

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

2001 - 2748

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **21.02.2000**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **22.02.1999**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1999/121180**

(33) Země priority: **US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **13.03.2002**

(Věstník č. 3/2002)

(86) PCT číslo: **PCT/FI00/00131**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO00/50349**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 03 B 37/00

(71) Přihlašovatel:

BIOXID OY, Turku, FI;

(72) Původce:

Jokinen Mika, Turku, FI;

Peltola Timo, Turku, FI;

Veittola Sinikka, Tampere, FI;

Ahola Manja, Turku, FI;

Kortesuo Pirjo, Turku, FI;

(74) Zástupce:

Malůšek Jiří Ing., Mendlovo nám. 1a, Brno, 60300;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Způsob výroby řízeně biodegradovatelných
keramických vláken z hydrosolu kyslíčnicku
křemičitého**

(57) Anotace:

Biologicky degradovatelná vlákna se vyrábějí zvlákňováním
hydrosolu oxidu křemičitého při viskozitě nižší než 100 Pas.

Požadovaná biodegradovatelnost se nastavuje volbou
viskozity hydrosolu při počátku zvlákňování.

CZ 2001 - 2748 A3

Způsob výroby řízeně biodegradovatelných keramických vláken z hydrosolu kysličníku křemičitého

Oblast techniky

Vynález se týká způsobu výroby řízeně biodegradovatelných keramických vláken. Zvláště se týká způsobu výroby řízeně biodegradovatelných keramických vláken obsahující zvláknování vláken z hydrosolu kysličníku křemičitého, přičemž je řízeně určována viskozita hydrosolu. Dále se vynález týká biodegradovatelných keramických vláken vyrobených způsobem podle vynálezu. Dále se vynález týká způsobu kontroly biodegradace vláken z kysličníku křemičitého. Vynález se také týká využití řízeně biodegradovatelných keramických vláken při zpomaleném a/nebo kontrolovatelném podávání preparátů s biologicky aktivními prvky, zvláště léčivy, proteiny nebo hormony a farmaceutických přípravků obsahujících tyto preparáty.

Dosavadní stav techniky

Keramické materiály z hydrosolového gelu mají mnoho použití v různých oblastech. Biokeramika je jedním z nejperspektivnějších a nejzajímavějších oblastí, kde je třeba ještě mnoho výzkumu ke optimalizaci vlastností materiálu v biologickém prostředí. Způsob výroby z hydrosolového gelu, kdy se začíná z tekuté fáze dovoluje snadnou kontrolu pórovitosti struktury materiálu a přivádění jiných složek do jiných druhů kompozic, zvláště pokud se jedná o materiály na bázi kysličníku křemičitého. Způsob výroby vláken z hydrosolového gelu je znám a hlavní parametry pro kontrolu procesu jsou funkčnost křemíkových prekurzorů nebo stupeň rozložení křemíkových shluků. Druhá zmíněná veličina ovlivňuje zvláknitelnost a je obecně charakterizována opatřeními v reologické oblasti.

Vlákna se tradičně používají ke zlepšení mechanických vlastností materiálů. V případě vláken z hydrosolového gelu jsou dva hlavní parametry, které ovlivňují velikostní strukturu vláken. Tepelná úprava vláken je jedním způsobem jak vyztužit velikostní strukturu. V závislosti na aplikaci biodegradovatelných vláken z hydrosolového gelu může rovnováha mezi mechanickými vlastnostmi a biodegradovatelností kolísat. Například mohou být mechanické vlastnosti méně důležité, když jsou vlákna z kysličníku křemičitého používány jako nosiče léčiva v měkké tkáni. Nicméně, mechanické vlastnosti musí být dost dobré na to, aby se

dalším procesem získaly vlákna v požadované formě pro zvlákňování. Biodegradovatelnost vláken z kysličníku křemičitého podstatně klesá po tepelném ošetření za vysokých teplot s tím, jak se mechanické vlastnosti zlepšují.

Ze spisu WO 97/45367 jsou známy xerogelové materiály z kysličníku křemičitého vyráběné z hydrosolového gelu. Ve spise DE 19609551 je zase řeč o vláknech z kysličníku křemičitého získaných ze specifických zvlákňovacích kompozic. Žádný z uvedených spisů se však nezmiňuje o kontrolovatelně degradovatelných vláknech z kysličníku křemičitého jakožto prostředku pro zavádění dalších prvků nebo o farmaceutické kompozici podle vynálezu či o způsobu jejich výroby a použití. Také se nezmiňují o způsobu výroby řízeně biodegradovatelných keramických vláken.

Podstata vynálezu

Výše uvedené nedostatky odstraňuje do značné míry způsob výroby řízeně biodegradovatelných keramických vláken zvlákňováním vláken z hydrosolu kysličníku křemičitého jehož podstata spočívá v tom, že se počáteční bod zvlákňování kontroluje pomocí viskozity hydrosolu kysličníku křemičitého.

Bylo zjištěno, že biodegradace křemíkových vláken se dá regulovat kontrolou viskozity zvlákňovacího roztoku. Biodegradace vláken se může různit, i když se použije tentýž předpis.

Ve výhodném provedení je viskozita hydrosolu kysličníku křemičitého při počátečním bodu zvlákňování menší než 100 000 mPas.

U jiného výhodného provedení je viskozita hydrosolu kysličníku křemičitého při počátečním bodu zvlákňování od 1000 do 50 000 mPas.

U dalšího výhodného provedení je viskozita hydrosolu kysličníku křemičitého při počátečním bodu zvlákňování od 2000 do 15 000 mPas.

U jiného výhodného provedení je viskozita hydrosolu kysličníku křemičitého menší než 100 000 mPas.

Přehled obrázků na výkresech

Vynález bude dále popsán pomocí výkresů, na kterých obr.1 představuje termogravimetrické spektrum vzorků vláken v zeleném stavu po třech měsících stárnutí, obr.2 znázorňuje derivát termogravimetrického spektra z obr.1, obr.3 představuje FT-IR spektrum vzorků vláken tepelně ošetřených v termogravimetrické

analýze, obr.4 znázorňuje přenosový elektronový mikrograf zeleného tělesa FIB2_B po třech měsících stárnutí, obr.5 představuje zvlákňovací viskozitu jako funkci startovacího bodu zvlákňovacího procesu pro vlákna FIB1, FIB2 a FIB3, přičemž jako (■) je označeno vlákno po 1 měsíci stárnutí, (□) po 3 měsících stárnutí, (▲) po 1 a 3 měsících stárnutí, (●) po 1, 3 a 5 měsících stárnutí, (○) po 4 měsících stárnutí a (*) po 6 měsících stárnutí, obr.6 znázorňuje biodegradaci vzorků vláken v zeleném stavu po 3 měsících stárnutí, přičemž jako (■) je označeno FIB1_A, (□) FIB1_B, (●) FIB2_A, (○) FIB2_B a (*) FIB3, obr.7 představuje rozpustnost SiO_2 měřenou jako míru nasycení kyslíčnicku křemičitého v SBF jako funkci viskozity hydrosolu v počátečním bodě zvlákňovacího procesu pro FIB1 při stárnutí v různých fázích, obr.8 znázorňuje rozpustnost SiO_2 měřenou v % hmotnostních za hodinu v SBF jako funkci viskozity hydrosolu v počátečním bodě zvlákňovacího procesu pro FIB1 při stárnutí v různých fázích, obr.9 představuje rozpustnost SiO_2 měřenou jako míru nasycení kyslíčnicku křemičitého v SBF jako funkci viskozity hydrosolu v počátečním bodě zvlákňovacího procesu pro FIB2 při stárnutí v různých fázích, obr.10 znázorňuje rozpustnost SiO_2 měřenou v % hmotnostních za hodinu v SBF jako funkci viskozity hydrosolu v počátečním bodě zvlákňovacího procesu pro FIB2 při stárnutí v různých fázích, obr. 11 představuje představuje rozpustnost SiO_2 měřenou jako míru nasycení kyslíčnicku křemičitého v SBF jako funkci viskozity hydrosolu v počátečním bodě zvlákňovacího procesu pro FIB3 při stárnutí v různých fázích, obr.12 znázorňuje znázorňuje rozpustnost SiO_2 měřenou v % hmotnostních za hodinu v SBF jako funkci viskozity hydrosolu v počátečním bodě zvlákňovacího procesu pro FIB2 při stárnutí v různých fázích, obr.13 představuje změny koncentrace SiO_2 měřenou v % hmotnostních jako funkci prodlevy v simulovaném tekutém tělese pro různá vlákna a obr.14 znázorňuje uvolňování dexmedetomidinu z křemičitých vláken z příkladu 4, přičemž (●) představuje 5600 – 7500 mPas, (□) 11 500 – 14 900 mPas, (Δ) 17 000 – 29 000 mPas a (■) 39 000 – 100 000 mPas.

Příklady provedení vynálezu

Bylo zjištěno, že biodegradace křemíkových vláken se dá regulovat kontrolou viskozity zvlákňovacího roztoku. Biodegradace vláken se může různit, i když se použije tentýž předpis. Biodegradace vláken se může upravit pro požadované účely pomocí kontroly viskozity zvlákňovacího roztoku pro určení počátečního bodu zvlákňování.

Faktory, které ovlivňují viskozitu jsou stupeň zvláknitelnosti, teplota hydrosolu kysličníku křemičitého a množství roztoku ve zvlákněvaném hydrosolu. Hydrosol kysličníku křemičitého je zvláknitelný během určitého časového rozmezí spíše než v jednom okamžiku a viskozita hydrosolu kysličníku křemičitého se zvyšuje během tohoto časového rozmezí. V raném stadiu zvláknování polymery kysličníku křemičitého jsou poněkud menší a je snazší je formovat do hutnějších struktur než velké polymery kysličníku křemičitého v pozdějším stadiu zvláknování. Nadto, vyšší viskozita brání orientaci polymerů kysličníku křemičitého aby udržovaly strukturu více otevřenou. Vlákna zvlákněvaná v ranějším stadiu časového rozmezí zvláknitelnosti degradují pomaleji v simulovaném kapalinovém tělese než vlákna zvlákněná v pozdějším stadiu zvláknitelnosti. Stádium zvláknování se může různit v závislosti na způsobu zvláknování. Jiným parametrem kontroly zvláknování a viskozity je teplota hydrosolu kysličníku křemičitého, která se může různit. Vlákna zvlákněvaná z hydrosolu kysličníku křemičitého, který měl vyšší za nižší teploty (např. °C) degradují rychleji než korespondující vlákna zvlákněvaná za vyšších teplot (např. 20 °C).

Způsob výroby řízeně biodegradovatelných keramických vláken podle vynálezu obsahuje zvláknování vlákna z hydrosolu kysličníku křemičitého, přičemž počáteční bod zvláknovacího procesu je kontrolován pomocí viskozity hydrosolu kysličníku křemičitého. Viskozita hydrosolu kysličníku křemičitého na počátečním bodě je pod 100 000 mPas. S výhodou je od 1000 – 50 000 mPas a nejvýhodněji v rozmezí 2000 – 15 000 mPas.

Dalším způsob podle vynálezu obsahuje zvláknování nebo tažení vláken ze zvláknovacího hydrosolu, přičemž viskozita hydrosolu kysličníku křemičitého je pod 100 000 mPas. S výhodou je od 1000 – 50 000 mPas a nejvýhodněji v rozmezí 2000 – 15 000 mPas.

Kontrolovatelně biodegradovatelná křemíková vlákna podle představeného vynálezu jsou zvlákněvaná z hydrosolu kysličníku křemičitého, přičemž biodegradace vláken je kontrolována kontrolou viskozity nebo regulací počátečního bodu zvláknovacího procesu pomocí viskozity hydrosolu kysličníku křemičitého. Vlákna jsou zvlákněvaná z hydrosolu kysličníku křemičitého o viskozitě 1000 – 50 000 mPas a s výhodou v rozmezí 2000 – 15 000 mPas, přičemž vlákna mají rozpustnost 0,01 – 20 m-%h, s výhodou 0,02 – 8,5 m-%h v simulovaném kapalném tělese.

Hydrosol kysličníku křemičitého může být připraven např. tak jak je to popsáno ve spise WO97/45367. Například může být hydrosol kysličníku křemičitého připraven tak, že se nechá reagovat alkoxid kysličníku křemičitého, jako je např. tetraethylorthosilikát (TEOS) nebo organicky modifikovaný silikát (ORMOSIL) s vodou a případně i s organickým rozpouštědlem, např. etanolem nebo polyetylen glykolem nebo kombinací rozpouštědel za nižších teplot jako je $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $100\text{ }^{\circ}\text{C}$, s vodou pod pokojovou teplotou v přítomnosti kyselého nebo bazického katalyzátoru za hydrolýzy a následných kondenzačních reakcí. Kondenzace může tedy být i částečná. Hydrosol může být inkorporován iony jako Na, K, Ca, P, Mg, Al a B. Katalyzátor by měl být takový, aby nepoškozoval biologicky aktivní činitel.

Způsoby, které mohou být použity pro přípravu křemičitých vláken podle vynálezu jsou známy odborníkovi obeznámenému s oborem. Vhodným způsobem je jakýkoliv způsob vhodný pro získání vláken z hydrosolu kysličníku křemičitého a termín zvlákňování je používán v tomto kontextu, k popisu takové metody. Zvlákňovací techniky zahrnují např. zvlákňování za sucha nebo odstředivý způsob. U zvlákňování za sucha je hydrosol kysličníku křemičitého tlačení přes zvlákňovadlo a vypařování rozpouštědla podporuje gelovatění. Např. zvlákňovací emulze je udržována v uzavřeném kontejneru a inertní plyn, s výhodou dusík je přiváděn do kontejneru, aby vytlačoval zvlákňovací roztok do čerpadla odkud je zvlákňovací emulze hnaná na zvlákňovadla. Teplota v kontejneru se dá s výhodou nastavit. Existují rovněž i speciální metody, které jsou založeny na zvlákňování za sucha. Tyto metody zahrnují např. metodu, kdy je vlákno vedeno do vhodného aerosolu, který podporuje gelovatění vlákna nebo způsob, kdy se kombinuje zvlákňování za sucha a za mokra. U odstředivé metody se přivede zvlákňovaný roztok do rotující komory, odkud jsou otvory ve zdi nádoby extrudována vlákna.

Řízeně biodegradovatelná keramická vlákna podle vynálezu se mohou používat jako nosiče nebo farmaceutické přípravky, které jsou např. implantovány nebo vstříkovány nebo ukládány na sliznici v člověku či zvířeti. Je možné je aplikovat do měkkých tkání i do kostí. To umožní lokální aplikaci, takže je možné cíleně uvolňovat biologicky aktivní činitel. Proto lze tento činitel maximálně využít.

V této souvislosti bude řeč i o uvolňujícím prostředku obsahujícím křemíková vlákna nebo kombinaci křemíkových vláken s biologicky aktivním činidlem zakomponovaným do struktury z křemíkových vláken. Farmaceutické přípravky, jako např. granuláty nebo kapsle připadají v tomto kontextu k využití jako preparáty

obsahující nosnou látku a možně vřaditelný dodatečný prvek použitelný ve farmaceutických preparátech. Lékivo podle vynálezu je tedy použitelné pro ortopedické a chirurgické účely a nemusí obsahovat biologicky aktivní činitel zakomponovaný do takové struktury. Lékivo může být např. tkaná nebo netkaná matrice z křemíkových vláken, spletené vlákno nebo provaz. Nosný prvek a lékivo podle vynálezu mohou být připraveny předem.

Řízeně biodegradovatelná keramická vlákna podle vynálezu se mohou být buď jako stabilní vlákna nebo jako jejich části. Křemíková vlákna mohou být části vláknité směsi nebo částí jiného materiálu, který není ve vláknité formě.

Zavedení biologicky aktivních činitelů do porézní struktury vlákna umožňuje alternativy pro tvorbu biomedicinských aplikací. Biodegradovatelné a netoxické materiály které jsou schopny působit přímo a lokálně v lidském či zvířecím organismu a dají se využít jako např. implantáty používané jako uvolňovací přípravky nebo dočasné implantáty k úpravě a léčbě kostí. Hydrosolový gel odvozený z křemíkových vláken způsobem podle vynálezu splňuje tyto požadavky. Biologicky aktivní činitelé zakomponování do vláknité struktury se uvolňují kontrolovaně a mohou být použity pro uvolňování nebo jako farmaceutické preparáty, které se např. implantují, vpichují nebo ukládají na sliznici v člověku či zvířeti. Biologicky aktivní činitel může být jakýkoliv organický či anorganický činitel, který je biologicky aktivní. Biologicky aktivním činitelem může být např. lékivo, protein, hormon, živá či neživá buňka, bakterie, virus nebo jejich části. Biologicky aktivní činitelé zahrnují i činitele vhodné k dlouhodobému léčebnému působení jako je hormonální léčba, antikoncepce, terapie spojená s výměnou hormonů, léčba osteoporózy, rakoviny, epilepsie, Parkinsonovy nemoci, bolestí a kognitivních dysfunkcí. Vhodným biologicky aktivním činitelem mohou být např. protizánětlivé činitelé, protinfekční činitelé jako jsou např. antibiotika a antivirové přípravky jako glindamycin nebo miconazol, analgesika a analgetické kombinace, antiastmatické přípravky, anticonvulsanty jako je např. oxycarbazepin, antidepresiva, antidiabetické přípravky, antineoplastika, protirakovinové činitelé, jako je např. toremifen, tamoxifen, taxol, antipsychotika, antispasmatika, anticholinergika, sympatomimetika, kardiovaskulární přípravky, antiarytmika, antihypertenziva, diuretika, vasodilatory, léky pro centrální nervový systém jako jsou přípravky proti Parkinsonově chorobě, např. selegilin, steroidní hormony např. estradiol, progesteron, nestoron, sedativa jako např. medetomidin, dexmedetomidin, levomedetomidin, utišující látky a látky proti kognitivní dysfunkci

jako např. antipamezol. Lékivo může být ve formě soli jako např. selegilin hydrochlorid, (-)-4-(5-fluoro-2,3-dyhydro-1H-inden-2-yl)-1H-imidazol hydrochlorid, 4-(5-fluoro-2,3-dyhydro-1H-inden-2-yl)-1H-imidazol hydrochlorid, dexmedetomidin hydrochlorid a toremifen citrát. Lékivo může být také ve formě volné kyseliny, jako např. ibuprofen. Na volné bázi jako např. kofein nebo mikonatzol nebo jako neutrální kompozice jako např. Z-2-(4-(4-chloro-1,2-diphenyl-but-1-enyl(phenoxy)etanol. Peptidem může být např. levodopa a proteinem může být např. derivát enamelové matrice nebo kostní morphogenetický protein. Účinné množství biologicky aktivního činitele může být přidáno k reakční směsi v kterémkoliv stádiu procesu. Např. může být smíchán s počátečním materiálem. Může být také smíchán s reakční směsí. Může být přidán také k reakční směsi ve stádiu hydrosolu před kondenzační reakcí, během kondenzační reakce nebo dokonce po ní. Přesné množství použité v tom kterém stádiu závisí na mnoha faktorech jako je např. způsob podávání, typ savce, podmínky za jakých je biologicky aktivní činitel podáván, podle druhu specifického biologicky aktivního činitele, podle požadované délky působení apod.

Příklady provedení

Nyní budou uvedeny příklady, které jsou prezentovány pouze jako ilustrace vynálezu aniž by byly předvedeny všechny možnosti.

Příklad 1

Příprava hydrosolu kysličníku křemičitého ke zvlákňování

Hydrosoly kysličníku křemičitého byly připraveny z TEOS (tetraetyl orthosilikát 98% ALDRICH) deionizované vody (vodivost ~0,05 S), etanolu (Aa,99,8%, ALKO) a HNO₃ (65%, Merck) nebo NH₃ (28%, Fluka) jako katalyzátor s použitím hydrosol-gelové metody. Použité molární poměry jsou uvedeny v tabulce 1.

Tabulka 1. Hydrosolová kompozice v molárních poměrech:

Název	H ₂ O/TEOS	EtOH/ TEOS	HNO/ TEOS	NH ₃ / TEOS
FIB1 (A&B)	2	1	0,036	0
FIB2 (A&B)	2	1	0,1	0
FIB3	2	1	0,1	0,01

Zvlákňovací roztok byl připraven následujícím způsobem. Ethanol byl smíchán s TEOS a kyselinou dusičnou s vodou. Roztok kyselina/voda byl přidán k roztoku TEOS/ethanol za intenzivního míchání a potom byl roztok nalit do odpařovací misky. Víko misky je speciálním chladičem, který kondenzuje vypařující se ethanol a vede ho k volumetrickému baňce. Odpařovací miska byla umístěna do vodní lázně (40 °C) a roztok zde byl držen dokud se nevypařil požadované množství ethanolu (20-22 h.). Odpaření ethanolu bylo použito k redukci celého procesního času po který byl hydrosol zvlákňitelný. Tabulka 2 ukazuje teoretické koncentrace kysličníku křemičitého zvlákňovacího roztoku s předpokladem že síťová reakce je $n\text{Si(OR)}_4 + 2n\text{H}_2\text{O} \rightarrow n\text{SiO}_2 + 4n\text{ROH}$ a že odpařená frakce sestává hlavně z ethanolu vzhledem k relativně nízké teplotě a malému množství vody ($r=1$) která se z velké části spotřebovala v hydrolýze.

Tabulka 2 Obsah kysličníku křemičitého ve zvlákňovacím roztoku

Název vzorku	$m(\text{SiO}_2)/[m(\text{SiOH})] / \% \text{ hmot.}$
FIB1_A	45,4
FIB1_B	45,4
FIB2_A	42,7

FIB2_B	42,7
--------	------

FIB3	41,7
------	------

Hydrosoly byly zchlazeny buď na 20 °C nebo na 0 ° C podle vzorku. Když zvlákňovací roztok dosáhl určité úrovně viskozity, začalo zvlákňování. Rotační viskozimetr s kotoučovým ostřeným vřetenem, (Brookfield LVDV+) byl použit k definování bodu, kdy počalo zvlákňování. Kvůli praktickým problémům vzhledem k velké velikosti dávky zvlákňovaného hydrosolu nebyly získané hodnoty viskozity absolutní, ale byly vzájemně komparabilní. Počáteční viskozita byla stejná pro všechny vzorky hydrosolu když začal proces zvlákňování. Nicméně, každý hydrosol byl použit k zvlákňování v různých fázích. Vzduchové bubliny byly odstraňovány ze zvlákňovacího roztoku za částečného vakua. Pokud se tak nestalo části hydrosolového gelu by praskaly v důsledku diskontinuálního toku zvlákňovacího roztoku.

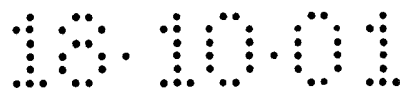
Pro získání vláken z gelového hydrosolu bylo použito zvlákňování za sucha. Zvlákňovací roztok byl držen v kontejneru a teplota v kontejneru se dala nastavit. Do uzavřeného kontejneru byl přiváděn dusík, aby vytlačoval zvlákňovací roztok do čerpadla. Dusík je pro tyto účely velmi vhodný, protože zvlákňovací roztok je izolován od kontaktu s vlhkým vzduchem. Ozubené čerpadlo typu Zenith 958736 s kapacitou 0,6 ml/revoluci hnalo zvlákňovací roztok ke zvlákňovací hlavě. Trysková zvlákňovací deska je provedena ze směsi zlato/platina. Průměr otvorů byl 0,065 mm a d/p poměr (délka/průměr) byl 1. Počet otvorů byl 6. Vzdálenost mezi zvlákňovací deskou a navíjecím válečkem byla nastavena tak, aby odpovídala požadavkům každého vlákna.

Příklad 2

Charakter struktury vláken

Termogravimetrická analýza (TGA) byla provedena v zeleném stadiu vláken ke změření změny hmotnosti pomocí Netzschova přístroje TG-209 s dusíkem coby ochranným plynem a vzduchem coby čistým plynem. Držákem vzorků byl keramický hliníkový kelímek a porovnávací měření bylo prováděno s prázdnou kelímku před měřením. Ztráta hmoty během tepelného zpracování vláken byla měřena tepelným programem zahrnujícím několik kroků, jak isothermálních tak i dynamických. Isothermální krok byl ohřev za 15 min na 21 °C, dynamický krok z 21 na 150 °C se vzestupem o 2 °C za min., další isothermální krok byl ohřev za 60 min na 150 °C, dynamický krok ze 150 na 700 °C se vzestupem o 5 °C za min. a další isothermální krok bylo 30 min podržení na 700 °C. TGA bylo učiněno na vláknech stárnoucích v desikátoru po 3 měsíce při pokojové teplotě. Analýza byla provedena do 700 °C protože vyšší teploty jsou prakticky bez významu v souvislosti s biodegradovatelnou použitelností kysličníku křemičitého. Výsledky jsou vidět na diagramu na obr.1 a derivát spektra na obr.2.

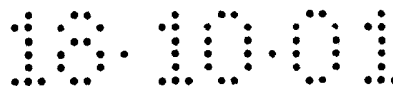
Fyzikální chování vláken a kvalita vláknového materiálu při zvláknovacím procesu předvedená v tabulce 2 má, zdá se, souvislost s měřeními TGA. Ztráty hmotnosti vláken byly dost podstatné (15 – 21 %) což zdůrazňuje že je nutná bedlivá kontrola tepelného zpracování aby se zabránilo problémům s praskáním. Ztráty hmotnosti u vláken zvlákněných v ranějším stadiu zvláknitelnosti nebyly tak velké jako u těch, které byly zvlákněny v pozdějším stadiu zvláknitelnosti. Největší rozdíl začal při 300 °C, kdy se organická materie obvykle začala vypařovat. Protože režim byl stejný pro FIB1_A a FIB1_B, stejně jako pro FIB2_A a FIB2_B, je pravděpodobné, že část organické materie zůstala uchována ve vláknité struktuře ve vláknech zvlákněných v pozdějším stadiu zvláknitelnosti. Tedy zlom pozorovaný v derivátech vláken zvlákněných v pozdějším stadiu zvláknitelnosti (FIB1_B, FIB2_B a FIB3) naznačuje některé rozdíly ve vypařování organické materie a ve struktuře vlákna. Fyzikální chování vláken potvrzuje očekávání. Černá barva vláken zvlákněných v raném stadiu zvláknitelnosti naznačuje, že obsahují zbytky uhlíku. FIB3, kde jsou jak HNO_3 a NH_3 použity jako katalyzátory mělo okamžité vlastnosti, jak při TGA analýze tak i fyzikální chování. Ztráta hmotnosti je větší než u FIB1_A a



FIB2_A, ale menší než u FIB1_B a FIB2_B. Také barva FIB3 byla něco mezi bílou a černou, tj. hnědá a kvalita materiálu při zvlákňovacím procesu měla analogické vlastnosti. Nejlepší a kontinuální vlákna se daly nejsnadněji dosáhnout z FIB1_B a FIB2_B. Některé problémy byly u FIB3, FIB1_A a FIB2_A (zpracovávány při 0 °C, aby se dosáhlo dostatečně vysoké viskozity při zvlákňování. Materiál snadno praskal a výroba kontinuálního vlákna byla obtížnější.

Adsorpce infračerveného spektra byla zaznamenána mezi 400 a 4000 cm^{-1} s použitím spektrometru Bruker IFS 66 FTIR. Měření byla prováděna pomocí DRIFT (Diffuse Reflectance Infrared Fournier Transformation). Potassium bromid byl použit jako srovnávací materiál. Výsledek FTIR zařízení byl 4 cm^{-1} . Měření FT-IR udělaná pro tepelně ošetřená vlákna u TGA jsou na obr.3. Měření přinesla informaci o typických OH skupinách na povrchu kysličníku křemičitého ale také byly pozorovány dva nezvyklé vrcholy ve vláknech zvlákněných v raném stadiu zvláknitelnosti (FIB1_A a FIB2_A). Široký vrchol při 3400-3770 cm^{-1} obsahuje vrcholy vztažené k izolovaným jednoduchým SiOH skupinám, izolovaným geminálním skupinám. H-vázaným hydroxylům a fyzikálně adsorbované vodě, která měla dodatečný vrchol při 1630 cm^{-1} (široké). Nadto, zlom u vrchol naznačený čarou narýsovanou v grafu předpokládá, že zde byly přítomny některé organické zbytky. Zlom byl analogický se zvláštními vrcholy pozorovanými u FIB1_A a FIB2_A a jemným zlomem u FIB3, kterýž přispěl intermediačnímu fyzikálnímu chování. Vrcholy vztažené k Si-O-Si vibracím byly pozorovány při 1200-1100 (široké) a 800 cm^{-1} . Vrcholy při 1870 a 2000 cm^{-1} představují Si-O-Si překrývací pásy kysličníku křemičitého. Vrchol na 1300-1400 cm^{-1} nebyl typický pro kysličník křemičitý ale byly zde typicky lokalizovány NO_3 vibrace. Katalyzátor použitý při přípravě hydrosolu byl HNO_3 , což může zanechat zbytky ve struktuře. Vlákniťá struktura byla obecně kondenzována a teplota stoupla ze 450 na 700 °C poměrně rychle a byla tak držena po 30 min. To znamená, že dekompozice nitrátu nebyla příliš efektivní. Dva zajímavé vrcholy při 2330 a 3050 cm^{-1} byly jasně vidět pouze u FIB1_A a FIB2_A ale nemohly se přímo vázat jakékoliv složce v systému. Jedinou možností bylo, že vlákna obsahovaly zbytky uhlíku který tvořil zdvojené vazby s vodíkem (3050 cm^{-1}) a kyslíkem (2330 cm^{-1}) pozorovaným v těchto bodech.

Skenerový elektronový mikroskop (JEOL, JEM 1200EX) byl použit ke znázornění základní struktury vláken v zeleném stavu. Vlákna byla obalena v epoxydové pryskyřici (EPON 812). Propylen oxid byl použit jako rozpouštědlo a



epoxy obalené medium DMP-30 a DDSA nebo MNA coby urychlovač a zároveň i vytvrzovač (FLUKA). Vytvrzené vzorky byly nařezány pomocí ultramicrotomu na tloušťku 60-70 nm a průřez vláken byly analyzován. Elektronový mikroskopický průřez FIB2_B je na obr.4. Obrázek byl vybrán jako příklad k ukázce vnitřní struktury hydrosolového gelu odvozeného z vláken kysličníku křemičitého. Obrázky všech pěti vzorků jsou si podobné. FIB2_B byl považován za reprezentativní vzorek vláken, protože kvalita materiálu byla dobrá a vlákna šla dobře vyrobit. Bílá čára na spodu obrázku odpovídá 20 nm. Struktura byla typická pro získané materiály z hydrosolového gelu. Struktura nebyla zcela kondenzovaná, ale obsahovala mnoho malých pórů o velikosti 2-5 nm v průměru což indikuje že struktura je tvořena z malých jednotek kysličníku křemičitého.

Příklad 3

Biodegradace vláken

Zvlákňovací viskozita jako funkce počátečního bodu zvlákňování je představena na obr.5. Graf popisuje schematicky úrovně viskozity zvlákňovacího hydrosolu a časy stárnutí vláken FIB1, FIB2 a FIB3 před testem biodegradace v simulované kapalině. Zvlákňovací viskozity jsou zhruba rozděleny do tří úrovní ($\eta(1)=2000-3500$ mPas, $\eta(2)=3500-7500$ mPas a $\eta(3)>7500$ mPas).

Biodegradace vzorků byla studována in vitro s použitím simulační kapaliny (SBF). Simulační kapalina byla připravena rozpuštěním reagujících chemikálií z NaCl, NaHCO₃, KCl, K₂HPO₄·3H₂O, MgCl₂·6H₂O, CaCl₂·2H₂O a Na₂SO₄ do deionizované vody. Kapalina byla buffered při fyziologickém pH 7,40 při 37 °C s tris(hydroxymethyl)aminomethan a kyselina hydrochlorová (viz Ohtsuki, C a kol. J.Non-Cryst.Sol, 143 (1992) 84-92).

Tři kusy z každého vzorku byly použity ke studiu reakcí křemíkových vláken z hydrosolového gelu v SBF. Každý vzorek (10mg) byl ponořen do 50 ml SBF uloženého v polyethylénové láhvi zakryté těsným víkem. Tři vzorky SBF uzavřené v láhvi bez vzorku byly použity jako kontrola ke zjišťování stability roztoku. Vzorky byly ponořeny do SBF kapaliny na dva týdny, láhve byly umístěny v rozkmitané vodní lázni (SBD 50 (kmit 36 mm, rychlost= 160 kmitů/minutu)) při konstantní teplotě 37 °C. Vzorkové roztoky byly monitorovány na silikonové a vápníkové koncentrace jako

funkce prodlevy. Koncentrace vápníku byly určeny s atomickým adsorpčním spektrometrem (AAS, Perkin-Elmer 460). Koncentrace silikonů byly analyzovány molybdenovou modrou metodou (Koch, O.G. & Koch-Dedic, G.A, Silikonbolybdenblau-Verfahren – viz Handbuch der Spousranalyse, Springer Verlag(1974) str.11005) na základě redukce s 1-amino-2-naphtol-4sulfonic kyselinou s pomocí UV-Vis spektrometru (model Hitachi 100-160). Všechny vzorky byly testovány třikrát každý v pořadí aby se zabránilo problémům nepřesnosti a možným degradačním rozdílům na rozdělení v průřezovém průměru vláken (30-80 m, průměrná hodnota 50 m). Biodegradace (in vitro v simulační kapalině) v zeleném stadiu vláken FIB1_A, FIB1_B, FIB2_A, FIB2_B a FIB3 stárnoucích asi tři měsíce je shrnuta v tabulce 3.

Tabulka 3

Rozpustnost kysličníku křemičitého u vláken namočených v SBF

Název vlákna	Stárnutí (v měsících)	Rozpustnost v SBF % hmot/hod.*
FIB1_A	1	0,02
FIB2_A	1	0,03
FIB1_B	1	(0,8)**
FIB2_B	1	(0,9)**
FIB3	1	1,7
FIB1_A	3	0,03
FIB2_A	3	0,2
FIB1_B	3	0,7
FIB2_B	3	0,8
FIB3	3	1,4

* počítáno z lineární části křivek před saturační úrovní mezi 5 až 53 hod. ponoření

** odhad, bod v 50 hod chybí v důsledku technických problémů

Tatáž analogie byla pozorována u TGA analýzy a byla rovněž provedena FT-IR měření. Vlákná zvlákněná v ranném stadiu zvláknitelnosti (FIB1_A, FIB2_A) degradovaly velmi pomalu v porovnání s vlákny zvlákněnými v pozdějším stadiu

(FIB1_B, FIB2_B). FIB3 měl opět některé mezivlastnosti. Podle získaných výsledků, některé druhy hodnot v rovině nebo saturační úrovně byl dosažen za několik dní ponoření v SBF. Míry rozpustnosti (před hodnotami v rovině) u FIB1_B, FIB2_B a FIB3 byly jasně rychlejší než u FIB1_A a FIB2_A. To indikuje že oblast kysličníku křemičitého vhodného pro degradaci je větší než struktura vláken zvlákněných v pozdějším stadiu zvláknitelnosti. Jak je vidět z tabulky 3, byly tam určité difference v degradaci jestliže se porovnaly vzorky 1 nebo 3 měsíčním stárnutí. Jasný rozdíl byl pozorován u FIB2_A. Míra rozpustnosti byla větší u vzorku vystaveno stárnutí po 3 měsíce než byla úroveň saturace (~2% u vzorku vystaveného stárnutí 1 měsíc a ~5% u vzorku vystaveného stárnutí po 3 měsíce). U vláken zvlákněných v pozdějším stadiu (FIB1_B, FIB2_B a FIB3) nebyly žádné podstatné rozdíly po vystavení stárnutí na 1 nebo 3 měsíce. Hodnoty byly prakticky tytéž naznačující že struktura je docela stabilní.

Nicméně všechny byly rozpustnější v SBF než vlákna zvlákněná v ranném stadiu zvláknitelnosti.

Na obr.6 je znázorněna biodegradace vláken FIB1_A, FIB1_B, FIB2_A, FIB2_B a FIB3 v zeleném stadiu po vystavení stárnutí na 3 měsíce.

Dále, biodegradace vláken , FIB1, FIB2 a FIB3 in vitro v SBF je znázorněna na obr. 7 až 12. Na obr.7 a 8 je znázorněna biodegradace vláken FIB1 po vystavení stárnutí na 2 týdny a 3, 5 a 6,5 měsíců. Na obr.9 a 10 je znázorněna biodegradace vláken FIB2 po vystavení stárnutí na 2 týdny a 2,3 a 5 měsíců. Na obr.11 a 12 je znázorněna biodegradace vláken FIB3 po vystavení stárnutí na 2 týdny a 2, 3 a 5 měsíců.

Vliv počátečního bodu zvláknování na biodegradaci vláken je zřejmý. Hlavní parametry, které ovlivňují viskozitu jsou koncentrace, délka a stupeň rozvětvení polymerů kysličníku křemičitého. Naopak tyto faktory ovlivňují tvorbu vláknité struktury, např. balení a orientaci polymerů kysličníku křemičitého a výsledkem je různá biodegradace.

Vlákna získaná od hydrosolů které měly nízkou viskozitu během zvláknování degradují pomaleji než vlákna získaná z hydrosolů s vyšší viskozitou během zvláknování. Podle toho je jasné, že počáteční bod zvláknování je důležitý s ohledem na biodegradaci. Vlákna zvlákněná při ranějším stadiu zvláknitelnosti degradovaly velmi pomalu v porovnání s těmi co byly zvláknovány v pozdějším stadiu.

Bylo pozorováno, že míra rozpustnosti (určená z lineární části korespondujících křivek rozpustnosti) byla nižší u velmi vysokých viskozitách při zvlákňování, ačkoliv úroveň saturace se nijak zvlášť neměnily. Dá se předpokládat, že se tak děje kvůli mírně tenčím vláknům s jemnějšími povrchy, které jsou vyráběny při zvlákňování za velmi vysokých viskozit.

Na obr.13 jsou znázorněny změny koncentrací SiO_2 v % hmot. Jako funkce prodlevy v simulační kapalině pro různá vlákna. Tyto výsledky ukazují, že široký rozsah různých rozpustností lze pokrýt vhodnou úpravou vlastností hydrosolu kysličníku křemičitého.

Příklad 4

Příprava vláken z kysličníku křemičitého s obsahem hydrochlorid dexmedetomidinu

Hydrosol pro zvlákňování vláken byl připraven z TEOS, deionizované vody, etanolu a HNO_3 jako katalyzátor byl v poměru 1/ 2,35/1/0,000322 s použitím metody gelovatění hydrosolu. Ethanol byl smíchán s TEOS a kyselinou dusičnou s vodou. Roztok kyselina/voda byl přidán k roztoku TEOS/ethanol za intenzivního míchání a potom byl roztok nalit do odpařovací misky. Proces vypařování byl proveden tak, jak je popsáno v příkladu 1. Hydrochlorid dexmedetomidinu byl přidán po vypaření ethanolu (do 1 % hmot. V suchém vlákně). Viskozita byla 5600 mPas, když byl započat proces zvlákňování. Vlákně byla zvlákněna při čtyřech různých fázích zvlákňovitosti. Vlákně byla zvlákněna za čtyřech různých stadií zvlákňovitosti při 20 °C. Vlákně byla zabalena a skladována bez přístupu vzduchu v sáčkách z hliníkové folie při pokojové teplotě dokud neproběhly testy na rozpustnost.

In Vitro test na rozpustnost

Profily rozpustnosti hydrochloridu dexmedetomidinu ve vlákněch kysličníku křemičitého byly studovány s použitím zařízení II (pádlová metoda, Sotax AT6, Basilej). Každý vzorek (50 (mg) byl ponořen do 250 ml roztoku NaCl s 0,9 % hmot.. Rychlost rotace byla 50 rpm a teplota 37 °C. Rozpuštěný hydrochlorid dexmedetomidinu v rozpuštěných vzorcích byl měřen na UV spektrometru (Hewlett Packard 845/A) při maximální adsorbanci hydrochlorid dexmedetomidinu 220nm.

Výsledky

Uvolňování hydrochlorid dexmedetomidinu mělo nárůst (33 %) při viskozitě při zvlákňování menší než 10 000 mPas (obr.14). Když šla viskozita nahoru k více než 11 500 mPas, nárůst se zpomalil na 3 až 10 %. Při viskozitě nad 11 500 mPas bylo uvolňování hydrochlorid dexmedetomidinu nižší v porovnání s vlákny zvlákňovanými při méně než 11 500 mPas.

Odborníci sběhlí v oboru poznají, že zatímco specifická provedení byla popsána a znázorněna, jsou možné různé další varianty aniž by se překročil rámec předmětu vynálezu.

Reference které zde byly diskutovány jsou diskutovány v rámci celkového předmětu vynálezu. Byly pojaty pouze jako příklady a odborníkům sběhlým v oboru je zřejmé, že pouze pomáhají ilustrovat rámec předmětu vynálezu.

PATENTOVÉ NÁROKY

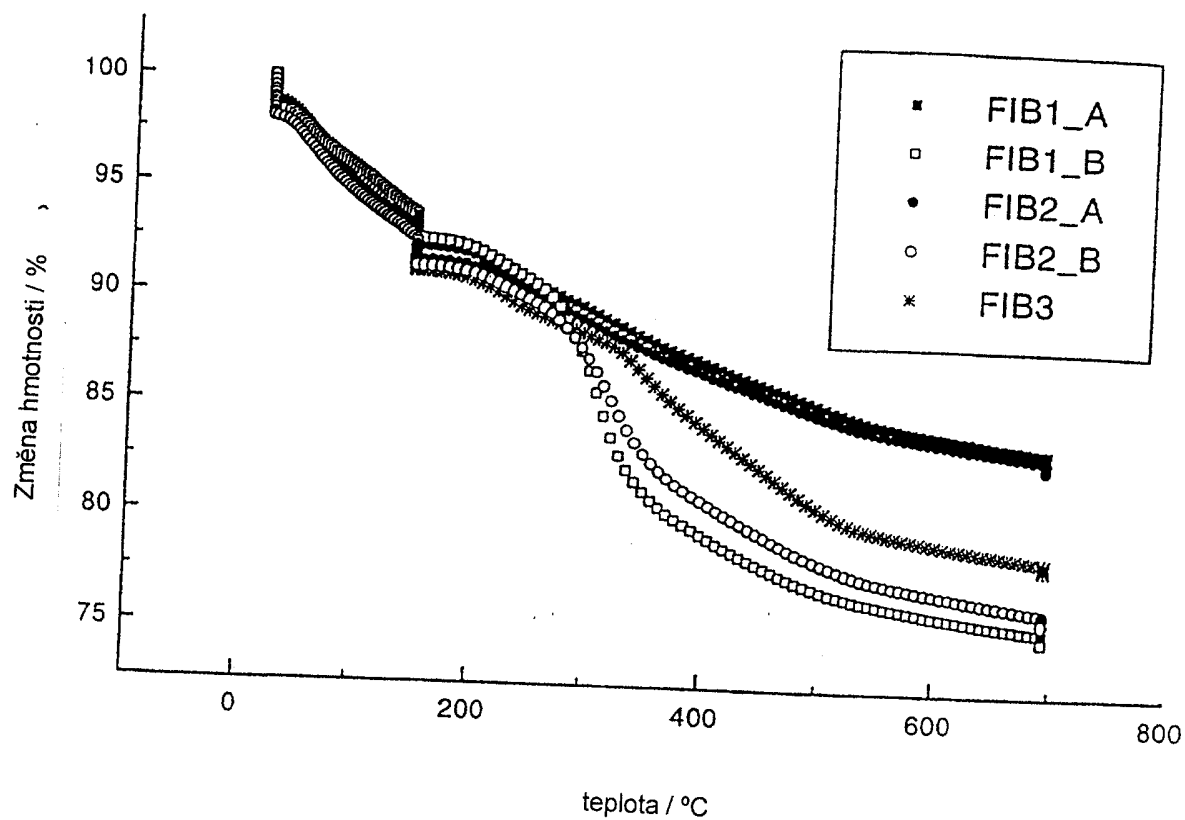
1. Způsob výroby řízeně biodegradovatelných keramických vláken zvlákňováním vláken z hydrosolu kysličníku křemičitého, **vyznačující se tím, že** počáteční bod zvlákňování se kontroluje pomocí viskozity hydrosolu kysličníku křemičitého.
2. Způsob podle nároku 1, **vyznačující se tím, že** viskozita hydrosolu kysličníku křemičitého při počátečním bodu zvlákňování je menší než 100 000 mPas.
3. Způsob podle nároku 2, **vyznačující se tím, že** viskozita hydrosolu kysličníku křemičitého při počátečním bodu zvlákňování je od 1000 do 50 000 mPas.
4. Způsob podle nároku 3, **vyznačující se tím, že** viskozita hydrosolu kysličníku křemičitého při počátečním bodu zvlákňování je od 2000 do 15 000 mPas.
5. Způsob výroby řízeně biodegradovatelných vláken zvlákňováním vláken z hydrosolu kysličníku křemičitého, **vyznačující se tím, že** viskozita hydrosolu kysličníku křemičitého je menší než 100 000 mPas.
6. Způsob podle nároku 5, **vyznačující se tím, že** viskozita hydrosolu při zvlákňování je od 1000 do 50 000 mPas.
7. Způsob podle nároku 6, **vyznačující se tím, že** viskozita hydrosolu při zvlákňování je od 2000 do 15 000 mPas.
8. Řízeně biodegradovatelné keramické vlákno zvlákněné z hydrosolu kysličníku, **vyznačující se tím, že** biodegradace vlákna je kontrolována pomocí kontroly počátečního bodu zvlákňování pomocí viskozity hydrosolu kysličníku křemičitého.
9. Řízeně biodegradovatelné keramické vlákno podle nároku 8, **vyznačující se tím, že** viskozita hydrosolu kysličníku křemičitého při počátečním bodu zvlákňování je menší než 100 000 mPas.

10. Řízeně biodegradovatelné keramické vlákno podle nároku 8, **vyznačující se tím, že** viskozita hydrosolu kysličníku křemičitého při počátečním bodu zvláknění je od 1000 do 50 000 mPas.
11. Řízeně biodegradovatelné keramické vlákno podle nároku 8, **vyznačující se tím, že** viskozita hydrosolu kysličníku křemičitého při počátečním bodu zvláknění je od 2000 do 15 000 mPas.
12. Řízeně biodegradovatelné keramické vlákno zvlákněné z hydrosolu kysličníku, **vyznačující se tím, že** biodegradace vlákna je kontrolována pomocí kontroly viskozity hydrosolu kysličníku křemičitého.
13. Řízeně biodegradovatelné keramické vlákno podle nároku 12, **vyznačující se tím, že** viskozita hydrosolu kysličníku křemičitého je menší než 100 000 mPas.
14. Řízeně biodegradovatelné keramické vlákno podle nároku 13, **vyznačující se tím, že** viskozita hydrosolu kysličníku křemičitého je od 1000 do 50 000 mPas.
15. Řízeně biodegradovatelné keramické vlákno podle nároku 14, **vyznačující se tím, že** viskozita hydrosolu kysličníku křemičitého je od 2000 do 15 000 mPas.
16. Způsob řízení biodegradace vláken z kysličníku křemičitého zvlákněného z hydrosolu kysličníku křemičitého, **vyznačující se tím, že** obsahuje kontrolu viskozity hydrosolu kysličníku křemičitého.
17. Způsob podle nároku 16, **vyznačující se tím, že** viskozita hydrosolu kysličníku křemičitého ke zvláknění je menší než 100 000 mPas.
18. Způsob podle nároku 17, **vyznačující se tím, že** viskozita hydrosolu kysličníku křemičitého ke zvláknění je od 1000 do 50 000 mPas.
19. Způsob podle nároku 18, **vyznačující se tím, že** viskozita hydrosolu kysličníku křemičitého ke zvláknění je od 2000 do 15 000 mPas.

20. Způsob řízení biodegradace keramických vláken zvlákňovaných z hydrosolu kysličníku křemičitého, **vyznačující se tím, že** sestává z řízení viskozity hydrosolu kysličníku křemičitého při počátečním bodu zvlákňování.
21. Způsob podle nároku 20, **vyznačující se tím, že** viskozita hydrosolu kysličníku křemičitého při počátečním bodu zvlákňování je menší než 100 000 mPas.
22. Způsob podle nároku 21, **vyznačující se tím, že** viskozita hydrosolu kysličníku křemičitého při počátečním bodu zvlákňování je od 1000 do 50 000 mPas.
23. Způsob podle nároku 22, **vyznačující se tím, že** viskozita hydrosolu kysličníku křemičitého při počátečním bodu zvlákňování je od 2000 do 15 000 mPas.
24. Podávací preparát obsahující řízeně biodegradovatelné keramické vlákno podle jednoho z nároků 8 – 15 , **vyznačující se tím, že** obsahuje biologicky aktivní činitel.
25. Podávací preparát podle nároku 24 , **vyznačující se tím, že** biologicky aktivním činitelem je léčivo , protein, hormone, živá či neživá buňka, bakterie, virus nebo jejich části.
26. Podávací preparát podle nároku 25 , **vyznačující se tím, že** biologicky aktivním činitelem je léčivo.
27. Farmaceutický preparát obsahující podávací preparát podle jednoho z nároků 24 až 26.
28. Způsob podávání biologicky aktivní činitele do lidského či zvířecího těla , **vyznačující se tím, že** biologicky aktivní činitel je zaváděn implantací, vpichováním nebo ukládáním podávacího preparátu na sliznici, přičemž podávací

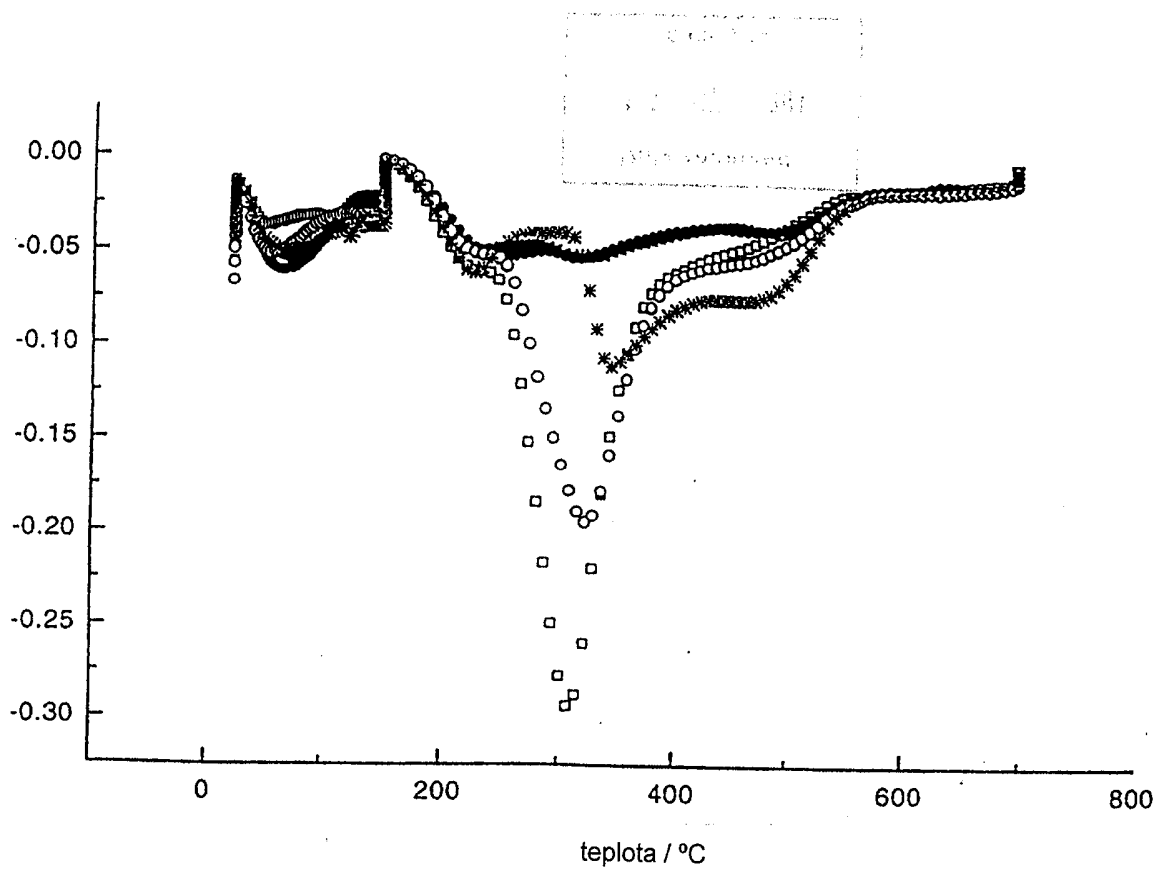
preparát obsahuje řízeně degradovatelné vlákno a přičemž podávací preparát obsahuje biologicky aktivní činitel.

29. Způsob podle nároku 28, **vyznačující se tím, že** biologicky aktivní činitel je podáván savcům.

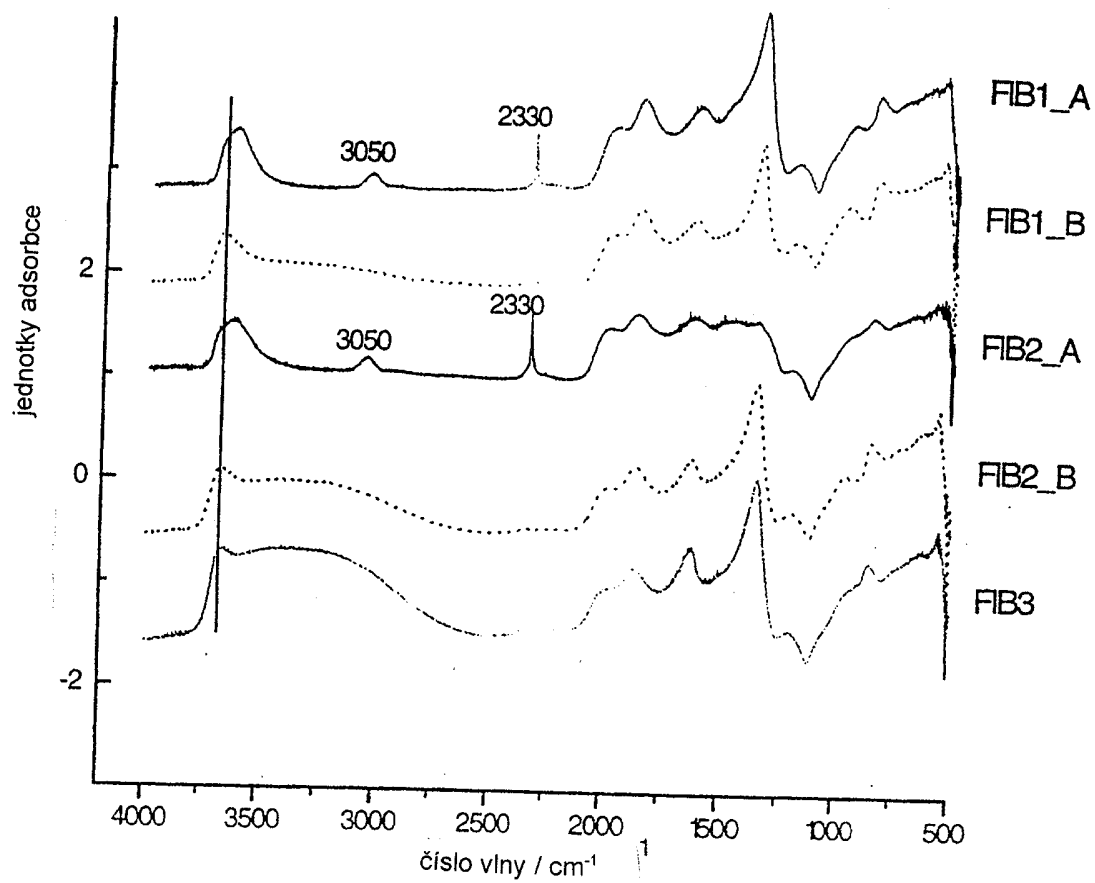


Obr.1

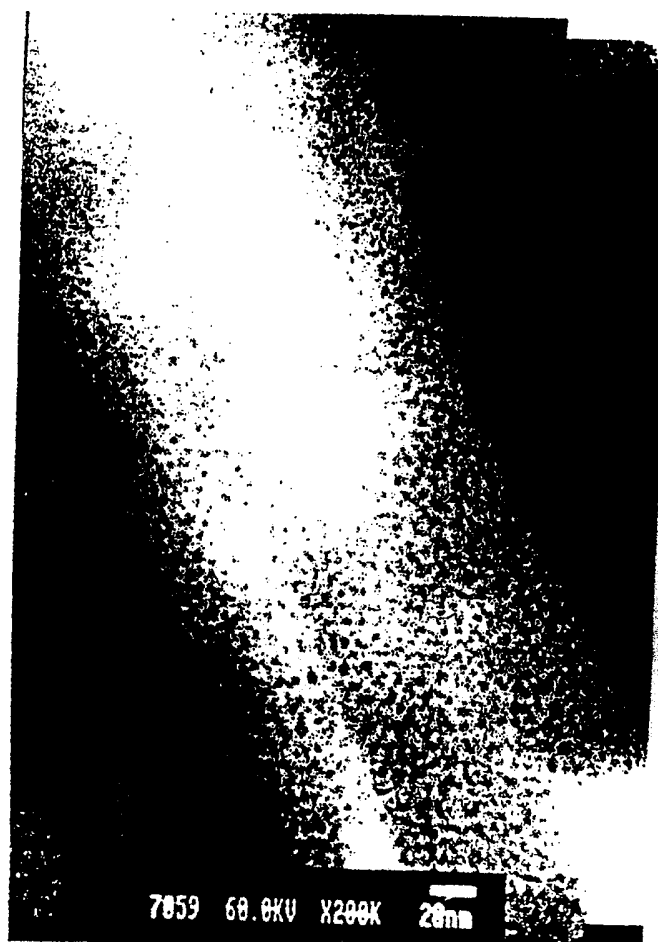
2 / 14



Obr.2

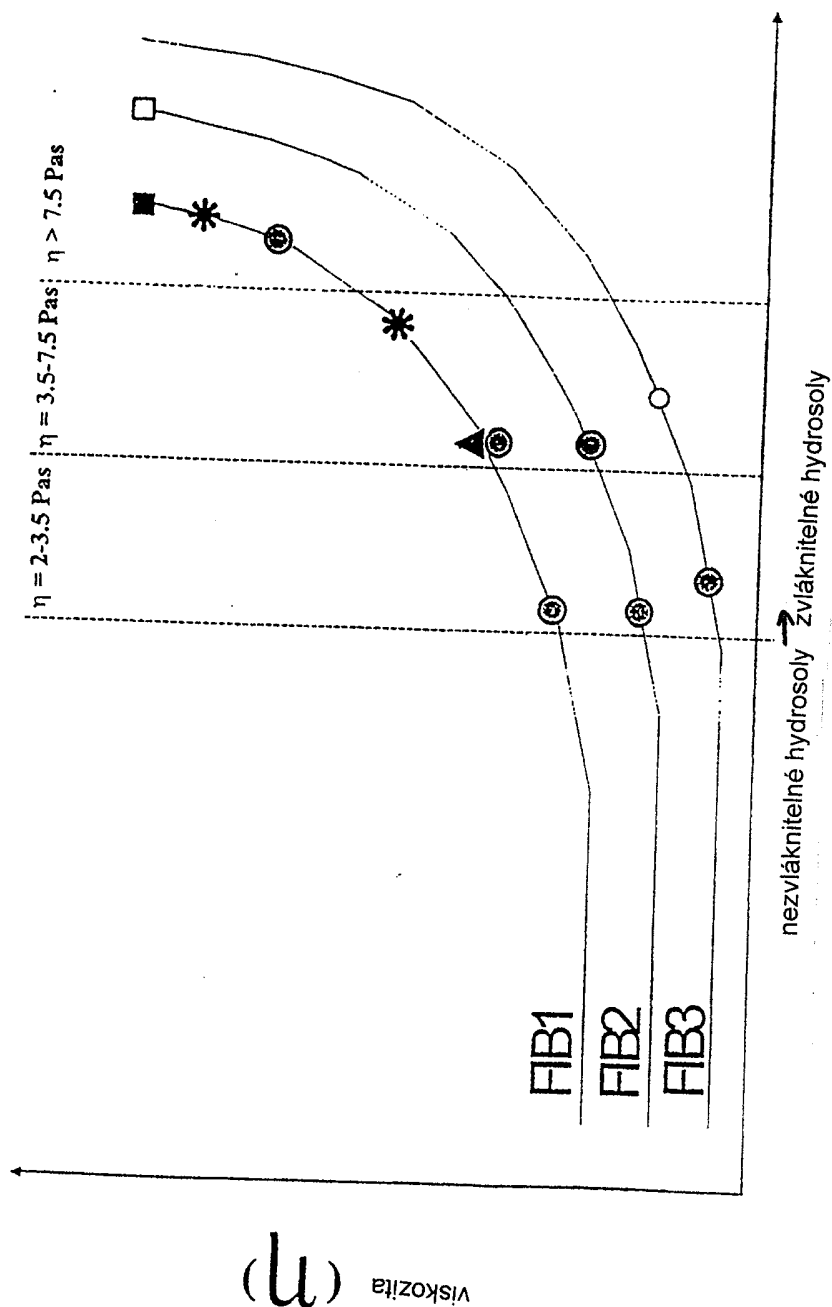


Obr.3

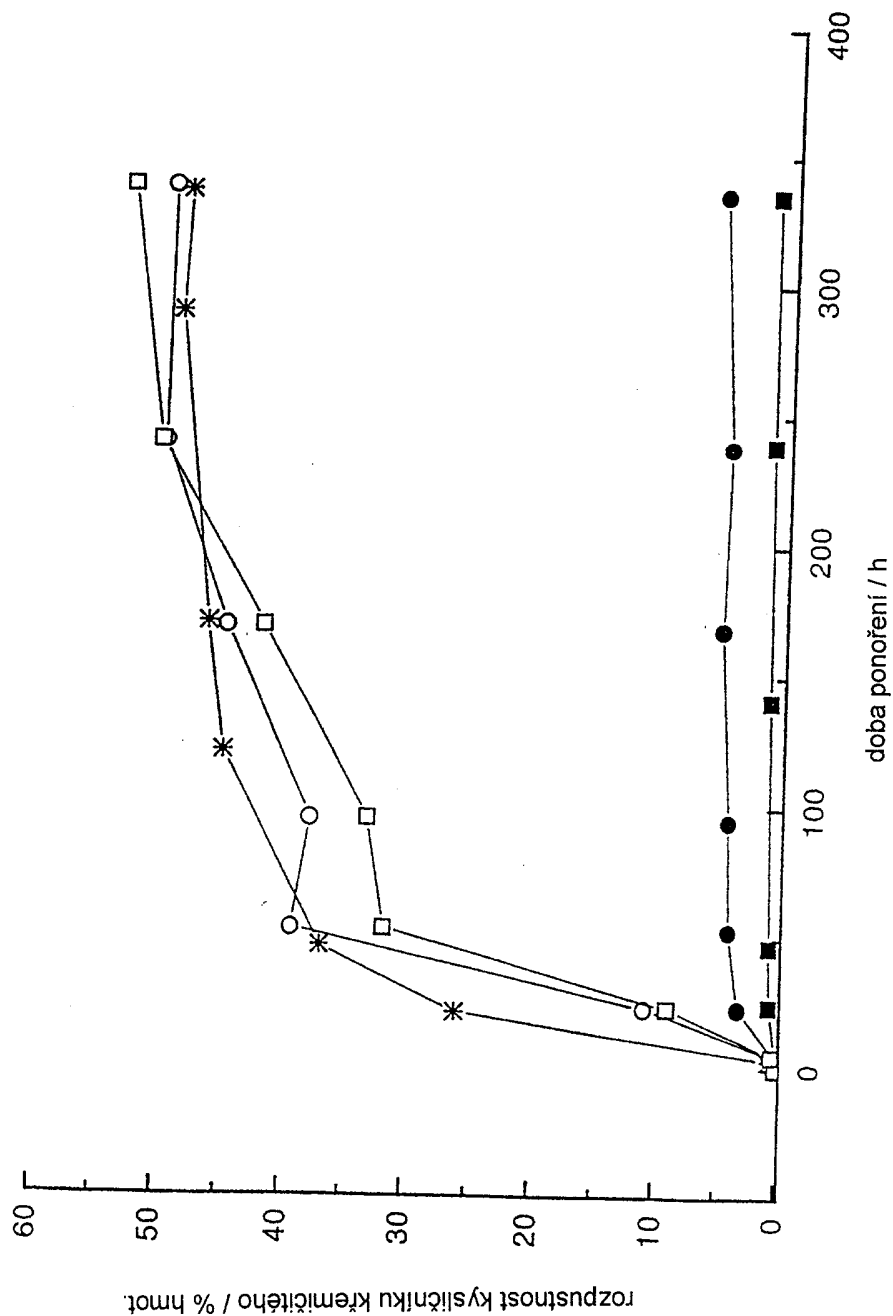


Obr.4

5/14

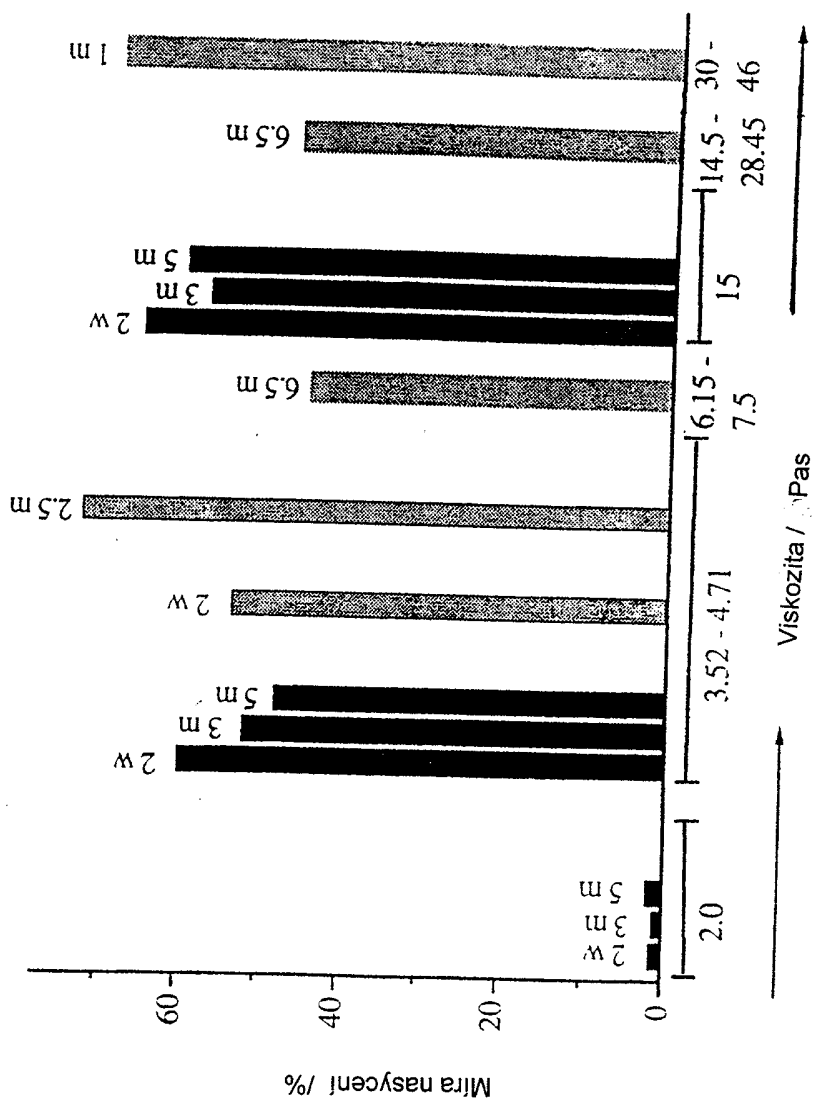


Obr.5



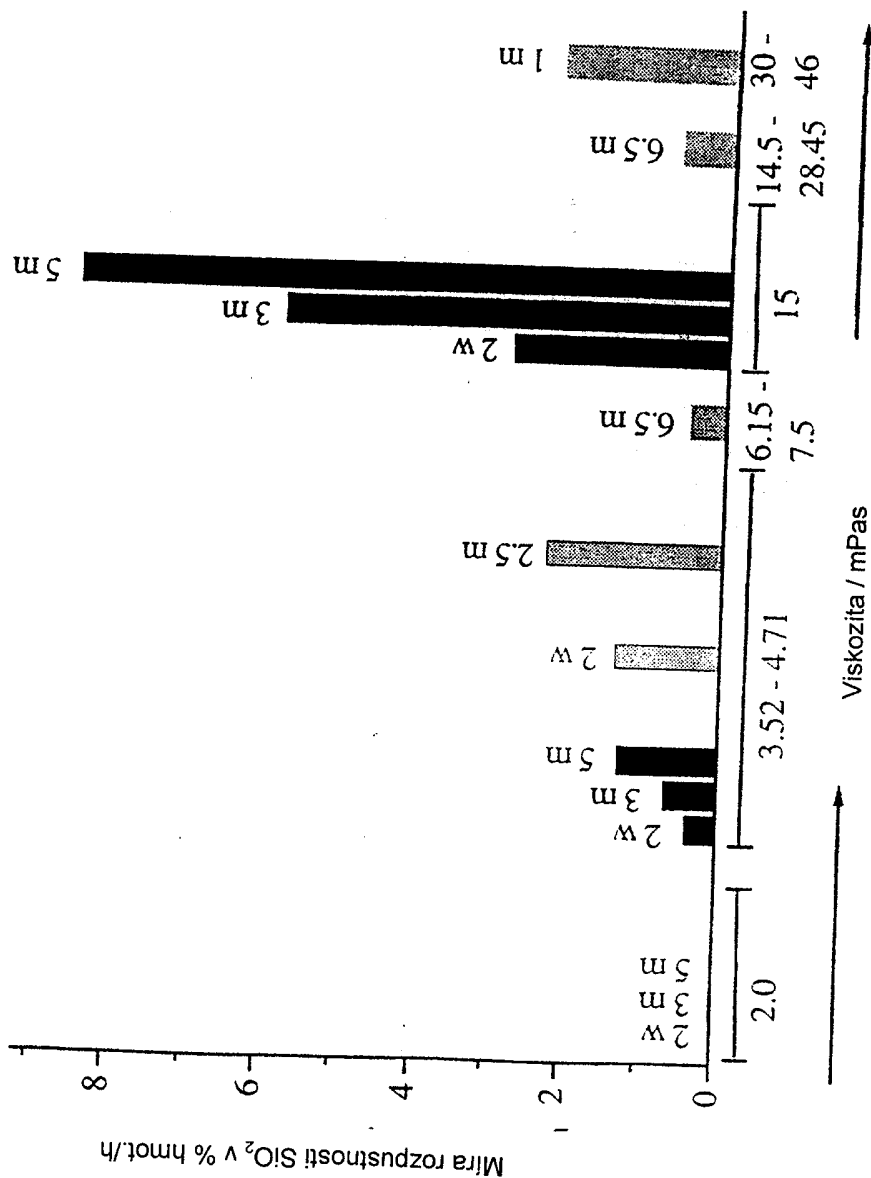
Obr.6

FIB 1



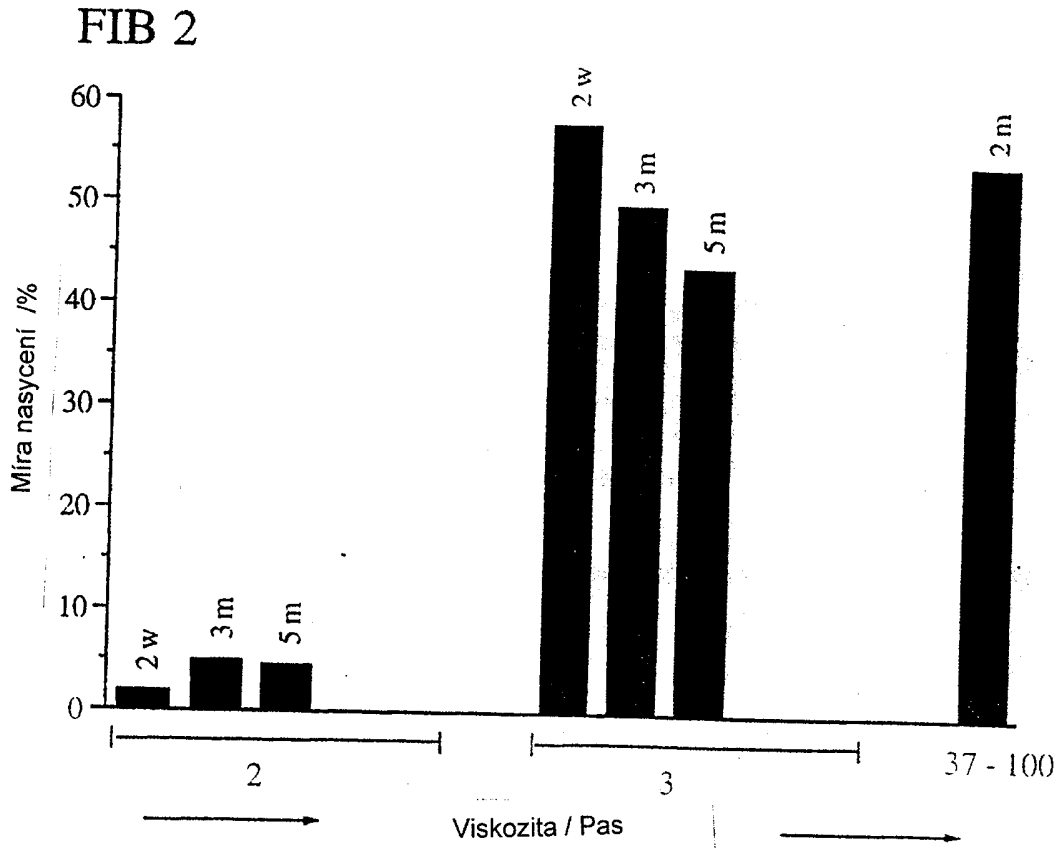
Obr.7

FIB 1



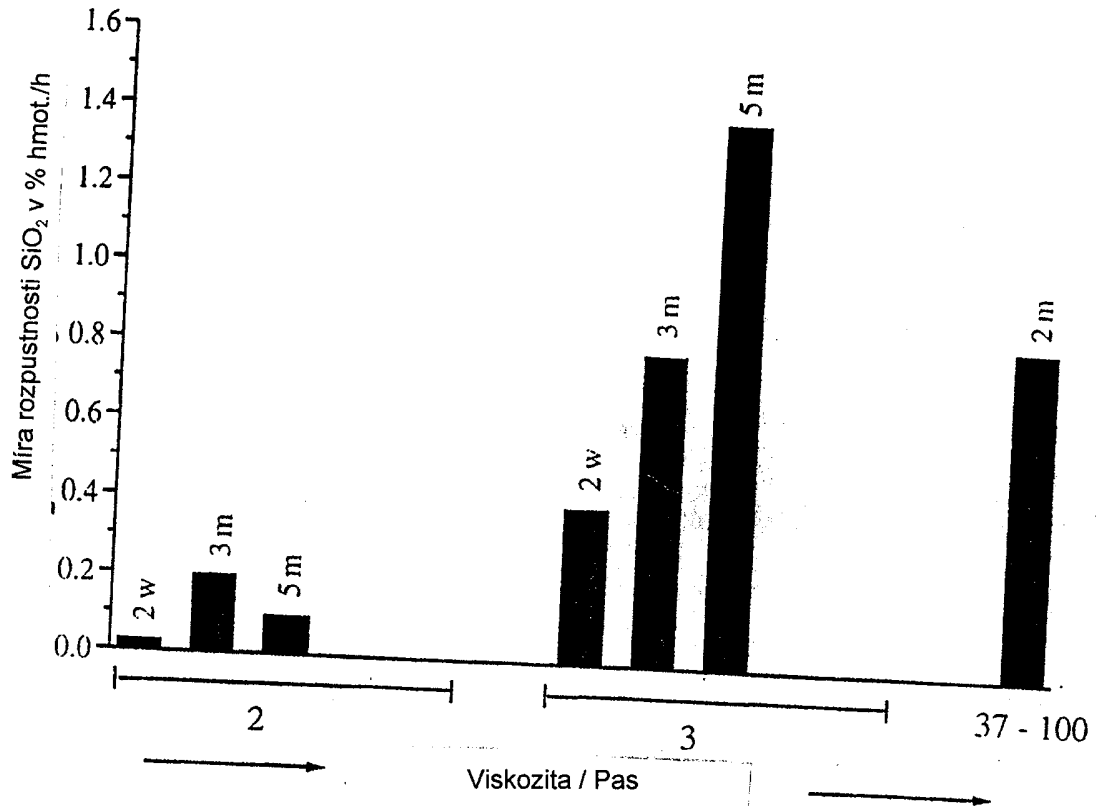
Obr.8

9/14

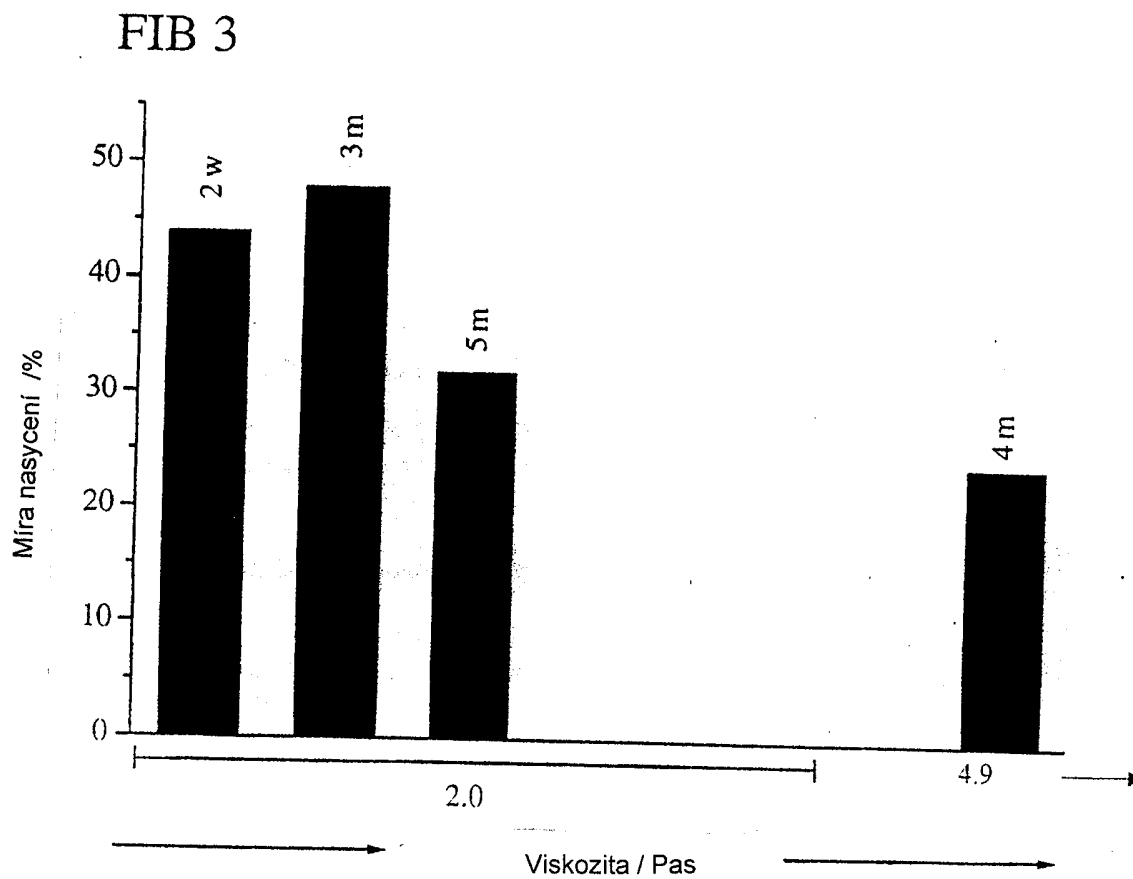


Obr.9

FIB 2

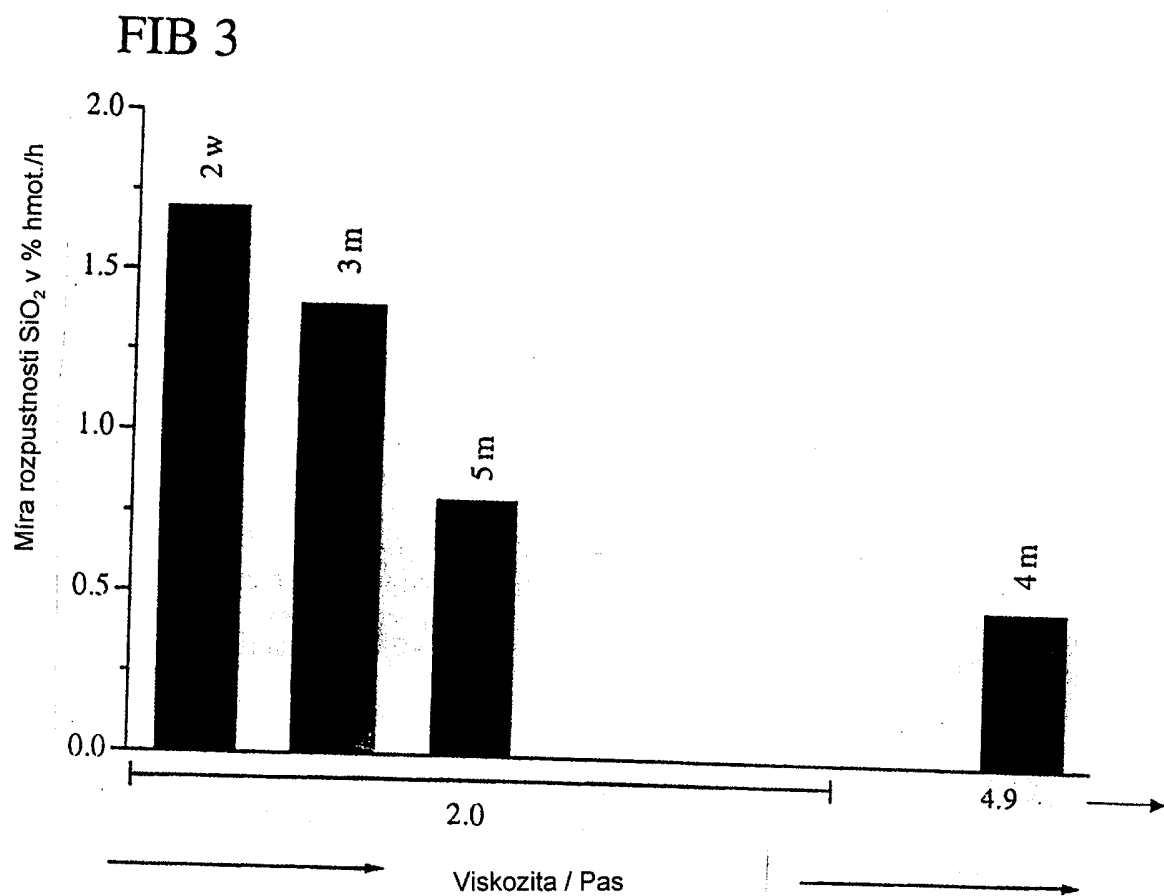


Obr.10

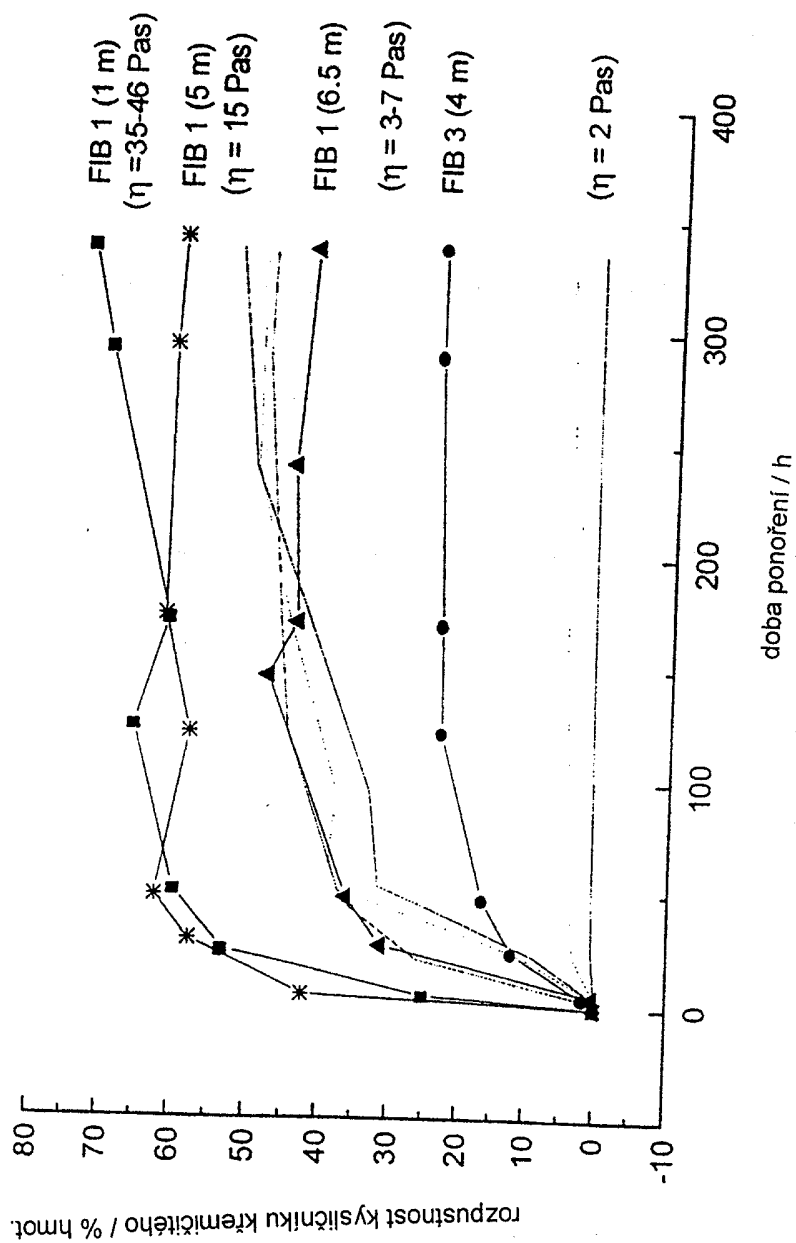


Obr.11

12 / 14

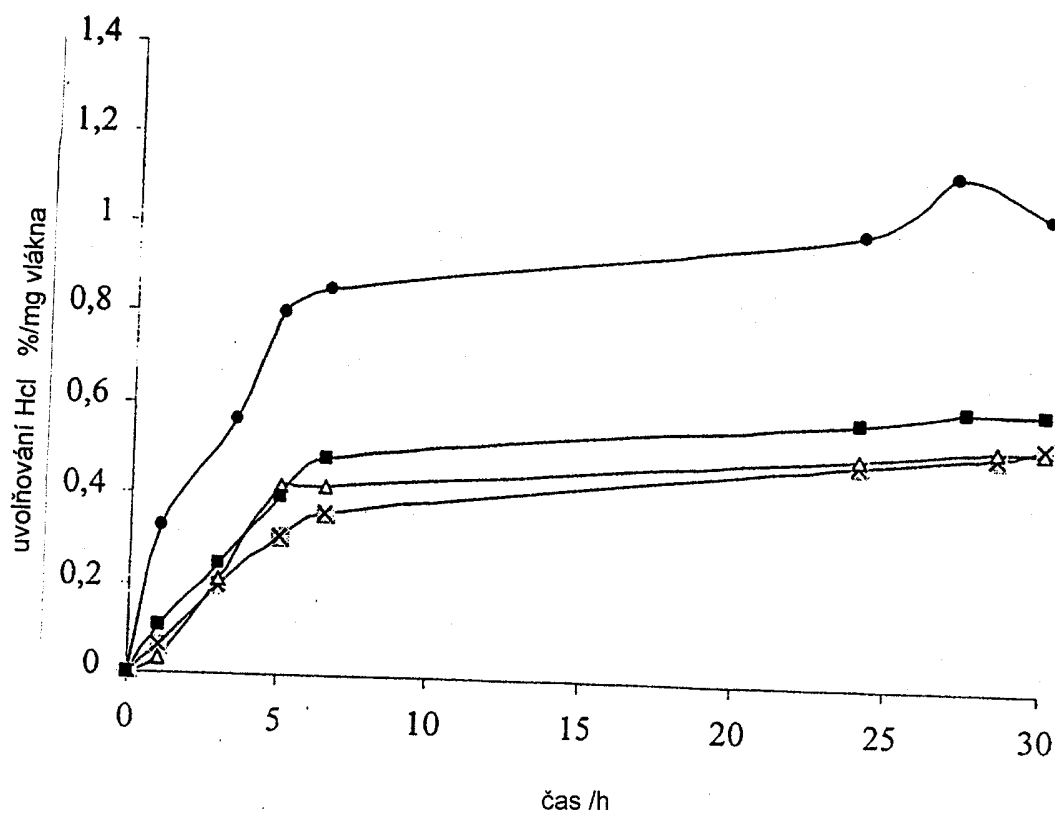


Obr.12



Obr.13

14 / 14



Obr.14