

(19)



URZĄD
PATENTOWY
RZECZYPOSPOLITEJ
POLSKIEJ

(10)

PL 447485 A1

(12)

Opis zgłoszeniowy wynalazku (z daty zgłoszenia)

(21) Numer zgłoszenia: **447485**

(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 27/04 (2006.01)

A61L 27/12 (2006.01)

A61L 27/20 (2006.01)

A61L 27/32 (2006.01)

A61L 27/58 (2006.01)

(71) Zgłaszający:

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

(72) Twórca(-y):

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

(74) Pełnomocnik:

rzecz. pat. Katarzyna Nosalska, Kraków, PL

(54) Tytuł:

Sposób otrzymywania hybrydowych granul na bazie hydroksyapatytu

(57) Skrót opisu:

Zgłoszenie dotyczy sposobu otrzymywania hybrydowych granul metylocelulozowo-hydroksyapatytowych modyfikowanych miedzią, który charakteryzuje się tym, że do wodnej zawiesiny wodorotlenku wapnia $\text{Ca}(\text{OH})_2$ dodaje się wodną mieszaninę jonów fosforanowych (V), przy czym stosunek molowy Ca:P zawiera się w przedziale od 1,5 do 1,75 oraz wodny roztwór metylocelulozy w ilości do uzyskania od 1% do 50% mas. metylocelulozy w końcowym produkcie, a pH środowiska utrzymuje się na poziomie 6 – 14, kolejno dodaje się jony miedzi w ilości od 0,1% do 10% mas., wytrącony osad poddaje się dojrzewaniu od kilkunastu do kilkudziesięciu godzin, zamraża na okres co najmniej jednej godziny w temp. od -1°C do -90°C , następnie rozmraża i suszy w temperaturze od 5°C do 80°C .

Sposób otrzymywania hybrydowych granul na bazie hydroksyapatytu

Przedmiotem wynalazku jest sposób otrzymywania hybrydowych granul na bazie metylocelulozy i hydroksyapatytu, które mają zastosowanie w medycynie regeneracyjnej i inżynierii tkanki kostnej.

Z polskiego opisu patentowego PL190486B1 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 194711 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 moką. 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. Sposobem według wynalazku otrzymuje się granule tylko na bazie bioceramiki oraz wykorzystuje krok wysokotemperaturowej obróbki cieplnej.

Z europejskiego opisu patentowego EP1979407 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 metylocelulozowo-hydroksyapatytowych modyfikowanych miedzią w procesie nie wymagającym etapu wygrzewania.

Celem wynalazku jest sposób otrzymywania samoorganizujących się hybrydowych granul metylocelulozowo-hydroksyapatytowych modyfikowanych miedzią dla inżynierii tkanek twardych. Sposób według wynalazku pozwoli na uzyskanie biogodnych granul, które

mogą być użyte samodzielnie, jako wypełniacze ubytków kostnych lub komponenty materiałów wiązanych chemicznie (cementów kostnych).

Sposób otrzymywania hybrydowych granul na bazie hydroksyapatytu polegający na dodaniu roztworu zawierającego jony fosforanowe (V) do wodnej zawiesiny wodorotlenku wapnia $\text{Ca}(\text{OH})_2$ charakteryzuje się tym, że do wodnej zawiesiny wodorotlenku wapnia $\text{Ca}(\text{OH})_2$ dodaje się wodną mieszaninę jonów fosforanowych (V), przy czym stosunek molowy Ca:P zawiera się w przedziale od 1,5 do 1,75, oraz wodny roztwór metylocelulozy w ilości do uzyskania od 1 do 50% mas. metylocelulozy w końcowym produkcie, a pH środowiska utrzymuje się na poziomie 6- 14, kolejno dodaje się jony miedzi w ilości od 0,1% do 10% mas., wytrącony osad poddaje się dojrzewaniu od kilkunastu do kilkudziesięciu godzin, zamraża na okres co najmniej jednej godziny w temp. od -1°C do -90°C , następnie rozmraża i suszy w temperaturze od 5°C do 80°C .

Korzystnie jony miedzi dostarcza się w postaci rozpuszczalnych soli nieorganicznych lub soli uwodnionych, korzystnie $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$, $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, CuCl_2 , $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$.

Korzystnie jako jony fosforanowe (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.

Sposób według wynalazku pozwala na otrzymywanie materiału w postaci hybrydowych granul, biogodnego z tkanką kostną, który znajduje zastosowanie jako materiał zastępczy do ubytków kostnych w ortopedii oraz stomatologii. Zaletą metody jest samoistne formowanie granul, bez konieczności przeprowadzania wysokotemperaturowej obróbki cieplnej. Dzięki temu eliminowane są konieczne czasochłonne etapy formowania granul, które są często niezbędne w tradycyjnych procesach produkcji. Ponadto samoistne formowanie się granul możliwe jest dzięki zastosowaniu polimeru, dodatku miedzi oraz etapu zamrażania i rozmrażania produktu końcowego. Dodatkowo dzięki obecności czynnika antybakteryjnego w postaci miedzi, powstały materiał charakteryzuje się właściwościami antybakteryjnymi.

Przedmiot wynalazku został przedstawiony w przykładach wykonania.

Przykład 1

Do zawiesiny zawierającej 10M $\text{Ca}(\text{OH})_2$ sporządzonej w 1 litrze wody destylowanej wolno dodano 500 ml wodnego roztworu metylocelulozy (30%mas.) oraz 1 litr wodnego 6M roztworu H_3PO_4 . Zawiesinę reakcyjną o temperaturze 25°C poddano intensywnemu mieszaniu, dodając jednocześnie 3M roztwór $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ w ilości 300ml. pH środowiska utrzymywano na poziomie powyżej 10 przy pomocy wodnego roztworu NaOH. Po zakończeniu podawania kwasu całość mieszano nadal przez 3 godziny. Wytrącony osad poddano, trwającemu 90 godzin, procesowi

dojrzewania, po czym odsączono i przemyto wodą destylowaną. Następnie osad zamrożono w temperaturze -10°C na 48 godzin. W kolejnym kroku osad rozmrożono, poddano dekantacji wodą z nad granul i poddano suszeniu w temperaturze 25°C oraz rozdzielono na frakcje. Powstałe granule charakteryzowały się obecnością hydroksyapatytu, metylocelulozy oraz miedzi.

Na rysunku na fig. 1 pokazano mikrofotografie SEM hybrydowych granul metylocelulozowo-hydroksyapatytowych. Otrzymane granule mają wielkość $200\text{--}800\mu\text{m}$

Przykład 2

Do zawiesiny zawierającej 5M Ca(OH)_2 sporządzonej w 1,5 litra wody destylowanej wolno dodano 100 ml wodnego roztworu metylocelulozy (50%mas.) oraz 1,5 litra 3M wodnego roztworu K_3PO_4 . Zawiesinę reakcyjną o temperaturze 18°C poddano intensywnemu mieszaniu, dodając jednocześnie 5M roztwór $\text{CuCl}_2\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ w ilości 100ml. pH środowiska utrzymywano powyżej 11 przy pomocy wodnego roztworu KOH . Po zakończeniu podawania kwasu całość nadal mieszano przez 4 godziny. Wytracony osad poddano, trwającemu 70 godzin, procesowi dojrzewania, po czym odsączono i przemyto wodą destylowaną. Następnie osad zamrożono w temperaturze -30°C na 24 godzin. W kolejnym kroku osad rozmrożono, poddano dekantacji wodą z nad granul i poddano suszeniu w temperaturze 45°C oraz rozdzielono na frakcje. Powstałe granule charakteryzowały się obecnością hydroksyapatytu, metylocelulozy oraz miedzi.

Zastrzeżenia

1. Sposób otrzymywania hybrydowych granul na bazie hydroksyapatytu polegający na dodaniu roztworu zawierającego jony fosforanowe (V) do wodnej zawiesiny wodorotlenku wapnia $\text{Ca}(\text{OH})_2$ **znamienny tym, że** do wodnej zawiesiny wodorotlenku wapnia $\text{Ca}(\text{OH})_2$ dodaje się wodną mieszaninę jonów fosforanowych (V), przy czym stosunek molowy Ca:P zawiera się w przedziale od 1,5 do 1,75 oraz wodny roztwór metylocelulozy w ilości do uzyskania od 1 do 50% mas. metylocelulozy w końcowym produkcie, a pH środowiska utrzymuje się na poziomie 6-14, kolejno dodaje się jony miedzi w ilości od 0,1% do 10% mas., wytracony osad poddaje się dojrzewaniu od kilkunastu do kilkudziesięciu godzin, zamraża na okres co najmniej jednej godziny w temp. od -1°C do -90°C , następnie rozmraża i suszy w temperaturze od 5°C do 80°C .
2. Sposób według zastrz.1, **znamienny tym, że** jony miedzi dostarcza się w postaci rozpuszczalnych soli nieorganicznych lub soli uwodnionych, korzystnie $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$, $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, CuCl_2 , $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$.
3. Sposób według zastrz.1, **znamienny tym, że** jako jony fosforanowe (V) stosuje się jony wprowadzone w postaci H_3PO_4 , K_3PO_4 , Na_3PO_4 .
4. Sposób według zastrz.1, **znamienny tym, że** pH środowiska reguluje się przy pomocy wodorotlenków, korzystnie NaOH, KOH.

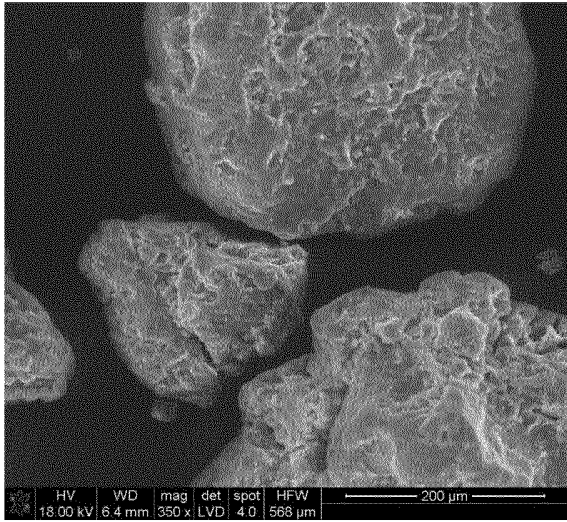


Fig.1



SPRAWOZDANIE O STANIE TECHNIKI DO ZGŁOSZENIA NR P.447485

Klasyfikacja zgłoszenia: C01B 25/32, A61L 27/04, A61L 27/12, A61L 27/20, A61L 27/32, A61L 27/58		
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	CZECHOWSKA, Joanna. Self-assembling, hybrid hydroxyapatite-methylcellulose granules, modified with nano-silver..., Materials Letters, 2021, 300: 130156, , cały dokument	1-4
Y	CN116462498 A (UNIV SOUTH CHINA TECH) 21-07-2023 cały dokument	1-4
Y	JP2015226795 A (GRAFTYS) 17-12-2015 cały dokument	1-4
<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:

29.02.2024

Podpis:

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

Uwagi do zgłoszenia

Sprawozdanie zostało wykonane w oparciu o zastrz. z dnia