

(19)



URZĄD
PATENTOWY
RZECZYPOSPOLITEJ
POLSKIEJ

(10)

PL 447484 A1

(12)

Opis zgłoszeniowy wynalazku

(z daty zgłoszenia)

(21) Numer zgłoszenia: **447484**

(22) Data zgłoszenia: **2024.01.09**

(43) Data publikacji o zgłoszeniu: **2024.06.03 BUP 23/2024**

(51) MKP:

C01B 25/32 (2006.01)

A61L 27/12 (2006.01)

A61L 27/20 (2006.01)

A61L 27/32 (2006.01)

A61L 27/34 (2006.01)

(71) Zgłaszający:

**AKADEMIA GÓRNICZO-HUTNICZA
IM. STANISŁAWA STASZICA W KRAKOWIE,
Kraków, PL**

(72) Twórca(-y):

**JOANNA CZECHOWSKA, Kraków, PL
ANETA ZIMA, Kraków, PL**

(74) Pełnomocnik:

rzecz. pat. Katarzyna Nosalska, Kraków, PL

(54) Tytuł:

Sposób otrzymywania hybrydowych granul

(57) Skróć opisu:

Przedmiotem zgłoszenia jest sposób otrzymywania hybrydowych granul, przeznaczonych do celów medycznych, a w szczególności dla inżynierii tkanki kostnej. Sposób polega na tym, że do wodnej zawiesiny wodorotlenku wapnia $\text{Ca}(\text{OH})_2$ dodaje się mieszaninę zawierającą jony fosforanowe (V) w wodnym roztworze chitozanu w ilości od 1% do 80% mas., kwasu octowego w ilości 0,5% – 50% mas. i metylocelulozę w ilości od 1% do 80% mas. lub mieszaninę zawierającą jony fosforanowe (V) w wodnym roztworze chitozanu w ilości od 1% do 80% mas. i kwasu octowego w ilości 0,5% – 50% mas., do której to mieszaniny oddzielnie dodaje się wodny roztwór metylocelulozy w ilości od 1% do 80% mas., przy czym stosunek molowy wapń:fosfor zawiera się w przedziale od 1,50 do 1,80, a pH środowiska utrzymuje się na poziomie 5 – 12, wytrącony osad poddaje się dojrzewaniu, po czym odsącza się i przemywa wodą destylowaną, następnie dodaje się nanocząsteczki metalowe, korzystnie złota lub miedzi w ilości od 0,001% do 20% mas., zamraża na okres od 3 do 70 godzin w temp. od -1°C do -30°C , następnie rozmraża, dekantuje i suszy.

Sposób otrzymywania hybrydowych granul

Przedmiotem wynalazku jest sposób otrzymywania hybrydowych granul, przeznaczonych do celów medycznych, a w szczególności dla inżynierii tkanki kostnej.

Materiały hybrydowe według definicji międzynarodowej IUPAC są to materiały składające się z jednorodnej mieszaniny składników nieorganicznych, organicznych lub obu typów, najczęściej przenikających się w skali mniejszej niż 1 μm . (AC, 2007, 79, 1801. (Definitions of terms relating to the structure and processing of sols, gels, networks, and inorganic-organic hybrid materials (IUPAC Recommendations 2007)) strona 1811). Natomiast kompleksy polielektrolitowe to kompleksy międzypolimerowe, powstające pomiędzy przeciwnie naładowanymi makrocząsteczkami. Połączenie kompleksów polielektrolitowych z fosforanami (V) wapnia w granule wzbogacone cząstkami metalowymi jest rozwiązaniem które pozwala uzyskać biozgodne materiały samoorganizujące się o homogenicznej mikrostrukturze, jednocześnie niwelując proces aglomeracji nanocząstek w materiale. Do wypełnień ubytków tkanki kostnej mogą być stosowane zarówno materiały metalowe jak i polimerowe oraz bioceramiczne. Niejednokrotnie wykorzystuje się też biomateriały kompozytowe charakteryzujące się polepszonymi parametrami mechanicznymi lub biologicznymi.

Z polskiego opisu patentowego PL 190 486 B1 znany jest sposób wytwarzania wysokoreaktywnych proszków fosforanów wapnia, który polega na tym, że wytrąca się

jednostopniowo osady fosforanów wapnia, dodając powoli do zawiesiny $\text{Ca}(\text{OH})_2$ roztwór H_3PO_4 , przy czym ilość wyjściowych reagentów jest taka, aby stosunek molowy $\text{CaO}:\text{P}_2\text{O}_5$ wynosił 1,55:1,66, pH środowiska reakcyjnego utrzymuje się w granicach 5-11, temperaturę w granicach 18-90°C. Równocześnie intensywnie miesza się zawiesinę reakcyjną. Fosforany wapnia wytrącają się w postaci amorficznych osadów, w których stosunek molowy Ca/P wynosi 1,50-1,66. Osady te poddaje się następnie procesowi dojrzewania przez kilkadziesiąt godzin, w następstwie czego ulegają przemianie w niestechiometryczny hydroksyapatyt, w którego strukturze obecne są jony HPO_4^{2-} . Po odfiltrowaniu, wysuszeniu, rozdrobnieniu, praży się je w temperaturze 700-900°C, uzyskując wysokoreaktywne proszki, będące mieszaniną HAp i TCP lub monofazowy proszek TCP.

Z polskiego opisu patentowego PL 194 711 B1 znany jest sposób otrzymywania materiału kompozytowego w formie granul o rozmiarach 0,2-0,5mm, formowanego z placka filtracyjnego powstałego po syntezie proszku hydroksyapatytowego metodą mokra. W tym celu placki suszy się i rozdrabnia poniżej 0,63mm, a następnie oddziela ziarna o frakcji 0,25-0,63mm, które następnie wypala się w temperaturze 1250°C przez dwie godziny uzyskując frakcję 0,2-0,5mm.

Z europejskiego opisu patentowego PL/EP 1979407 znana jest solubilizacja i ukierunkowane dostarczanie leków samoorganizującymi się polimerami amfifilowymi. Polimery opisywane w niniejszym dokumencie to amfifilowe kopolimery blokowe zawierające blok hydrofobowy i blok hydrofilowy. Patent opisuje wykorzystanie polimerów

o strukturze grzebieniowej ze szkieletem utworzonym z naprzemiennych ugrupowań B z punktami rozgałęzienia i hydrofilowych, rozpuszczalnych w wodzie bloków polimerowych A; oraz mają wiele hydrofobowych łańcuchów bocznych C dołączonych na każdym ugrupowaniu z punktem rozgałęzienia.

Wynalazek rozwiązuje problem otrzymywania hybrydowych granul na bazie hydroksyapatytu oraz kompleksów polielektrolitowych zawierających nanocząstki metalu.

Sposób otrzymywania granul zawierających hydroksyapatyt polegający na dodaniu jonów fosforanowych (V) do wodnej zawiesiny wodorotlenku wapnia Ca(OH)_2 w warunkach intensywnego mieszania i suszenia charakteryzuje się tym, że do wodnej zawiesiny wodorotlenku wapnia Ca(OH)_2 dodaje się: mieszaninę zawierającą jony fosforanowe (V) w wodnym roztworze chitozanu w ilości od 1 do 80%mas., kwasu octowego w ilości 0,5-50%mas. i metylocelulozę w ilości od 1 do 80%mas. lub mieszaninę zawierającą jony fosforanowe (V) w wodnym roztworze chitozanu w ilości od 1 do 80%mas. i kwasu octowego w ilości 0,5-50%mas., do której to mieszaniny oddzielnie dodaje się wodny roztwór metylocelulozy w ilości od 1 do 80% mas., przy czym stosunek molowy wapń : fosfor zawiera się w przedziale od 1,50 do 1,80, a pH środowiska utrzymuje się na poziomie 5-12, wytrącony osad poddaje się dojrzewaniu, po czym odsacza się i przemywa wodą destylowaną, następnie dodaje się nanocząsteczki metalowe korzystnie złota lub miedzi w ilości od 0,001% do 20% mas., zamraża na okres od 3 do 70 godzin w temp. od -1°C do -30°C , następnie rozmraża, dekantuje i suszy.

Korzystnie jako jony ortofosforanowe (V) stosuje się jony wprowadzone w postaci H_3PO_4 , K_3PO_4 , Na_3PO_4 .

Korzystnie pH środowiska reguluje się przy pomocy wodorotlenków, korzystnie NaOH, KOH.

W przypadku otrzymywania biomateriałów w formie granul, zawierających nanocząstki niejednokrotnie konieczna jest długa i żmudna preparatyka. Dodatkowo ze względu na podatność nanostruktur na procesy aglomeracyjne, niejednokrotnie nanocząstki przyjmują niekorzystną formę aglomeratów. Wynalazek pozwala na otrzymanie hybrydowego biomateriału w formie granul dla potrzeb leczenia ubytków tkanki kostnej, pozbawionych wskazanych niedogodności.

Zaproponowany sposób pozwala na szybkie i efektywne otrzymanie biomateriału w wyniku procesu samoorganizacji się granul oraz na bazie polielektrolitowych kompleksów polikation-polianion oraz fosforanów (V) wapnia. Otrzymany sposób pozwala uzyskać materiał homogeniczny, niwelując proces aglomeracji nanocząstek w materiale. Samoorganizujące się granule otrzymywane są w wyniku procesu niskotemperaturowego, w układach wodnych z krokiem zamrażania.

Wykorzystanie nowego sposobu otrzymywania granul pozwala na uzyskanie nie tylko biozgodnych materiałów, ale również na uproszczenie oraz skrócenie czasu potrzebnego na ich preparatykę dzięki procesowi samoorganizacji, a przez to obniżenie kosztów produkcji granulatu. Dodatkowo opracowany sposób pozwala na uzyskanie homogenicznej mikrostruktury granul oraz minimalizację

lub eliminację procesu aglomeracji nanocząstek metalowych w materiale. Materiały w formie hybrydowych granul zawierających nanocząstki metalu mogą być stosowane w ortopedii lub dentystyce do wypełniania ubytków kostnych lub jako nośniki leków i substancji biologicznie czynnych.

Sposobem według wynalazku otrzymuje się hybrydowe granule o różnej zawartości fazy nieorganicznej i organicznej oraz nanocząstek, które mogą być samodzielnie wykorzystane do uzupełniania ubytków tkanki kostnej lub mogą posłużyć do produkcji biomateriałów kompozytowych.

Przedmiot wynalazku został przedstawiony w przykładach wykonania.

Przykład 1

Do zawiesiny $\text{Ca}(\text{OH})_2$ sporządzonej z 0,55M CaO oraz 1 litra wody destylowanej dodano wolno roztwór sporządzony z 0,34M H_3PO_4 na 1 litr mieszaniny wodnego roztworu kwasu octowego(1%mas), chitozanu(10% mas.) i metylocelulozy (10%mas.). Zawiesinę reakcyjną o temperaturze 20°C poddano intensywnemu mieszaniu. pH środowiska utrzymywano powyżej 10 przy pomocy roztworu NaOH. Po zakończeniu podawania kwasu całość nadal mieszano przez 4 godziny. Wytrącony osad poddano trwającemu kilkadziesiąt godzin, procesowi dojrzewania, po czym odsączono i przemyto wodą destylowaną. Następnie dodano nanocząstki złota w ilości 2,0%mas. oraz zamrożono w temperaturze -10°C na 48

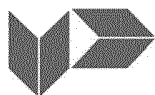
godzin. W kolejnym kroku osad odmrożono, poddano dekantacji wodą z nad granul, poddano suszeniu oraz rozdzielono na frakcje. Powstałe granule charakteryzowały się obecnością niestechiometrycznego hydroksyapatytu, kompleksów polielektrolitowych metyloceluloza/chitozan oraz nanocząstek złota.

Przykład 2

Do zawiesiny sporządzonej z 0,6M CaO oraz 1,5 litra wody destylowanej dodano mieszaninę sporządzoną z 0,36M H₃PO₄ oraz chitozanu (10%mas.) i kwasu octowego (2%mas.) w 1 litrze wody. Do układu reakcyjnego dodano wodny roztwór metylocelulozy (10%mas.) w 500ml wody destylowanej. Zawiesinę reakcyjną o temperaturze 30°C poddano mieszaniu. pH środowiska utrzymywano powyżej 10 przy pomocy roztworu zasady potasowej KOH. Kolejną całość mieszano przez 4 godziny. Wytrącony osad poddano, trwającemu 60 godzin, procesowi dojrzewania, po czym odsączono i przemyto wodą destylowaną. Następnie dodano nanocząstki miedzi w ilości 5,0%mas. oraz zamrożono w temperaturze -8°C na 60 godzin, a następnie odmrożono, poddano dekantacji wodą z nad granul i poddano suszeniu. Powstałe granule charakteryzowały się obecnością niestechiometrycznego hydroksyapatytu, kompleksów polielektrolitowych metyloceluloza/chitozan oraz nanocząstek miedzi.

Zastrzeżenia

1. Sposób otrzymywania granul zawierających hydroksyapatyt polegający na dodaniu jonów fosforanowych (V) do wodnej zawiesiny wodorotlenku wapnia $\text{Ca}(\text{OH})_2$ w warunkach intensywnego mieszania i suszenia **znamienny tym, że** do wodnej zawiesiny wodorotlenku wapnia $\text{Ca}(\text{OH})_2$ dodaje się: mieszaninę zawierającą jony fosforanowe (V) w wodnym roztworze chitozanu w ilości od 1 do 80%mas. i kwasu octowego w ilości 0,5-50%mas. i metylocelulozę w ilości od 1 do 80%mas. lub mieszaninę zawierającą jony fosforanowe (V) w wodnym roztworze chitozanu w ilości od 1 do 80%mas. i kwasu octowego w ilości 0,5-50%mas., do której to mieszaniny oddzielnie dodaje się wodny roztwór metylocelulozy w ilości od 1 do 80% mas., przy czym stosunek molowy wapń : fosfor zawiera się w przedziale od 1,50 do 1,80, a pH środowiska utrzymuje się na poziomie 5- 12, wytrącony osad poddaje się dojrzewaniu, po czym odsacza się i przemywa wodą destylowaną, następnie dodaje się nanocząsteczki metalowe korzystnie złota lub miedzi w ilości od 0,001% do 20% mas., zamraża na okres od 3 do 70 godzin w temp. od -1°C do -30°C , następnie rozmraża, dekantuje i suszy.
2. Sposób według zastrz.1, znamienny tym, że jako jony ortofosforanowe (V) stosuje się jony wprowadzone w postaci H_3PO_4 , K_3PO_4 , Na_3PO_4 .
3. Sposób według zastrz.1, znamienny tym, że pH środowiska reguluje się przy pomocy wodorotlenków, korzystnie NaOH , KOH .



SPRAWOZDANIE O STANIE TECHNIKI DO ZGŁOSZENIA NR P.447484

Klasyfikacja zgłoszenia: C01B 25/32, A61L 27/12, A61L 27/20, A61L 27/32, A61L 27/34		
Podklasy w których prowadzono poszukiwania: C01B A61L		
Bazy komputerowe w których prowadzono poszukiwania: EPODOC WPI bazy UPRP		
Kategoria dokumentu	Dokumenty - z podaną identyfikacją	Odniesienie do zastrz.
Y	RU2725768 B (FEDERALNOE GOSUDARSTVENNOE BYUDZHETNOE OBRAZOVATELNOE UCHREZHDENIE VYSSHEGO OBRAZO) 06-07-2020 cały dokument	1-3
Y	BAMBAEERO, Abbas; BAZARGAN-LARI, Reza., Simultaneous removal of copper and zinc ions by low cost natural snail shell/hydroxyapatite/chitosan composite., Chinese Journal of Chemical Engineering, 2021, 33: 221-230., cały dokument	1-3
Y	BAZARGAN-LARI, Reza, et al., Removal of Cu (II) ions from aqueous solutions by low-cost natural hydroxyapatite/chitosan composite: Equilibrium, kinetic and thermodynamic studies., Journal of the Taiwan Institute of Chemical Engineers, 2014, 45.4: 1642-1648., cały dokument	1-3
<input type="checkbox"/> Dalszy ciąg wykazu dokumentów na następnej stronie		
<p>A – dokument określający ogólny stan techniki, który nie jest uważany za posiadający szczególne znaczenie, E – dokument stanowiący wcześniejsze zgłoszenie lub patent, ale opublikowany w lub po dacie zgłoszenia, L – dokument, który może poddawać w wątpliwość zastrzegane pierwszeństwo(-wa), lub przytoczony w celu ustalenia daty publikacji innego cytowanego dokumentu lub z innego szczególnego powodu, O – dokument odnoszący się do ujawnienia ustnego przez zastosowanie, wystawienie lub ujawnienie w inny sposób, P – dokument opublikowany przed datą zgłoszenia, ale później niż zastrzegana data pierwszeństwa, T – dokument późniejszy, opublikowany po dacie zgłoszenia lub w dacie pierwszeństwa i niebędący w konflikcie ze zgłoszeniem, ale cytowany w celu zrozumienia zasad lub teorii leżących u podstaw wynalazku, X – dokument o szczególnym znaczeniu; zastrzegany wynalazek nie może być uważany za nowy lub nie może być uważany za posiadający poziom wynalazczy, jeżeli ten dokument brany jest pod uwagę samodzielnie, Y – dokument o szczególnym znaczeniu; zastrzegany wynalazek nie może być uważany za posiadający poziom wynalazczy, jeżeli ten dokument zostanie połączony z jednym lub kilkoma tego typu dokumentami, a takie połączenie będzie oczywiste dla znawcy, & – dokument należący do tej samej rodziny patentowej.</p>		

Sprawozdanie wykonał/-a:

Agnieszka Sadowiec
Ekspert

Data:

21.02.2024

Podpis:

/podpisano kwalifikowanym podpisem elektronicznym/
Pismo wydane w formie dokumentu elektronicznego

Uwagi do zgłoszenia

Sprawozdanie zostało wykonane w oparciu o zastrz. z dnia 09.01.2024r.