

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

2013-535

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.:

A61L 27/24 (2006.01)
A61L 27/36 (2006.01)
A61L 15/32 (2006.01)
A61F 2/28 (2006.01)

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLového
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **09.07.2013**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **21.01.2015**
(Věstník č. 3/2015)

- (71) Přihlašovatel:
HYPRO OTROKOVICE s.r.o. , Otrokovice, CZ
- (72) Původce:
Ing. Antonín Galatík, CSc., Otrokovice, CZ
- (74) Zástupce:
UTB ve Zlíně, Univerzitní institut, Ing. Jan Görig,
Nám. T.G.Masaryka 5555, 760 01 Zlín

(54) Název přihlášky vynálezu:
Optimalizovaný pastovitý kostní implantát

(57) Anotace:
Optimalizovaný pastovitý kostní implantát obsahuje komponenty kostní hmoty suspendované v kapalném mediu. Kostní hmotou je kostní drť živočišného původu s kolagenem v ní obsaženým modifikovaným na atelokolagen, alespoň z části zbavený telopeptidů a kapalným médiem je sterilní vodný roztok hyaluronanu o koncentraci 0,2 až 2,5 % hmotnostních. Kostní drť je s výhodou směsí pevných částic o velikosti v rozmezí 5 až 2000 µm.

CZ 2013 - 535 A3

Optimalizovaný pastovitý kostní implantát

Oblast techniky

Vynález se týká optimalizovaného pastovitého kostního implantátu použitelného v kostní a dentální chirurgii pro vyplňování kostních defektů i v dalších aplikacích kde se vyžaduje tzv. osteogeneze, tj. tvorba nové kosti.

Dosavadní stav techniky

Již několik desetiletí jsou známy a v chirurgii používány různé pastovité, „tekuté“ a proto injekčně aplikovatelné kostní náhrady, které mají schopnost vyplnit kostní dutinu a podpořit v ní tvorbu nové kosti. V poslední době množství takových komerčních produktů rychle narůstá.

Navzdory tomu však dosud známé pasty kostních náhrad nesplňují všechny nároky procesu hojení a tvorby nové kosti. Známé kostní náhrady obsahují základní komponenty kosti, přírodní nebo syntetický fosforečnan nebo i síran vápenatý a jsou někdy obohaceny o kolagen, želatinu, kostní morfologické a růstové faktory nebo jiné farmakologicky účinné látky. Tvorba nové kosti, neboli osteogeneze, která je obvykle rozdělována na tzv. osteokondukci a osteoindukci, ovšem nejlépe probíhá v přítomnosti nativního hydroxyapatit - kolagenového kompozitu. Osteokondukci se rozumí schopnost implantátu vést nově rostoucí kost přes oblast defektu. Osteoindukci projevují implantáty které mají schopnost vyvolávat v buňkách tvorbu kosti, když např. obsahují nativní osteony, elementární kostní částice. Živočišné kostní částice ovšem mohou u příjemce vyvolat i nežádoucí imunitní reakci. Pro snížení takové imunitní odezvy implantátu se v současné době u pastovitých kostních implantátů všeobecně používají různá immunosupresiva.

Důležitá vlastnost pro udržení homogenity kostní disperze při její aplikaci i v průběhu skladování je viskozita kapalného nosiče. Jako nosiče jsou používány např. roztoky obsahující želatinu - viz např. zveřejněná přihláška vynálezu ČR č. 1999-3236 nebo i jiné vodorozpustné syntetické nebo přírodní polymery, jako je karboxymethylceluloza, alginát sodný nebo lecitin. Je znám také injektabilní přípravek obsahující demineralizovaný kostní matrix v hyaluronanovém nosiči.

Kostní výplň podle čínského patentu č. 102462863 je tvořena směsí polyvinylpyrolidonu, kostní drti a kolagenu nebo hyaluronanu. Jiný typ kostní výplně

podle korejského patentu č. 101115964 je tvořena mikrogranulemi hydroxiapatitu impregnovaného léčivý v různých nosičích, mimo jiné i kyselině hyaluronové.

Ani tyto pastovité kostní implantáty ale nesplňují v plné míře nároky procesu hojení a tvorby nové kosti. Problémem je především již zmíněná možná nežádoucí imunitní reakce.

Podstata vynálezu

K odstranění výše uvedených nedostatků dosud známých pastovitých kostních náhrad přispívá do značné míry optimalizovaný pastovitý kostní implantát podle vynálezu. Podstata vynálezu spočívá v tom, že kostní hmotou injektabilního kostního implantátu je kostní drť živočišného původu s kolagenem v ní obsaženým modifikovaným na atelokolagen, alespoň z části zbavený telopeptidů a kapalným médiem je sterilní vodný roztok hyaluronanu o koncentraci 0,2 až 2,5% hmotnostních.

Kostní drť je s výhodou směsí pevných částic o velikosti v rozmezí 5 až 2000 μm .

Kapalné médium na bázi vodného roztoku hyaluronanu může dále s výhodou obsahovat bakteriostatické nebo baktericidní látky, s výhodou pak etanol v množství 15 až 25 % objemových. Dále může obsahovat také rozpuštěný chlorid sodný, s výhodou o fyziologické koncentraci 9g/l. Obsaženy mohou být též stopové prvky, esenciální aminokyseliny, kostní růstové nebo morfogenní faktory, antibiotika, a/nebo jiné farmakologicky účinné látky.

Optimalizovaný pastovitý kostní implantát je tedy vytvořen z drti nativní zvířecí kosti, která byla pomocí síta rozdělena na vhodné velikostní frakce a opakovanými extrakcemi zbavena buněčných a nekolagenových organických složek. Pak je kolagen obsažený v kostním kompozitu modifikován působením proteolytického enzymu, který odštěpuje kolagenové telopeptidy, ale nezpůsobuje hydrolýzu vlastního kolagenu. Vhodným enzymem je například pepsin. Telopeptidy jsou koncové oblasti kolagenu, které obsahují antigenní determinanty, proto kolagen který je telopeptidů zbavený má lepší tkáňovou toleranci a označuje se názvem atelokolagen. Po hydrolýze se opakovaným praním v demineralizované vodě snadno z drti odstraní odštěpené peptidy spolu se zbytkovým enzymem a pak je kostní drť vysušena, nejlépe mrazovým sušením, které uchová její porozitu. Vzniklý suchý prášek je suspendován v roztoku hyaluronanu sodného o vhodné koncentraci,

stabilizovaný přidavkem bakteriostatické látky a případně i sterilizován.

Výhodou takto připraveného injektabilního přípravku ve srovnání s dosud známými je, že implantát má při vhodných viskoelastických vlastnostech, zvýšenou tkáňovou toleranci protože má nižší antigenicitu a současně má i zachované nativní složení kolagen-hydroxiapatitového kompozitu, což je novým a důležitým faktorem pro zlepšení procesů osteogeneze.

Příklad provedení vynálezu

V příkladném provedení obsahuje pastovitý kostní implantát částice zvířecího kostního kompozitu o velikosti v rozmezí 90 až 2000 μm , které mají zachovanou nativní strukturu a jejich, zejména v povrchových vrstvách obsažený kolagen, je zbaven telopeptidů. Takto modifikovaný kolagen, nazývaný atelokolagen, má sníženou antigenicitu. Kostní částice jsou dispergovány ve vodném roztoku hyaluronanu sodného obsahujícího chlorid sodný ve fyziologické koncentraci 9g/l a stabilizovaného přidavkem cca 20% etanolu. Přidány mohou být dále stopové prvky, esenciální aminokyseliny, kostní růstové nebo morfogenní faktory, antibiotika, případně i jiné farmakologicky účinné látky.

Postup výroby pastového kostního implantátu v příkladném provedení zahrnuje těžbu kortikálních kostí z nohou jatečných zvířat, oddělení povrchového vaziva a vnitřní dřene a opakované praní v horké vodě pro odstranění tukových podílů. Pak následuje sušení, drcení, mletí a oddělení frakcí vhodných velikostí pomocí přesívacího zařízení. Následně opakovanými extrakcemi ve vodném roztoku chloridu sodného jsou osmotickým účinkem soli rozrušeny přítomné buněčné útvary a z drti odstraněny nekolagenové proteiny, růstové a morfogenetické faktory a další nežádoucí organické složky. Po následném důkladném praní jsou částice okyseleny kyselinou octovou na hodnotu pH menší než 3,0 směs je zahřívána na teplotu 37 °C a po dobu 12 hodin jsou v termostatu vystaveny působení čistého krystalického pepsinu, za občasného promíchání. Po enzymatické hydrolýze je směs zbavena odštěpených peptidů a zbylého enzymu opakovaným praním v deionizované vodě. Praní se opakuje tak dlouho, až se vodivost lázně již významně nemění. Po dekantaci jsou pevné částice zmrazeny a usušeny lyofilizací. Vzniklý bílý prášek je nakonec suspendován v jednoprocenním vodném roztoku hyaluronanu sodného, obsahujícím rozpuštěný chlorid sodný v množství 9 g/l roztoku a přibližně 20% etanolu. Vzniklá

suspenze se může rozplnit do jednorázových injekčních stříkaček nebo do jiných nádobek.

Pastový kostní implantát podle vynálezu je vhodný jako kostní náhrada v obecné kostní a stomatologické chirurgii zejména jako prostředek pro podporu tvorby nové kosti v kostních defektech a pro řízenou tkáňovou a kostní regeneraci. Ve stomatologii je využitelný ve spojení s kolagenovými nebo atelokolagenovými membránami k opravě periodontu na jeho původní tvar a funkci.

00.07.13

2013-135

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Optimalizovaný pastovitý kostní implantát obsahující komponenty kostní hmoty suspendované v kapalném médiu, vyznačující se tím, že kostní hmotou je kostní drť živočišného původu s kolagenem v ní obsaženým modifikovaným na atelokolagen, alespoň z části zbavený telopeptidů a kapalným médiem je sterilní vodný roztok hyaluronanu o koncentraci 0,2 až 2,5% hmotnostních.
2. Optimalizovaný pastovitý kostní implantát podle nároku 1 vyznačující se tím, že kostní drť je směsí pevných částic o velikosti v rozmezí 5 až 2000 μm .
3. Optimalizovaný pastovitý kostní implantát podle nároku 1, vyznačující se tím, že kapalné médium na bázi vodného roztoku hyaluronanu obsahuje dále bakteriostatické nebo baktericidní látky, s výhodou pak etanol v množství 15 až 25 % objemových.
4. Optimalizovaný pastovitý kostní implantát podle nároku 1, vyznačující se tím, že kapalné médium na bázi vodného roztoku hyaluronanu obsahuje dále rozpuštěný chlorid sodný s výhodou o fyziologické koncentraci 9g/l.
5. Optimalizovaný pastovitý kostní implantát podle nároku 1, vyznačující se tím, že kapalné médium na bázi vodného roztoku hyaluronanu obsahuje dále stopové prvky, esenciální aminokyseliny, kostní růstové nebo morfogenní faktory, antibiotika, a/nebo jiné farmakologicky účinné látky.