm.

Konec dokumentu
