

RZECZPOSPOLITA
POLSKA



Urząd Patentowy
Rzeczypospolitej Polskiej

(12) **OPIS PATENTOWY**

(19) **PL**

(11) **206394**

(13) **B1**

(21) Numer zgłoszenia: **387872**

(22) Data zgłoszenia: **24.04.2009**

(51) Int.Cl.

A61F 2/28 (2006.01)

A61L 27/12 (2006.01)

A61L 27/20 (2006.01)

(54)

Kompozyt bioaktywny oraz sposób wytwarzania kompozytu bioaktywnego

(43) Zgłoszenie ogłoszono:

12.10.2009 BUP 21/09

(45) O udzieleniu patentu ogłoszono:

31.08.2010 WUP 08/10

(73) Uprawniony z patentu:

**UNIWERSYTET MEDYCZNY W LUBLINIE,
Lublin, PL**

(72) Twórca(y) wynalazku:

**ANNA BELCARZ, Lublin, PL
GRAŻYNA GINALSKA, Lublin, PL
ANNA ŚLÓSARCZYK, Michałowice, PL
ZOFIA PASZKIEWICZ, Kraków, PL**

(74) Pełnomocnik:

rzecz. pat. Anna Belz

PL 206394 B1

Opis wynalazku

Przedmiotem wynalazku jest kompozyt bioaktywny oraz sposób wytwarzania kompozytu bioaktywnego.

Tworzywa ceramiczne stosowane są od dawna jako materiały do wypełniania ubytków kostnych w ortopedii lub chirurgii szczękowej. Do tej tzw. bioceramiki należą materiały oparte na fosforanach wapnia, zwłaszcza hydroksyapatytowe (HAp) i whitlockitowe (β -TCP - β -fosforan trójwapniowy) a także materiały dwufazowe (BCP) złożone z HAp i TCP. Inne tworzywa ceramiczne stosowane jako materiały implantacyjne są oparte na tlenkach glinu, cyrkonu i tytanu oraz na węglanie wapnia (szkielety koralowców).

Bioceramika HAp zajmuje szczególne miejsce wśród nowoczesnych materiałów implantacyjnych. Jest szeroko wykorzystywana w chirurgii szczękowo-twarzowej, m. in. do powiększania zanikłej krawędzi kości wyrostka zębodołowego, do uzupełniania ubytków kości po zabiegach hemisekcji, radektomii, amputacji korzenia zęba lub po operacji cyst korzeniowych, w stomatologii w leczeniu głębokich kieszonek kostnych, w ortopedii do wypełniania ubytków kostnych powstałych w wyniku urazów i chorób nowotworowych oraz w operacjach rekonstrukcyjnych w obrębie stawu biodrowego i kolanowego. Preferowanie tego materiału przez chirurgów jest spowodowane podobieństwem chemicznym i mineralogicznym do substancji nieorganicznych kości i zębów oraz braku cytogenego i onkogenego oddziaływania na organizm ludzki. Bioceramikę HAp charakteryzuje ponadto wysoka biozgodność i osteokonduktywność w stosunku do tkanek kostnej i chrzęstnej, a ze względu na obecność jonów wapnia i fosforanowych - ma ona korzystne oddziaływanie w procesie odbudowy i gojenia kości. Wykorzystywane medycznie preparaty hydroksyapatytowe mają najczęściej postać porowatą i są aplikowane w formie kształtek i granul.

Ze względu na wymienione atuty bioceramika HAp jest dobrym materiałem implantacyjnym w substytucji ubytków kostnych. W przypadku leczenia tego typu ubytków zaletą jej jest porowatość, gdyż po implantacji pory materiału są przerastane przez żywą tkankę kostną, przez co dochodzi do silniejszego biologicznego połączenia implantu z kością (Lu J.X. i wsp. J. Mater. Sci. Mater. Res. 10, 111-120, 1999; Liu D.M. Sci. Forum 250, 183-208, 1997). Istotnym warunkiem trwałego połączenia implantu z kością warunkującym efektywne osadzenia implantu HAp w ubytku jest odpowiednio duży rozmiar otwartych makroporów (minimum 100 μ m), co umożliwia wrastanie w nie żywej tkanki. Makropory przyczyniają się do osteogenezy poprzez ułatwianie transportu osteoblastów i jonów do wnętrza porowatych granul (Bignon A. i wsp. J. Mater. Sci. Mater. Med. 14, 1089-97, 2003; Hulbert S.F. i wsp. J. Biomed. Mater. Res. 6, 347-374, 1972) czy kształtek. Ponadto istnienie makroporowatej mikrostruktury implantów warunkuje tworzenie nowych naczyń krwionośnych (Henno S. i wsp. Biomaterials 24, 3173-3181, 2003; Freyman T.M. i wsp. Prog. Mater. Sci. 46, 273-282, 2001; Jones J.R. i wsp. J. Sol-Gel Sci. Tech. 29, 179-188, 2004). W procesie wygajania się implantów ważną rolę odgrywa też mikroporowatość (pory rzędu kilku mikrometrów), która cechuje również ceramikę HAp, gdyż mikropory stanowią punkt zaczepienia dla osteoblastów (Bignon A. i wsp. J. Mater. Sci. Mater. Med. 14, 1089-1097, 2003) oraz zwiększają powierzchnię dla adsorpcji białek (Hing K.A. i wsp. J. Mater. Sci. Mater. Med. 16, 467-475, 2005). Istnieją doniesienia o niekorzystnym wpływie małych drobin proszku hydroksyapatytowego. Niektóre źródła podają, że cząstki o rozmiarze około 1 μ m mogą stymulować makrofagi do wydzielania prozapalnego czynnika $TNF\alpha$ i tym samym stymulować proces zapalny w miejscu wszczepienia implantu. Cząstki hydroksyapatytu już o rozmiarze 15 μ m nie wykazują tego szkodliwego efektu (Nadra I. i wsp. Arteriosclerosis 196, 98-105, 2008).

Mimo wielu zalet granule HAp nie są jednak idealnym materiałem implantacyjnym. Ze względu na swoją sypkość wykazują tzw. nieporęczność chirurgiczną rozumianą jako łatwość wydzielania się z miejsca implantacji lub przemieszczania w miejscu wszczepienia. Właściwości mechaniczne ceramiki HAp, zwłaszcza tej porowatej, również nie są zbyt korzystne. Dotyczy to zarówno granulatów jak i spiekanych kształtek. Są one zbyt kruche i mało sprężyste, aby stać się satysfakcjonującym materiałem implantacyjnym. Moduł Younga dla kości ludzkiej jest rzędu 20 GPa, podczas gdy dla tworzywa HAp jest on około 5-10 razy wyższy, co świadczy o małej sprężystości tego materiału.

Dotychczasowe badania nad poprawą wymienionych parametrów ceramicznego hydroksyapatytu ograniczają się do jego modyfikacji poprzez uplastycznienie proszku hydroksyapatytowego przy pomocy wodnej zawiesiny kurdlanu, wygrzewanego w 40°C (United States Patent 5132255). Metoda powyższa pozwala na uzyskanie plastycznej kompozycji, która jednak jest nieodporna na obciążenia mechaniczne. Ponadto zastosowanie proszku o wielkości cząsteczek około 1 mikrometra nie pozwala

na uzyskanie porowatości w mikrostrukturze uzyskanego kompozytu. Modyfikacja tej metody, polegająca na wypalaniu uzyskanej plastycznej masy w temperaturze nie mniejszej niż 800°C, prowadzi do powstania twardych kształtek (United States Patent 5132255). Autorzy patentu nie podają danych dotyczących wytrzymałości przygotowanych próbek, należy jednak przypuszczać, że ze względu na tak wysoką temperaturę, próbki są pozbawione spalonej i ewaporowanej frakcji biopolimerowej, a zatem są nieplastyczne i niesprężyste. Podobna metoda wypalania w celu uzyskania ceramicznych kształtek została opracowana dla kompozycji granul fosforowo-wapniowych oraz metylocelulozy jako czynnika wiążącego, ułatwiającego się w trakcie wypalania (United States Patent 6187046).

Inna koncepcja spajania granul ceramicznych czynnikiem wiążącym dotyczyła zastosowania siateczkowatego żelu fibrynowego, znanego z własności stymulujących angiogenezę (Takei A. i wsp. *In Vitro Cell Dev Biol Anim* 31, 467-472, 1995). Doświadczenia związane z użyciem żelu fibrynowego prowadzili między innymi Nakamura i wsp. (*Biomaterials* 19, 1901-1907, 1998), którzy dokonali spajania produktu termicznego rozpadu hydroksyapatytu przy pomocy żelu fibrynowego i wykazali osteogenne własności otrzymanego kompozytu, nie podając jednak parametrów dotyczących jego wytrzymałości mechanicznej. Podobne eksperymenty wykonali Abiraman S. i wsp. (*Biomaterials* 23, 3023-3031, 2002), którzy uzyskali kompozyt z żelu fibrynowego oraz granul hydroksyapatytowych i wszczepili go śródmięśniowo myszom. Autorzy ci jednak również nie podali własności mechanicznych wytworzonego biomateriału. Należy jednak wspomnieć, że długoterminowa (do 8 lat po operacji) ocena efektów implantacji kompozytu złożonego z porowatych granul HAp i żelu fibrynowego u ludzi wykazała dobre wrastanie naturalnej tkanki kostnej do implantu (Fortunato G. i wsp. *J. Cranio-Maxillofacial Surg.* 25, 124-135, 1997).

Kolejne doświadczenia związane z zastosowaniem żelu fibrynowego do spajania bioceramiki wykonano z użyciem pokrewnych hydroksyapatytowych granul fosforanowo-wapniowych z TCP (Le Nihouannen D. i wsp. *Biomaterials* 27, 2716-2722, 2006) i potwierdzono, że w tak uzyskanym kompozycie następuje indukcja mineralizacji włókien fibrynowych. Jednak autorzy nie podali własności mechanicznych otrzymanego kompozytu, a jedyna informacja odnośnie jego parametrów wytrzymałościowych dotyczyła modułu Younga określonego dopiero po 1,5-miesięcznym okresie implantacji, czyli dopiero gdy wszczepy zostały już poddane przerastaniu przez tkankę kostną. Moduł Younga dla pobranej z implantu próbki wynosił wówczas około 7 GPa (Le Nihouannen D. i wsp. *J. Mater. Sci.: Mater. Med.* 18, 225-235, 2007).

W przypadku wymienionego kompozytu niekorzystne było jego przygotowanie, gdyż w przypadku żelu fibrynowego złożonego z dwu składników niezbędna była ich oddzielna sterylizacja oraz przed implantacją konieczne mieszanie z granulami HAp. Wadą był również stosunkowo długi czas polimeryzacji. Wymienione czynniki wpływają na krytyczną ocenę wytworzonego biomateriału tym bardziej, że ryzyko śródoperacyjnej kontaminacji implantowanego kompozytu przez bakterie w tym przypadku wzrasta.

Celem obecnego wynalazku jest wytworzenie kompozytu o wysokiej poręczności chirurgicznej oraz parametrach mechanicznych i biologicznych zbliżających go do optymalnych, cechujących naturalną kość ludzką.

Cel ten osiągnięto opracowując nową kompozycję fosforanowo-wapniowo-policukrowcową, zawierającą w odpowiednich proporcjach porowatą granulę fosforanowo-wapniową oraz β -1,3-glukan zwany dalej kurdlanem.

Kompozyt według wynalazku charakteryzuje się tym, że zawiera β -1,3-glukan zwany dalej kurdlanem oraz bioceramikę fosforanowo-wapniową w postaci mikroporowatych granul (HAp, HAp-TCP, TCP, HAp modyfikowany) o rozmiarze 0,1-1,0 mm i o porowatości otwartej 50-70%, przy czym składniki występują w ilościach (gramy na 100 g wody) ujętych proporcją:

$$\frac{x}{y} = \frac{8,1 \div 25}{2 \div (0,0701x^2 - 5,8175x + 120,68)^{(*)}}$$

gdzie :

x - masa kurdlanu (w g na 100 g wody)

y - masa granul (w g na 100 g wody)

Dla uzyskania kompozytów o dobrych własnościach mechanicznych najkorzystniej jest, gdy masa granul oznaczona "y" wynosi 95-100% ilości wynikającej ze wzoru ^(*): $y = 0,0701x^2 - 5,8175x + 120,68$.

Kurdlan, według wynalazku, pełni funkcję lepiszcza wiążącego granule dla uzyskania zwartej kompozycji.

Wytworzony według wynalazku kompozyt, osiągając dużo lepsze parametry biologiczno-mechaniczne w porównaniu z samym granulatem fosforanowo-wapniowym, staje się dobrą, nową generacją materiału implantacyjnego do wypełniania ubytków kostnych. Gotowy kompozyt można przycinać do pożądanego kształtu przy pomocy noża lub skalpela. Kompozyt w stanie wysuszonym (24 godziny w 40°C) nie jest podatny na porastanie pleśnią i może być przechowywany przez minimum 12 miesięcy bez zmiany swoich właściwości. Suchy kompozyt, po namoczeniu w płynie (woda, sól fizjologiczna, roztwór gentamycyny, roztwór białka) przez 1-60 minut (w zależności od wielkości i kształtu próbki) wchłania wodę, odzyskując swoje sprężyste własności i może być dalej przechowywany, pod warunkiem wysterylizowania.

Przedmiotem wynalazku jest również sposób wytwarzania kompozytu fosforanowo-wapniowo-kurdlanowego.

Sposób według wynalazku polega na tym, że do wodnej zawiesiny β -1,3-glukanu zwanego dalej kurdlanem, w ilości $8,1 \div 25$ g na 100 g wody, dodaje się bioceramikę fosforanowo-wapniową w postaci mikroporowatych granul, o rozmiarze 0,1-1,0 mm i o porowatości otwartej 50-70% (w zakresie 0,05-1,0 μ m) i miesza się dokładnie, przy czym składniki użyte są w proporcjach określonych proporcją:

$$\frac{x}{y} = \frac{8,1 \div 25}{2 \div (0,0701x^2 - 5,8175x + 120,68)^{(*)}}$$

gdzie:

x - masa kurdlanu (w g na 100 g wody)

y - masa granul (w g na 100 g wody)

przy czym najkorzystniej gdy masa granul oznaczona "y" wynosi 95-100% ilości wynikającej ze wzoru ^(*): $y = 0,0701x^2 - 5,8175x + 120,68$, po czym mieszaninę dobranych składników umieszcza się w formach chemoodpornych, ściśle ubijając aby uniknąć wprowadzenia pęcherzyków powietrza, zamyka lub przykrywa i ogrzewa przez 5-30 minut w temperaturze 80-100°C.

Zaletą wynalazku jest prosty sposób otrzymywania kompozytowego materiału implantacyjnego fosforanowo-wapniowo-kurdlanowego do wypełnień ubytków w kościach, który według wynalazku osiąga korzystną wartość modułu Younga oraz dobrą poręczność i spoistość bez ryzyka wydzielania się i przesuwania z miejsca implantacji. Kompozyt taki jest bioaktywny ze względu na zawartość ceramiki fosforanowo-wapniowej, która po implantacji może uwalniać do środowiska śródkostnego jony wapniowe i fosforanowe, służące następnie do syntezy natywnej fazy nieorganicznej budującej kość. Kompozyt ten charakteryzuje również dobra spójność zapewniana przez mikroporowatość fazy ceramicznej, dzięki której faza biopolimerowa wnika do porów granul i wiąże kompozyt w całość. Uzyskuje on korzystną plastyczność, dzięki czemu można go do pewnego stopnia dopasować przez nacisk do kształtu ubytku i uszczelnić miejsce łączenia implantu z kością (odkształcenie przy ściskaniu w momencie zniszczenia dla kompozytu wynosiło od 20% do 42%). Kompozyt fosforanowo-wapniowo-kurdlanowy w przypadku implantacji zwiększy tempo odtwarzania naturalnej żywej tkanki kostnej. Odbywać się to będzie poprzez oddziaływania mechaniczne z krawędziami miejsca urazu oraz biostymulację procesów angiogenezy, proliferacji komórek i ich różnicowania.

Przedmiot wynalazku ilustrują przedstawione poniżej przykłady.

P r z y k ł a d I. 0,625 g kurdlanu wymieszano z 5 ml wody dejonizowanej, a następnie mieszało przez 10 minut z 3 g mikroporowatych granul HAp (mieszanina granul frakcji 0,2-0,3 mm : 0,5 - 0,6 mm w stosunku 1:3). Starannie wymieszaną porcję kompozytu umieszczono w zamkniętych rurkach szklanych o średnicy 8 mm i przez 10 minut poddawano ogrzewaniu w 95°C. Kompozyt wystudowano do temperatury pokojowej, wyjęto z rurek i wysuszono w 45°C przez 24 godziny. Moduł Younga dla próbek suchych i moczonych przez 1 godzinę w roztworze soli fizjologicznej wynosił odpowiednio około 0,8 GPa i około 0,2 GPa. Odkształcenie przy ściskaniu w momencie zniszczenia dla tych próbek wynosiło odpowiednio około 23% i około 42%, a wytrzymałość na ściskanie odpowiednio około 6 MPa i około 0,3 MPa. Kompozyt w stanie wysuszonym był przechowywany w temperaturze pokojowej i nie uległ zniszczeniu wskutek kolonizacji bakteryjnej lub grzybowej.

P r z y k ł a d II. 0,625 g kurdlanu wymieszano z 5 ml wody dejonizowanej, a następnie mieszano przez 10 minut z 3 g porowatych granul HAp-TCP (frakcja 0,2 - 0,3 mm). Starannie wymieszaną porcję kompozytu umieszczano w zamkniętych rurkach szklanych o średnicy 8 mm i przez 7 minut poddawano ogrzewaniu w 95°C. Kompozyt wystudowano do temperatury pokojowej, wyjęto z rurek i wysuszone w 45°C przez 24 godzin. Moduł Younga dla próbek suchych i moczonych przez 1 godzinę w roztworze soli fizjologicznej wynosił odpowiednio około 0,6 GPa i około 0,2 GPa. Odkształcenie przy ściskaniu dla tych próbek wynosiło odpowiednio około 24% i około 32%, a wytrzymałość na ściskanie odpowiednio około 5 MPa i około 0,2 MPa.

P r z y k ł a d III. 0,625 g kurdlanu wymieszano z 5 ml wody dejonizowanej, a następnie mieszano przez 10 minut z 3 g porowatych granul TCP (frakcja 0,3-0,4mm). Starannie wymieszaną porcję kompozytu umieszczano w zamkniętych rurkach szklanych o średnicy 8 mm i przez 15 minut poddawano ogrzewaniu w 90°C. Kompozyt wystudowano do temperatury pokojowej, wyjęto z rurek i wysuszone w 45°C przez 24 godziny. Moduł Younga dla próbek suchych i moczonych przez 1 godzinę w roztworze soli fizjologicznej wynosił odpowiednio około 0,6 GPa i około 0,2 GPa. Odkształcenie przy ściskaniu dla tych próbek wynosiło odpowiednio około 24% i około 22%, a wytrzymałość na ściskanie odpowiednio około 5 MPa i około 0,3 MPa.

P r z y k ł a d IV. 0,5 g kurdlanu wymieszano z 5 ml wody dejonizowanej, a następnie mieszano przez 10 minut z 3,5 g mikroporowatych granul modyfikowanego HAp (mieszanina granul frakcji 0,2-0,3 mm: 0,5-0,6 mm w stosunku 1:3). Starannie wymieszaną porcję kompozytu umieszczano w zamkniętej rurce szklanej o średnicy 12 mm i przez 9 minut poddawano ogrzewaniu w 100°C. Kompozyt wystudowano do temperatury pokojowej, wyjęto z rurki i wysuszone w 45°C przez 24 godziny. Moduł Younga dla próbek suchych i moczonych przez 1 godzinę w roztworze soli fizjologicznej wynosił odpowiednio około 0,5 GPa i około 0,2 GPa. Odkształcenie przy ściskaniu dla tych próbek wynosiło około 20%, a wytrzymałość na ściskanie odpowiednio około 5 MPa i około 0,25 MPa. Kompozyt został wysterylizowany metodą parową w autoklawie (20 minut w 121°C), co nie zmieniło jego właściwości mechanicznych.

P r z y k ł a d V. 1 g kurdlanu wymieszano z 10 ml wody dejonizowanej, a następnie mieszano przez 10 minut z 7 g mikroporowatych granul HAp węglanowy o porowatości 60% i średnim rozmiarze porów 0,25 μ m (frakcja 0,2-0,3 mm). Starannie wymieszaną porcję kompozytu umieszczano w zamkniętym naczyniu szklanym o średnicy 38 mm i przez 15 minut poddawano ogrzewaniu w 95°C. Kompozyt wystudowano do temperatury pokojowej, wyjęto z naczynia i wysuszone w 45°C przez 24 godziny. Moduł Younga dla próbek suchych i moczonych przez 1 godzinę w roztworze soli fizjologicznej wynosił odpowiednio około 0,4 GPa i około 0,2 GPa. Odkształcenie przy ściskaniu dla tych próbek wynosiło około 20%, a wytrzymałość na ściskanie odpowiednio około 3 MPa i około 0,15 MPa. Kompozyt wysterylizowano metodą z tlenkiem etylenu (55°C, 5 godzin, z całonocnym wentylowaniem próbki w celu odprowadzenia tlenu etylenu po procesie sterylizacji). Tak wysterylizowany kompozyt nie zmienił swoich właściwości mechanicznych.

P r z y k ł a d VI. 0,5 g kurdlanu wymieszano z 5 ml wody dejonizowanej, a następnie mieszano przez 10 minut z 3,5 g porowatych granul HAp (frakcja 0,3-0,4 mm). Starannie wymieszaną porcję kompozytu umieszczano w zamkniętych rurkach szklanych o średnicy 10 mm i przez 10 minut poddawano ogrzewaniu w 95°C. Kompozyt wystudowano do temperatury pokojowej, wyjęto z rurek i wysuszone w 45°C przez 24 godziny. Moduł Younga dla próbek suchych wynosił około 0,4 GPa. Odkształcenie przy ściskaniu dla tych próbek wynosiło około 23%, a wytrzymałość na ściskanie około 4 MPa. Tak otrzymany wysuszony kompozyt został nasączony roztworem soli fizjologicznej przez 2 godziny, wskutek czego odzyskał swoje właściwości małoplastyczne.

P r z y k ł a d VII. 0,5 g kurdlanu wymieszano z 5 ml wody dejonizowanej, a następnie mieszano przez 10 minut z 3,5 g porowatych granul HAp (frakcja 0,5-0,6 mm). Starannie wymieszaną porcję kompozytu umieszczano w zamkniętych rurkach szklanych o średnicy 8 mm i przez 20 minut poddawano ogrzewaniu w 86°C. Kompozyt wystudowano do temperatury pokojowej, wyjęto z rurek i wysuszone w 45°C przez 24 godziny. Moduł Younga dla próbek suchych i moczonych przez 1 godzinę w roztworze soli fizjologicznej wynosił odpowiednio około 0,6 GPa i około 0,2 GPa. Odkształcenie przy ściskaniu dla tych próbek wynosiło około 19%, a wytrzymałość na ściskanie odpowiednio około 4 MPa i około 0,2 MPa. Wysuszone próbki zostały namoczone w PBS pH 7,4 przez 30 minut, wskutek czego odzyskały swoje właściwości małoplastyczne.

Zastrzeżenia patentowe

1. Kompozyt bioaktywny na bazie fosforanu-wapnia, **znamienny tym**, że zawiera β -1,3-glukan zwany dalej kurdlanem oraz bioceramikę fosforanowo-wapniową w postaci mikroporowatych granul o rozmiarze 0,1-1,0 mm i o porowatości 50-70%, przy czym składniki występują w ilościach (gramy na 100 g wody) ujętych proporcją:

$$\frac{x}{y} = \frac{8,1 \div 25}{2 \div (0,0701x^2 - 5,8175x + 120,68)^{(*)}}$$

gdzie :

x - masa kurdlanu (w g na 100 g wody)

y - masa granul (w g na 100 g wody)

2. Kompozyt wg zastrz. 1, **znamienny tym**, że masa granul oznaczona "y" wynosi 95-100% masy wynikającej ze wzoru (*).

3. Sposób wytwarzania kompozytu bioaktywnego na bazie ceramiki fosforanowo-wapniowej, **znamienny tym**, że do wodnej zawiesiny β -1,3-glukanu zwanego dalej kurdlanem, w ilości 8,1 ÷ 25 g na 100 g wody, dodaje się ceramikę fosforanowo-wapniową w postaci mikroporowatych granul, o rozmiarze 0,1-1,0 mm i o porowatości 50-70% i miesza się dokładnie, przy czym składniki użyte są w ilościach określonych proporcją:

$$\frac{x}{y} = \frac{8,1 \div 25}{2 \div (0,0701x^2 - 5,8175x + 120,68)^{(*)}}$$

gdzie :

x - masa kurdlanu (w g na 100 g wody)

y - masa granul (w g na 100 g wody)

przy czym najkorzystniej, gdy masa granul oznaczona "y" wynosi 95-100% masy wynikającej ze wzoru (*), po czym mieszaninę dobranych składników umieszcza się w formach chemoodpornych, ściśle ubijając aby uniknąć wprowadzenia pęcherzyków powietrza, zamyka lub przykrywa i ogrzewa przez 5-30 minut w temperaturze 80-100°C.