



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

221526
(11) (B2)

(22) Přihlášeno 01 10 79
(21) [PV 6641-79]
(32) (31) (33) Právo přednosti od 09 10 78
(P 28 43 963.6)
Německá spolková republika
(40) Zveřejněno 15 09 82
(45) Vydáno 15 02 86

(51) Int. Cl.³
A 61 K 47/00
A 61 L 17/00//
C 08 H 1/00

(72)
Autor vynálezu

WAHLIG HELMUT dr., DINGELDEIN ELVIRA dr., BRAUN DIETRICH
prof., dr., DARMSTADT (NSR)

(73)
Majitel patentu

MERCK PATENT GESELLSCHAFT MIT BESCHRÄNKTER HAFTUNG,
DARMSTADT (NSR)

(54) Způsob výroby v těle resorbovatelné tvarované hmoty na bázi kolagenu

1

2

Vynález se týká způsobu výroby v těle resorbovatelné tvarované hmoty na bázi kolagenu, při kterém se smísí kolagen v množství 75 až 99 dílů hmotnostních a bioresorbovatelné pojivo pro kolagen v množství 1 až 25 dílů hmotnostních a směs se tvaruje za tlaku 30 až 120 MPa a/nebo teploty v rozmezí od teploty místnosti do 200 °C. Před tvarováním se ke směsi může přidat též účinná látka, zejména antibiotikum, s výhodou gentamycin nebo směs takových účinných látek v množství 0,1 až 20 dílů hmotnostních a/nebo fosforečnan vápenatý v množství od 0,1 do 40 dílů hmotnostních. Vyrobených hmot lze použít jako chirurgického materiálu a/nebo jako depotních látek pro účinné látky.

Vynález se týká způsobu výroby tvarované hmoty na bázi kolagenu, resorbovatelné v těle, která nalézá použití v lékařství, zejména jako chirurgický materiál a/nebo depotní látka pro účinné látky.

Zavádění bioresorbovatelných materiálů, jako kolagenu, v lyofilizované nebo napěněné formě do těla, při kterém se například vyplňují defekty kostí nebo tkáně, je známo. Takové implantáty mohou sloužit k utišení krvácení, ale rovněž se mohou uplatňovat při indukci granulační tkáně. Mají však nevýhodu v tom, že jejich struktura je poměrně řídká, a proto při přijetí vlhkosti poměrně rychle ztrácí svůj tvar. Tak zbývá tělesné tkáni sotva čas k tomu, aby v dostatečné míře dorostla. Bylo proto žádoucí vyvinout podobné materiály, které by vykazovaly výhody známých kolagenových přípravků, ale které by zároveň měly stálejší konsistenci, a které by proto pomaleji ztrácely svůj tvar.

Je rovněž známo, že lze účinné látky, jako antibiotika ukládat do určitých plastických hmot, jako polymethakrylátů a/nebo polyakrylátů, přičemž z těchto neresorbovatelných nosičů se při implantaci v tělech účinné látky zpomalně uvolňují. Takové plastické hmoty obsahující účinnou látku jsou například obchodně dostupné ve formě kuliček. Tyto kuličky se implantují v blízkosti infikované kosti nebo měkké části těla a poskytují dostatečně vysokou koncentraci účinné látky na požadovaném místě. Tato nová terapie se dobře osvědčila při různých tělesných infekcích, má však tu nevýhodu, že kuličky nelze v určitých případech ponechat v organismu, nýbrž se musí po určitém čase odstranit, což představuje nový chirurgický zásah a tím i nové riziko infekce. Proto bylo žádoucí tento terapeutický princip obměnit tak, aby bylo možno upustit od pozdějšího odstraňování kuliček.

Z patentového spisu NSR č. 1 293 396 je též známo použití esterů kyseliny octové s více hydroxyskupinami pro výrobu resorbovatelných chirurgických šicích materiálů, trubíc a fólií, obsahujících antibiotika. Ve zveřejněné patentové přihlášce NSR DOS č. 2 051 850 jsou dále popsány farmaceutické přípravky vyznačující se tím, že obsahují účinnou látku v kombinaci s polyaktidem nebo s kopolymerem tvořeným laktidovými a glykolidovými jednotkami.

Vynález řeší úkol zpracovat kolagen na tvarovatelnou hmotu, která by byla resorbovatelná. Dalším úkolem vynálezu je vyvinout prostředek s dobrou snášenlivostí k tělesným tkáním na bázi tvarovatelného kolagenu, který by se hodil jako chirurgický materiál nebo jako implantovatelná depotní látka pro účinnou látku s protražovaným uvolňováním účinné látky. Dalším úkolem je vyvinout způsob výroby takového prostředku, který by byl ekonomický a vycházel z běžných a cenově dostupných výchozích látek.

Uvedené úkoly jsou podle vynálezu vyřešeny tvarovanou hmotou na bázi kolagenu, resorbovatelnou v těle, kterou lze zpracovávat při překvapivě nízkých teplotách. Tato hmota může navíc obsahovat účinnou látku, a kromě toho též fosforečnan vápenatý.

Předmětem vynálezu je způsob výroby v těle resorbovatelné tvarované hmoty na bázi kolagenu, vyznačující se tím, že se smísí kolagen v množství 75 až 99 dílů hmotnostních a bioresorbovatelné pojivo pro kolagen v množství 1 až 25 dílů hmotnostních a směs se tvaruje za tlaku 30 až 120 MPa a/nebo teploty v rozmezí od teploty místnosti do 200 °C.

Při provádění způsobu podle vynálezu lze do směsi před tvarováním zapracovat účinnou látku, zejména antibiotikum v množství 0,1 až 20 dílů hmotnostních a/nebo fosforečnan vápenatý v množství od 0,1 do 40 dílů hmotnostních.

Přednostními hmotami jsou ty tvarované hmoty na bázi kolagenu, které jako bioresorbovatelné pojivo obsahují kopolymer obsahující jednotky kyseliny mléčné a kyseliny glykolové, zejména kopolymer obsahující 10 až 30 % mol jednotek kyseliny glykolové. Vynikající jsou též ty přípravky, které jako pojivo obsahují bílkovinu vyrobenou hydrolyzou kolagenu, která má střední molekulovou hmotnost asi 2500 až 4000. Přednost se dává též těm přípravkům, které slouží jako depot pro účinnou látku, a které jako účinnou látku obsahují gentamycin.

Kolagen, který není při vlivu vlhkosti tvarově stálý, se bioresorbovatelným pojivem podle vynálezu převede na tvarovanou hmotu, tj. na stálý tvar, aniž by byl při tomto pochodu chemicky napaden nebo změněn. Pod označením „tvarování“ se zde rozumí zpracování směsi kolagenu a pojiva, která slouží jako výchozí látka, za působení tlaku a/nebo tepla ručně nebo běžnými technologiemi, známými ze zpracování plastických hmot, na požadovaný tvar. Pro tvarování za použití pojiv podle vynálezu jsou s překvapením nutné poměrně nízké teploty, které lze nastavit tak, že lze do hmoty zapracovat velkou řadu různých účinných látek, aniž by došlo k jejich rozkladu. To platí zejména pro ty přípravky, ve kterých je pojivo tvořeno polymerem, respektive kopolymerem laktidových a/nebo glykolidových jednotek nebo zejména bílkovinou, získanou odbouráním kolagenu. To umožňuje šetrné zpracování účinné látky.

Nebylo možno očekávat, že tvarováním takových přípravků se získá značně tvrdý a mechanicky stálý materiál, zejména tehdy, když je obsah pojiva ve hmotě poměrně nízký, například 3 až 10 % hmotnostních.

Směs kolagenu, pojiva a popřípadě dalších látek je možno podle zamýšleného účelu použít zpracovat na různou formu. Vhodná jsou větší tvarovaná tělesa, která se při

operaci převedou na požadovanou formu rozřezáním nebo roztlučením. Rovněž trubky, provazce, fólie nebo tablety různých velikostí jsou vhodné formy. Ozvláštní přednost se dává kulovitým tvarovaným tělesům různých rozměrů, například kuličkám o průměru 0,5 až 10 mm, s výhodou 2 až 7 mm. Výhodné jsou též granuláty s průměrem granulí 0,1 až 5, přednostně 0,5 až 2 mm.

Jako forma pro hmoty vyrobené podle vynálezu se hodí též pudr, který se může vyrobit například obvyklým rozmělněním větších tvarovaných těles, popřípadě ze přimísení běžných přísad, jako mastku nebo škrobu.

Pokud hmota vyrobená podle vynálezu obsahuje účinnou látku, uvolňuje se z ní po implantaci tato látka překvapivě velmi výhodně. Zatímco uvolňování z běžného kolagenu (vyrobeného například lyofilizací) probíhá poměrně rychle, z přípravku podle vynálezu se účinná látka uvolňuje zpomalně, tj. potřebná koncentrace se uvolňuje po požadovanou dobu. Účinná látka je přitom předávána plynule a pomalu a nebylo možno zjistit vedlejší účinky implantátu způsobující poškození buněk. Při pokusech in vitro s přednostní hmotou, která obsahuje jako pojivo kopolymer z laktidových a glykolidových jednotek a jako účinnou látku gentamycinsulfát se například ukázalo, že se antibiotikum na počátku uvolňuje ve velmi vysokých koncentracích a později v pomalu slábnoucích koncentracích. Přitom lze množství antibiotika a dobu jeho uvolňování regulovat změnou složky a zpracovatelských podmínek při výrobě přípravku. Použitelné podmínky zpracování jsou odborníkovi zřejmé a požadované vlastnosti výsledných produktů lze přezkoušet standardními metodami.

Přísada určitého procentického množství fosforečnanu vápenatého, zejména terciárního fosforečnanu vápenatého zajišťuje obzvláště rovnoměrné uvolňování účinné látky a je výhodné též proto, že fosforečnan vápenatý vyvolává sám růst kostí.

Jako pojiva pro kolagen se v zásadě hodí všechny polymery, které jsou biorezorbovatelné, tj. které se v těle odbourají, případně resorbují. Zejména jsou vhodné polymery kyseliny glykolové a kyseliny mléčné a jejich kopolymery obsahující různý hmotnostní poměr monomerních jednotek. Vhodné jsou zejména laktid-glykolidové kopolymery s obsahem glykolidových jednotek 5 až 40 % mol, s výhodou asi 10 až 30 % mol. Vhodné jsou dále například též kopolymery sestávající z jednotek kyseliny α -hydroxymáslé a kyseliny glykolové, ve kterých je obsah kyseliny glykolové 25 až 70 % mol a odpovídající kopolymery obsahující jednotky kyseliny α -hydroxymáslé a kyseliny mléčné, ve kterých je obsah kyseliny mléčné 40 až 85 % mol. Rovněž vhodné jsou kopolymery obsahující 40 až 70 % mol kyseliny glykolové, 1 až 15 % mol ky-

seliny α -hydroxymáslé, ve kterých zbytek tvoří kyselina mléčná.

Zcela obecně jsou vhodné všechny homopolymery α -hydroxymáslých kyselin se 2 až 16 atomy uhlíku, pokud jsou netoxické a v těle resorbovatelné například kopolymery a popřípadě homopolymery kyseliny glykolové, kyseliny mléčné, kyseliny α -hydroxymáslé, kyseliny α -hydroxyisomáslé, kyseliny α -hydroxyvalerové, kyseliny α -hydroxyisovalerové, kyseliny α -hydroxykapronové, kyseliny α -hydroxy- α -ethylmáslé, kyseliny β -hydroxysokapronové, kyseliny α -hydroxy- β -methylvalerové, kyseliny α -hydroxyheptanové, kyseliny α -hydroxyoktanové, kyseliny α -hydroxydekanové, kyseliny α -hydroxymyristové, kyseliny α -hydroxystearové a kyseliny α -hydroxylignocerinové. Mastné α -hydroxykyseliny mohou být úplně nebo zčásti v opticky aktivní formě (například D- a L-formě) nebo v opticky inaktivní (DL- nebo racemické) formě, jako například kyselina mléčná může být v D-, L- nebo DL-formě. Poměr množství jednotlivých monomerních jednotek v kopolymerech může kolísat v určitých mezích, přičemž však platí, že kopolymery obsahující vyšší α -hydroxykarboxylové kyseliny se zpravidla obtížněji resorbují než polymery obsahující nižší α -hydroxymáslé kyseliny.

Kopolymery z kyseliny α -hydroxyvalerové a kyseliny glykolové sestávají tedy hlavně z jednotek kyseliny glykolové, například z 90 % hmotnostních kyseliny glykolové a 10 % hmotnostních kyseliny α -hydroxyvalerové. Podobný vztah platí i pro kopolymery s ostatními jmenovanými mastnými α -hydroxykyselinami.

Z jiných shora uvedených resorbovatelných pojiv lze zdůraznit pojivo odvozené od polyaminokyselin, která mají molekulovou hmotnost asi 2000 až 8000, přičemž molekulová hmotnost však nemusí vždy být v uvedeném rozmezí a může být i vyšší nebo nižší. Přednost se z těchto látek dává zejména hydrolyticky výrobitelným produktům odbourávání kolagenu nebo též elastinu a podobných bílkovin, které mají molekulovou hmotnost asi 2500 až 4000, přednostně asi 3000. Použitelné jsou též resorbovatelné synteticky připravené polyaminokyseliny s přibližně stejnou molekulovou hmotností, například z prolinových, hydroxyprolinových a/nebo glycinových jednotek. Rovněž je možno použít jiných polymerů a kopolymerů z jednotek alaninu, lysinu, glycinu, valinu, leucinu, isoleucinu, fenylalaninu, serinu, threoninu, cysteinu, methioninu, asparaginu, glutaminu, argininu, histidinu, prolinu, hydroxyprolinu a/nebo jiných aminokyselin.

V resorbovatelných hmotách podle vynálezu může ležet poměr mezi kolagenem a pojivem v širokém rozmezí. Přednost se však dává těm přípravkům, ve kterých je podíl pojiva 1 až 25, s výhodou 3 až 10 a

zejména asi 5 % hmotnostních. Obzvláštní přednost se dává těm přípravkům, ve kterých je obsaženo co nejméně pojiva, které však jsou přesto ještě tvarovatelné.

Rovněž se dává přednost přípravkům, které lze tvarovat při pokud možno nízké teplotě, například při teplotě od teploty místnosti do 200 °C, přednostně od 70 do 110 °C.

Přednost se dává zejména přípravkům sestávajícím z asi 90 až 96 % hmotnostních kolagenu a asi 10 až 4 % hmotnostní hydrolyzovaného kolagenu (proteinového prášku o molekulové hmotnosti asi 3000), které lze za určitých podmínek tvarovat již při teplotě od 80 do 100 °C.

Zcela obecně se z přípravků podle vynálezu dává přednost též těm přípravkům, ve kterých má pojivo redukovanou specifickou viskozitu (poměr mezi specifickou viskozitou a koncentrací) v rozmezí 10 až 450, přednostně nad 30 cm³/g.

Výrazu „účinná látka“ se používá ve velmi širokém smyslu a zahrnuje všechny látky, které jsou k dispozici pro léčení, tlášení bolesti a/nebo zabránění vzniku poruch zdraví u lidí a zvířat, nebo které mohou ovlivnit funkci těla lidí nebo zvířat.

Především je zde třeba jmenovat antibakteriální účinné látky různého typu, zejména antibiotika. Tyto látky mají být stálé, tj. zejména chemicky stálé, vůči resorbovatelné hmotě podle vynálezu a vůči jejím jednotlivým složkám. Jejich spektrum účinnosti má zahrnovat grampozitivní nebo gramnegativní původce chorob nebo přednostně obě tyto skupiny. Účinné látky nemají u původců onemocnění vyvolávat resistenci nebo má být vyvolaná resistence jen malá. Z antibakteriálně účinných látek lze například uvést tato antibiotika:

aminoglykosidová antibiotika jako amikacin, butirosin, didesoxykanamycin B (DKB), fortimycin, gentamycin, kanamycin, lividomycin, neomycin, netilmicin, ribostamycin, sagamycin, seldomycin a jeho epimery, sisomicin, sorbistin, tobramycin;

chloramfenikol a jeho deriváty jako thiamfenikol;

arythromyciny;

laktónová antibiotika, jako novobiocin;

leukomyciny, jako josamycin, meridomycin, midekamycin, spiramycin;

linkomyciny, jako klindamycin, linkomycin;

makrolidy, jako rosamycin;

peniciliny, jako amoxicillin, ampicillin, azlocillin-natrium, dikloxacillin-natrium, furaxacillin, mecillinam, piperacillin;

peptidová antibiotika, jako bacitracin, kolistimethat-natrium, gramicidin, polymyciny;

rifamyciny, jako rifampicin, rifamycin;

steroidová antibiotika, jako je kyselina fusidinová;

trimethoprim;

streptomyciny;

tetracykliny, jako doxycyklin, minocyklin, tetracyklin;

cefalosporiny jako je cefalothin, cefamandol, cefazedon, cefazolin, cefoxitin, cefuroxim; a

jiná antibiotika, například cykloserin, fosfomycin, vankomycin. Obzvlášť vhodná jsou aminoglykosidová antibiotika, zejména gentamycin, poněvadž mají široké antibakteriální spektrum a jsou stálá za tepla.

Rovněž je možné dvě nebo více těchto antibiotik spolu kombinovat, například gentamicin s klindamycinem, použít lze též kombinací těchto antibiotik s jinými účinnými látkami, například s antiseptiky.

Dalšími vhodnými antibakteriálními účinnými látkami jsou například sulfonamidy (jako je sulfadiazin) a léčiva proti tuberkulóze a lepře (jako je kyselina aminosalicylová nebo sulfony).

Přednost se dává též účinným látkám s jinými indikacemi, například antiseptikům, (jako je bromchlorfen, hexetidin, buklosamid, kyselina salicylová, dusičnan ceričitý, chlorhexidin, 5-chlor-8-hydroxychinolin, 8-hydroxychinolát mědi, akridinová oranž, undecenová kyselina, undekoyliumchlorid, soli stříbra, jako sulfadiazin stříbra, mafenid, nitrofurazon, kloflukarban, tribromsolan, taurolin, noxythiolin), dále protizánětlivým látkám (jako jsou salicyláty, fenylbutazon, indomethacin, ibuprofen, p-aminofenolové deriváty (acetaminofen), pyrazolony, (hydrokortisonpalmitát), jakož i cytostatikům (jako je fluorouracil, vinblastin, doxorubicin, prednison).

Množství přidávané účinné látky může ležet v širokém rozmezí a závisí v podstatě na její aktivitě. Obvykle leží množství účinné látky v rozmezí od asi 0,2 do 20 % hmotnostních, přednostně od 2 do 10 % hmotnostních, vztaženo na bioresorbovatelnou hmotu.

U gentamycinu se ukázala být obzvlášť výhodnou například přísada 1 až 4 % hmotnostních této látky (vztaženo na gentamycinovou bázi). Ostatní účinné látky se přednostně přidávají v množstvích odpovídajících jejich aktivitě. Přitom se může použít též směsí účinných látek.

Resorbovatelné přípravky podle vynálezu mohou též obsahovat přísadu fosforečnanu vápenatého, zejména terciárního fosforečnanu vápenatého. Ten se může přidávat v množství od 0,1 do 40 % hmotnostních. Přednost se dává obsahu fosforečnanu vápenatého od asi 1 do 25 a zejména od 5 do asi 20 % hmotnostních. Obzvlášť vhodný je například srážený krystalický fosforečnan vápenatý s velikostí částic do asi 1 mm. Přednostní průměr částic je od 0,02 do 0,25 mm. Rovněž lze použít amorfního, roztaveného, sklovitého a/nebo sintrovaného fosforečnanu vápenatého s přibližně stejně velkými částicemi. Fosforečnan vápenatý

tý, zejména terciární fosforečnan vápenatý je bioaktivující přísadou, jak známo vyvolává růst kostí a má s překvapením výhodný účinek na protrahované uvolňování účinné látky. Přísada fosforečnanu vápenatého je účelná zejména u těch přípravků, podle vynálezu, které mají sloužit jako chirurgický materiál pro léčbu a doplňování kostí.

Při výrobě přípravků podle vynálezu se spolu může kolagen a bioresorbovatelné pojivo pro kolagen zpracovávat různým způsobem. V nejjednodušším případě se spolu tyto látky přímo smísí a pak zpracují. Když se má přidat fosforečnan vápenatý, může se i v tomto případě pracovat stejným postupem, což je výhodné z ekonomického hlediska. Pro lepší uložení fosforečnanu vápenatého se však může postupovat též tak, že se nejprve zpracuje fosforečnan vápenatý s pojivem a získaná předsměs se pak společně lisuje a/nebo sintruje s kolagenem.

Pro výrobu přípravku podle vynálezu obsahujícího účinnou látku jsou k dispozici četné možnosti. Přednostní způsob spočívá v tom, že se zpracovává předem vyrobena směs všech složek. Při provádění tohoto postupu se spolu například dobře smísí a homogenizuje kolagen, pojivo a účinná látka a popřípadě fosforečnan vápenatý a získaný prášek se pak za působení tlaku a/nebo tepla roztaví a/nebo sintruje.

Přitom se může teplota měnit v závislosti na tepelné stabilitě účinné látky a/nebo pojiva v širokých mezích, například od teploty místnosti do 200 °C. Když má být pojivo tvořeno například kopolymerem jednotek kyseliny glykolové a kyseliny mléčné, pracuje se přednostně při teplotě 130 až 170 °C. Když se naproti tomu používá jako pojivo proteinového materiálu, například hydrolyzovaného kolagenu, jsou výhodné nižší teploty, například teplota 40 až 90 °C, přednostně 60 až 85 °C. Samozřejmě že však lze pracovat i při vyšších teplotách, když je to z technických důvodů nutné.

Složky se mohou zpracovávat též tak, že se účinná látka, popřípadě spolu s fosforečnanem vápenatým nejprve roztaví, sintruje nebo lisuje s pojivem (například s kopolymerem z jednotek kyseliny glykolové a kyseliny mléčné), pak se vzniklá předsměs relativně bohatá na účinnou látku ochladí a například mletím rozmělní. Teprve pak se provede smísení s kolagenem a popřípadě další účinnou látkou a konečné zpracování za účinku tlaku a/nebo tepla. Přípravky podle vynálezu vyrobené tímto postupem často vykazují lepší a rovnoměrnější uvolňování účinné látky, a proto se jim dává někdy přednost před přípravky vyrobenými prostým mísením.

Při přípravě předsměsí se může popřípadě pracovat při nižších teplotách, než jakých se používá při konečném tvarování, které jsou uvedeny ve shora uvedených podmínkách.

Při výrobě přípravků obsahujících fosforečnan vápenatý se může tato složka zpracovat spolu s účinnou látkou na předsměs nebo se může přimísit teprve při konečném tvarování. První z uvedených postupů má výhodu v tom, že směs účinné látky s fosforečnanem vápenatým je obzvláště homogenní, čímž se dosáhne výhodného protrahovaného uvolňování účinné látky při implantacích, například v kostech.

Konečné tvarování složek podle vynálezu se může provádět všemi běžnými technologiemi známými v oboru plastických hmot, při kterých je možno za účinku tlaku a/nebo tepla vyrobit pevné tvarované předměty. Velmi výhodné je například lisování za tlaku 30 až 120, přednostně asi 60 až 75 MPa. Přípravky podle vynálezu se při tomto způsobu převedou pomocí negativních forem, například z kovu, na požadovaný tvar. Zpracování lze provádět též technologicky velmi výhodným způsobem vstříkovaním, při kterém se může pracovat četnými různými formami. Velmi výhodné je též vytlačování, což je na rozdíl až dosud uvedených způsobů kontinuální způsob výroby. Získají se při něm například provazce, vlákna, trubky, hadice a fólie, které se mohou libovolným způsobem dodatečně dělit nebo rozmělnovat. Dalším vhodným způsobem tvarování je postup rázového sintrování, při kterém se tvarovaný materiál krátkodobě zahřeje a sintruje rázovým lisováním. Sintrování proběhne často jen na povrchu částic látky. Při tomto způsobu je teplota zpracování poměrně nízká, což umožňuje velkou šetrnost vůči uložené účinné látce. Lze rovněž použít jiných způsobů zpracování, například sintrování za chladu pomocí ultrazvuku.

Přípravků podle vynálezu se může používat jako depotů pro účinné látky nebo jako chirurgických materiálů, například při kostní aplikaci (buď samotných, nebo ve spojení se spongiosou) při zlomeninách kostí nebo při jejich roztržení. Obsah fosforečnanu vápenatého a zejména terciárního fosforečnanu vápenatého může podnítit růst kostí a je proto účelný, i když není bezpodmínečně nutný. Rovněž určitý obsah antibiotika pro zabránění infekce, například 1 až 5 % hmotnostních je výhodný. Jako tvarovaná tělesa se hodí malé destičky, kuličky různých velikostí a granuláty.

Přípravků podle vynálezu obsahujících účinné látky se též s výhodou používá jako depotů účinných látek. Když je účinnou látkou antibiotikum, hodí se přípravek například k profylaxi infekce u zašpiněných rozlehlejších poraněných měkkých částí nebo u rozbitých tkání v případě otevřených zlomenin, ke kterým dochází často při dopravních nehodách. Infikované otvory ran lze těmito prostředky dobře utěsnit a vyplnit. Tak je možno aplikovat účinné látky a zejména antibiotika v depotní formě lokálně,

tj. bezprostředně na infikovaná nebo ohrožená místa.

Výhodné je, že přípravek podle vynálezu stačí při tomto provedení obvykle aplikovat jen jednou, poněvadž se v průběhu času úplně resorbuje. Není proto nutné implantát po vyléčení rány vyjmout.

Dalším polem aplikace pro přípravky podle vynálezu obsahující antibiotika je kostní chirurgie, zejména léčení posttraumatické osteomyelitidy. Nový prostředek, zejména když obsahuje fosforečnan vápenatý a zejména terciární fosforečnan vápenatý, se hodí velmi dobře pro vyplňování osteomyelitických dutin. Nově se tvořící tkáň může přitom s poznenáhlou resorpcí implantátu podle vynálezu prorůstat do těchto dutin, přičemž dochází k hojení jako v aseptickém prostředí.

Nový prostředek obsahující antibiotika se též hodí jako aseptické lůžko pro transplantaci vlastní spongiosy. Přitom se například do infikované dutiny kosti vnáší granulát podle vynálezu obsahující antibiotikum s vlastní spongiosou. To má oproti až dosud běžným metodám výhodu v tom, že v důsledku lokální přítomnosti antibiotika dochází méně snadno nebo v menším měřítku k infekcím. Implantaci není proto nutno jako dříve jednou nebo víckrát opakovat. Tím lze zmenšit ztráty spongiosy, která je dostupná jen v omezeném rozsahu.

Při implantaci se dutina rány v kosti nebo tkáni pečlivě vyplní přípravkem podle vynálezu a tak se uzavře. Přitom se může buď větší kousek přípravku podle vynálezu přizpůsobit přesně tvaru dutiny, nebo se dutina vyplní malými částicemi, případně kuličkami tohoto přípravku. Vhodným dimenzováním částic se může dosáhnout optimálního vyplnění. Při aplikaci prostředku podle vynálezu obsahujícího antibiotikum v případě léčení osteomyelitis vysychá hnisavá sekrece poměrně rychle. Dutiny ran vyplněné přípravkem podle vynálezu nevykazují po určité době žádné známky zánětu. Když se přidá fosforečnan vápenatý může se resorpce lehce kontrolovat, poněvadž částice fosforečnanu vápenatého jsou dobře patrné na rentgenovém snímku.

Kromě přípravků podle vynálezu obsahujících antibiotika se dává přednost přípravkům, ke kterým byla přidána antiseptika a protizánětlivé látky. Ve všech těchto případech se při použití na specifických místech těla dosáhne poměrně vysoké koncentrace účinné látky. Tento lokální účinek je v mnoha případech žádoucí a je obzvláštní výhodou vynálezu. Jinak se přípravků podle vynálezu obsahujících účinné látky používá přibližně stejným způsobem jako již dříve známých produktů určených ke stejnému účelu.

Příklad 1

Tablety

Směs 475 g jemně rozemletého kolagenu, 25 g kopolymeru z 80 % mol L-laktidu a 20 % mol glykolidu o redukované specifické viskozitě 42 cm³/g a 10 g gentamycinsulfátu se dobře homogenizuje. Směs se pak zpracuje lisováním v lisu zahřátém na teplotu 135 °C za tlaku asi 63 MPa po dobu jedné minuty v kovové negativní formě na tablety o průměru 1 cm a tloušťce 2 mm. Každá tableta obsahuje 93 % hmotnostních kolagenu, 5 % hmotnostních kopolymeru a asi 2 % hmotnostních gentamycinsulfátu.

Tablety se popřípadě mohou dodatečně sterilizovat, například působením plynného ethylenoxidu nebo ozařováním. Tablet lze použít k profylaxi infekce u poranění měkkých částí nebo v ranách okolo zlomenin kostí nebo též k vyplnění osteomyelitických dutin.

Příklad 2

Tablety

Analogicky jako v příkladě 1 se 425 g kolagenu a 25 g kopolymeru z 80 % mol L-laktidu a 20 % mol glykolidu o redukované specifické viskozitě 42 cm³/g zpracuje na destičky o rozměrech 1 × 3 × 0,5 cm. Destičky obsahují 95 % hmotnostních polymeru.

Příklad 3

Granulát

Směs 375 g jemně práškovitého kolagenu, 25 g kopolymeru 70 % mol L-laktidu a 30 % mol glykolidu o redukované specifické viskozitě 53 cm³/g, 100 g jemně práškovitého terciárního fosforečnanu vápenatého a 10 g gentamycinsulfátu se dobře homogenizuje a pak vytlačí v zahříváném vytlačovacím stroji při teplotě hmoty asi 145 °C na provazec o průměru 1,5 mm, který se pak po 1 mm rozseká na granulát. Granulát obsahuje 74 % hmot. kolagenu, 5 % hmot. kopolymeru, 19 % hmot. terciárního fosforečnanu vápenatého a asi 1,9 % hmot. gentamycinsulfátu. Válcovité částice mají průměr asi 1 mm a délku asi 1,5 mm.

Granulát se může popřípadě sterilizovat tak jako produkt v příkladě 1.

Příklad 4

Destičky

Směs 25 g kopolymeru z 80 % mol L-lak-

tidu a 20 % mol glykolidu o redukované specifické viskozitě 60 cm³/g se zahřívá spolu s 10 g gentamycinsulfátu na 135 až 145 stupňů Celsia tak dlouho, až vznikne podle vzhledu vysoce homogenní tavenina. Po ochlazení se ztuhlá tavenina rozmělní na jemný prášek, který se smísí se 475 g kolagenu. Vzniklá směs se tvaruje vstřikováním při teplotě hmoty asi 165 °C na destičky o rozměrech 1 × 2,5 × 0,4 cm. Destičky obsahují 93 % hmotnostních kolagenu, 5 % hmotnostních kopolymeru a asi 1,9 % hmotnostních gentamycinsulfátu.

Destičky se mohou popřípadě sterilizovat analogicky, jako v příkladě 1.

Příklad 5

Kuličky

Směs 475 g kolagenu, 25 g hydrolyzovaného vodorozpustného kolagenu (proteinového prášku) se střední molekulovou hmotností asi 3000 a 10 g gentamycinsulfátu se zpracuje lisováním analogicky jako v příkladě 1, ale při 86 °C na kuličky o průměru asi 7 mm. Kuličky obsahují 93 % hmotnostních kolagenu, 5 % hmotnostních hydrolyzovaného kolagenu (proteinového prášku) a 2 % hmotnostní gentamycinsulfátu.

Kuličky se mohou sterilizovat jako v příkladě 1.

Příklad 6

Kuličky

Směs 25 g hydrolyzovaného vodorozpustného kolagenu (proteinového prášku) se střední molekulovou hmotností asi 3000, 10 gramů gentamycinsulfátu a 100 g jemně práškovitého terciárního fosforečnanu vápenatého se lisuje při asi 65 MPa a 90 °C po dobu 2 minut. Výlisek se promísí s 375 g jemně práškovitého kolagenu. Směs se pak 1 minutu lisuje při asi 65 MPa a 85 °C na kuličky o průměru asi 6 mm. Kuličky obsahují 74 % hmotnostních kolagenu, 5 % hmotnostních proteinového prášku, asi 19 % hmotnostních terciárního fosforečnanu vápenatého a asi 1,9 % hmotnostních gentamycinsulfátu.

Kuličky se mohou sterilizovat jako v příkladě 1.

Příklad 7

Kuličky

Směs 475 g jemně mletého kolagenu, 25 gramů kopolymeru 90% mol L-laktidu a 10 % mol glykolidu s redukovanou specifickou viskozitou 48 cm³/g a 15 g gentamycinsulfátu se dobře homogenizuje. Získaný prášek se při 150 °C a tlaku asi 60 MPa 2

minuty sintruje na požadovanou formu, přednostně na kuličky o průměru 7 až 10 milimetrů nebo tyčinky o délce 1,5 cm a průměru 0,5 mm. Tvarované částice obsahují 92 % hmotnostních kolagenu, asi 5 % hmotnostních kopolymeru a 2,9 % hmotnostních gentamycinsulfátu.

Mohou se popřípadě sterilizovat jako v příkladě 1.

Příklad 8

Granulát

Směs 450 g kolagenu, 50 g vodorozpustného proteinového prášku o střední molekulové hmotnosti asi 4000 (vyrobeného hydrolyzou kolagenu) a 80 mg 9 α -fluor-16-methylenprednisolon-21-acetátu se vytlačí v zahříváném vytlačovacím stroji při teplotě hmoty asi 80 °C na provazec o průměru 1 milimetru, který se pak rozseká po 0,9 mm na granulát. Granulát obsahuje 89 % hmotnostních kolagenu, asi 9,4 % hmotnostních proteinu, jako pojiva a asi 1,6 % hmotnostních 9 α -fluor-16-methylenprednisolon-21-acetátu. Granulát se popřípadě může sterilizovat analogicky jako v příkladě 1.

Částice mají rozměry asi 1 × 1 × 0,9 milimetru.

Příklad 9

Pudr

Směs 450 g kolagenu, 50 g vodorozpustného proteinového prášku (o molekulární hmotnosti asi 3000, vyrobeného hydrolyzou kolagenu nebo elastinu) a 120 mg 9 α -fluor-16-methylenprednisolon-21-acetátu se v zahříváném vytlačovacím stroji tvaruje na proužky o šířce 1 cm a tloušťce 1 mm, které se pak řezáním a mletím rozmělní. Produkt se rozemele spolu s 50 g kukuřičného škrobu a 50 g mastku na jemný pudr, který obsahuje celkem 72 % hmotnostních kolagenu, 8,2 % hmotnostních proteinového pojiva, 2 % hmotnostní 9 α -fluor-16-methylenprednisolon-21-acetátu, 8,2 % hmotnostních kukuřičného škrobu a 8,2 % hmotnostních mastku.

Pudr se může sterilizovat analogicky jako podle příkladu 1.

Příklad 10

Kuličky

Směs 450 g kolagenu, 25 g kopolymeru glycinu a alaninu s molekulovou hmotností asi 3000 (vždy 50 % mol každého monomeru) a 100 mg gentamycinsulfátu a homogenizuje a pak lisuje v lisu zahřátém na 195 °C za tlaku asi 70 MPa 1 minutu v negativní kovové formě na malé kuličky o průměru 3 mm. Každá kulička obsahuje 93

procent hmotnostních kolagenu, 5 % hmotnostních polyalaninglycinu a asi 2 % hmotnostní gentamycinsulfátu.

Kuličky se popřípadě mohou sterilizovat analogicky příkladu 1.

Příklad 11

Rázově sintrované tablety

Směs 475 g jemně mletého kolagenu, 25 gramů kopolymeru 70 % mol L-laktidu a 30 % mol glykolidu s redukovanou specifickou viskozitou 80 cm³/g a 10 g gentamy-

cinsulfátu se dobře homogenizuje. Směs se pak v zařízení pro rázové sintrování (impact-sintering device) krátkodobě zahřeje na 150 °C a sintruje rázovým lisováním. Průměrné teploty v částicích leží při tomto postupu při asi 50 až 60 °C. Tablety se asi 10 sekund chladí a pak se popřípadě sterilizují analogickým způsobem, jako v příkladě 1. Každá tableta má průměr 6 mm a tloušťku 2,5 mm a obsahuje 93 % hmotnostních kolagenu, 5 % hmotnostních kopolymeru a asi 2 % hmotnostní gentamycinsulfátu.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby v těle resorbovatelné tvarované hmoty na bázi kolagenu, vyznačující se tím, že se smísí kolagen v množství 75 až 99 dílů hmotnostních a bioresorbovatelné pojivo pro kolagen v množství 1 až 25 dílů hmotnostních a směs se tvaruje za tlaku 30 až 120 MPa a/nebo teploty v rozmezí od teploty místnosti do 200 °C.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se do směsi kromě toho zapracuje účinná látka v množství 0,1 až 20 dílů hmotnostních.

3. Způsob podle bodu 2, vyznačující se tím, že se nejprve smísí účinná látka s pojivem, vzniklý produkt se smísí s kolagenem a popřípadě další účinnou látkou a vzniklá směs se za působení tlaku a/nebo teploty uvedené v bodě 1 převede na požadovanou formu.

4. Způsob podle bodů 1 až 3, vyznačující se tím, že se do směsi kromě toho zapracuje fosforečnan vápenatý v množství od 0,1 do 40 dílů hmotnostních.