

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

2003-1187

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁷ :

A 61 L 15/22

A 61 L 15/44

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **28.04.2003**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **15.12.2004**
(Věstník č. 12/2004)

(71) Přihlašovatel:

ÚSTAV MAKROMOLEKULÁRNÍ CHEMIE AV ČR,
Praha, CZ
WILENS, SPOL. S R. O., Klatovy, CZ

(72) Původce:

Michálek Jiří Ing. CSc., Praha, CZ
Novák Pavel Ing. CSc., Nýrsko, CZ
Straškraba Ilja MVDr., Klatovy, CZ
Vacík Jiří Ing. CSc., Praha, CZ
Wirthová Eva Ing., Švihov, CZ

(74) Zástupce:

Patentové a licenční služby SSČ AV ČR, Politických
vězňů 7, Praha 1, 11121

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Materiál pro krytí ran obsahující lapače
radikálů**

(57) Anotace:

Materiál pro krytí ran, který sestává z polymerního nosiče na bázi řídce síťovaných hydrofilních polymerů nebo kopolymerů tvořených jedním nebo více monomery a síťovadlem a fyziologické, biologicky aktivní látky s vlastnostmi lapače radikálů, přičemž monomery jsou vybrány ze skupiny zahrnující 2-hydroxyethylmethakrylát, diethylenglykolmethakrylát, triethylenglykolmethakrylát, polyethylenglykolmethakrylát, glycerinmethakrylát, alkylmethakryláty, kyselinu akrylovou respektive methakrylovou a jejich soli, síťovadla jsou diestery kyseliny akrylové respektive methakrylové (s výhodou ethylendimethakrylát, diethylenglykoldimethakrylát, triethylenglykoldimethakrylát) v množství do 5 hmotn. % v polymerizační směsi a fyziologická biologicky aktivní látka s vlastnostmi radikálů je vybrána ze skupiny vitamínů A, karotenoidů, vitamínů E, ubiquinonů, flavonoidů, nikotinamidu, kyseliny močové, bilirubinu, kyseliny lipové, glutathionu, melatoninu.

CZ 2003 - 1187 A3

Materiál pro krytí ran obsahující lapače radikálů

Oblast techniky

Vynález se týká materiálu pro krytí ran obsahující lapače radikálů a způsobu jeho přípravy.

Dosavadní stav techniky

Je známa celá řada hydrofilních materiálů ke krytí ran, založených na hydrofilitě alginátů (výrobek Sorbalgon®, firma Hartmann-Rico), polyurethanů (výrobek Cutifilm, firma Biersdorf AG), derivátů celulózy (výrobek Comfeel®, firma Coloplast), polyvinylpyrrolidonu (výrobek Aqua-gel, firma Production and Trade Establishment PPH KIK (Číselníky VZP, Prostředky zdravotnické techniky, Verze 370, Praha 2001). Jejich účinek spočívá v tom, že vytvářejí na ráně vlhké prostředí, které podporuje hojení a zároveň zabraňují pronikání infekce do rány z vnějšího prostředí. Některé z nich, zejména materiály na bázi alginátů, mají schopnost sorbovat značné množství exsudátu z rány.

Je známo, že při procesu hojení vzniká v místě poranění značnou rychlostí fyziologickým procesem velké množství různých volných radikálů známých pod označením RONS (reactive oxygen and nitrogen species), které slouží k desinfekci rány. Produkce radikálů je však často nadbytečná a radikály kromě cizích mikroorganismů ničí i vlastní buňky organismu. Tento proces je zvláště patrný u chronických zánětů, kdy produkce volných radikálů zabraňuje hojení rány. (Štípek S., Antioxidanty a volné radikály ve zdraví a v nemoci, Grada Publishing, Praha 2000).

Je rovněž známo, že stéricky chráněné aminy chemicky navázané na polymerní nosič podporují hojení ran tím, že deaktivují RONS (Vacík J., Labský J., CZ PV 1997-3867, Přípravek k prevenci a hojení zánětlivých onemocnění).

Podstata vynálezu

Předmětem předloženého vynálezu je materiál pro krytí ran obsahující lapače radikálů, jehož podstata spočívá v tom, že sestává z polymerního nosiče na bázi

řídce síťovaných hydrofilních polymerů nebo kopolymerů, které tvoří jeden nebo více monomerů a síťovadlo, a fyziologické, biologicky aktivní látky s vlastnostmi lapače radikálů vybrané ze skupiny vitamínů A, karotenoidů, vitamínů E, ubichinonů, flavonidů, nikotinamidu, kyseliny močové, bilirubinu, kyseliny lipové, glutathionu, melatoninu.

Význakem vynálezu dále je, že hydrofilní polymery a kopolymery jsou tvořeny monomery vybranými ze skupiny zahrnující 2-hydroxyethylmethakrylát, diethylenglykolmethakrylát, triethylenglykolmethakrylát, polyethylenglykolmethakrylát, glycerinmethakrylát, alkylmethakryláty, 2,3-dihydroxypropylmethakrylát, kyselinu akrylovou respektive methakrylovou a jejich soli, a zároveň obsahují do 5 hmotn.% síťovadla.

Jako síťovadla se používají diestery kyseliny akrylové, respektive methakrylové, s výhodou ethylendimethakrylát, diethylenglykoldimethakrylát, triethylenglykoldimethakrylát.

Dalším význakem vynálezu je, že polymerní nosič má formu pružné fólie, prášku, nebo gelu s dispergovanou nebo rozpuštěnou v látce s vlastnostmi lapače radikálů množství 0,0001 až 50% hmotnostních.

Jedinečnou vlastností materiálu pro krytí ran podle vynálezu je, že sestává ze známých, dlouhodobě klinicky vyzkoušených komponentů, které v kombinaci podle předmětu vynálezu vykazují výhodné vlastnosti, které nebyly podle dosavadního stavu techniky dosud využívány.

Materiál pro krytí ran podle vynálezu může mít podle způsobu přípravy různou formu, přičemž každá z těchto forem je vhodná pro jiný typ rány. Elastické fólie se připravují blokovou polymerizací nebo polymerizací v přítomnosti rozpouštědla a lapače radikálů. Při blokové polymerizaci je lapač radikálů vnesen do fólie nabotnáním v rozpouštědle s rozpuštěným lapačem. Rozpouštědlo působí ve fólii jako změkčovadlo a umožňuje její dobré přilnutí k ráně. Fólie chrání ránu před vnější kontaminací, zajišťuje vlhké prostředí a deaktivuje radikály. Z ran se snadno a bezbolestně snímá.

Materiál pro krytí ran podle vynálezu ve formě prášku se připravuje srážecí polymerizací. Lapač radikálů se rozpustí v suspenzi prášku v rozpouštědle a rozpouštědlo se pak odpaří. Prášek plní stejné funkce jako fólie, navíc absorbuje exsudát z ran až do několikanásobku své původní hmotnosti. Zbotnalý prášek se z rány snadno odloučí ve formě gelu. Obsahuje-li materiál kyselinu methakrylovou nebo její soli, působí rovněž jako iontoměnič. Změna iontového prostředí v ráně příznivě ovlivňuje jejich hojení (Resl V., Hojení chronických ran, Grada Publishing, Praha 1997).

Materiál pro krytí ran podle vynálezu ve formě gelu se získá z prášku připraveného srážecí polymerizací smísením s termodynamicky dobrým rozpouštědlem a lapačem radikálů, případně s přídavkem emulgátoru. Jako rozpouštědla je možné použít zejména poly(ethylenoxydy) o různých molekulových hmotnostech a jejich vodné roztoky. Gel se vyznačuje vynikající schopností přilnout k ráně i v místech záhybu kůže, kde není vhodná aplikace fólie. Tato aplikační forma je velmi výhodná pro veterinární použití.

Účinek materiálu pro krytí ran podle vynálezu spočívá u všech aplikačních forem v synergickém efektu vlhkého krytí rány a schopnosti deaktivovat RONS. Rány ošetřované materiálem podle vynálezu se hojí bez komplikací, bez sekundárních infekcí a úspěšně u nich probíhá epitelizace.

Materiál pro krytí ran podle vynálezu se hodí k použití u traumatických, chirurgických i chronických ran. V závislosti na intenzitě exsudace se použijí prášek pro silně mokvající rány a fólie nebo gel pro rány mokvající slabě. Účinek materiálu pro krytí ran lze podpořit přidáním dalších aditiv, zejména látek s antimikrobiálním účinkem jako jsou antibiotika, kortikoidy nebo desinfekční činidla.

Všechny aplikační formy materiálu pro krytí ran lze sterilizovat některou ze známých metod. Pro prášek je vhodná sterilizace gama zářením, pro gel a fólie termická sterilizace v parním autoklávu.

Vynález je blíže objasněn v následujících příkladech provedení. Tyto příklady mají

výhradně ilustrativní charakter a nijak rozsah vynálezu neomezuje.

Příklady provedení vynálezu

Všechny procentické údaje a poměry uváděné v příkladech jsou hmotnostní.

Příklad 1

Směs 5,00g 2-hydroxyethylmethakrylátu, 0,10g ethylendimethakrylátu, 0,50g benzoinethyletheru, 4,83g polyethylenglykolu 300 a 0,10g retinolacetátu byla míchána po dobu 10 min. Po krátkém probublání dusíkem byla polymerizační směs převedena do polymerizačního zařízení, sestávajícího ze dvou rovnoběžných polypropylenových desek o rozměrech 120x120x1 mm, oddělených distanční vložkou o tloušťce 0,8 mm. Polymerizační zařízení bylo umístěno pod plošný zdroj UV světla na dobu 0,5 hodiny. Vzniklá fólie byla nabotnána v destilované vodě, poté byla přebotnána v emulzi o složení 47,5 % destilované vody, 48 % polyethylenglykolu 300, 4 % tokoferylacetátu a 0,5 % surfaktantu Polysorbát 80. Rozměry fólie byly upraveny na velikost 10x10 cm, fólie byla zatavena do hliníkové fólie pokryté polypropylenem a sterilizována parní sterilizací po dobu 20 min při 121 °C.

Příklad 2

Směs 4,95g 2-hydroxyethylmethakrylátu, 0,10g ethylendimethakrylátu, 2,97g polyethylenglykolu 300, 1,98g destilované vody, 0,40g tokoferylacetátu a 0,05g benzoinethyletheru byla míchána do rozpuštění všech složek a poté polymerizována způsobem popsaným v příkladu 1. Byla získána homogenní opakní pružná fólie o tažnosti 250 %. Fólie byla zabalena a sterilizována způsobem popsaným v příkladu 1.

Příklad 3

Směs 2,76g 2-hydroxyethylmethakrylátu, 1,18g 2,3-dihydroxypropylmethakrylátu, 0,05g ethylendimethakrylátu, 1,00g glycerinu, 0,025g fotoiniciátoru Darocure 1173 a 0,05g β -karotenu byla míchána do rozpuštění všech složek a poté polymerizována způsobem popsaným v příkladu 1. Byla získána homogenní nažloutlá pružná fólie,

kteřá byla zabalena a sterilizována způsobem popsaným v příkladu 1.

Příklad 4

V reakční nádobě bylo ve 100g toluenu rozpuštěno 9,90g 2-hydroxyethylmethakrylátu, 0,10g ethylendimethakrylátu a 0,10g azo-bisisobutyronitrilu. Po krátkém probublání dusíkem se reakční směs za stálého míchání ohřála na 80 °C a při této teplotě reakce probíhala 120 minut. Poté byl produkt zfiltrován, na filtru 3x promyt malým množstvím toluenu a 1x malým množstvím n-hexanu a sušen 48 hodin na vzduchu. Poté byl dále sušen 4 hodiny při tlaku 5 Pa za teploty místnosti. Zbytkový obsah toluenu byl 0,009%. Takto získaný produkt o hmotnosti 9,40g byl smíchán s 30g 1,5% roztoku tokoferylacetátu v petroletheru. Petrolether byl odpařen na vzduchu a produkt následně dále sušen 4 hodiny při tlaku 5 Pa za teploty místnosti. Výsledný produkt, bílý kyprý a sypký prášek, byl zabalěn do polyethylenových lahvíček po 2,5g a pak byl sterilizován gama zářením dávkou 24kGy.

Při rovnovážném zbotnání prášek absorboval 1,15g fyziologického roztoku o pH = 7,3 na 1g sušiny.

Příklad 5

Způsobem popsaným v příkladu 4 byl připraven práškovitý polymer z roztoku 9,40g 2-hydroxyethylmethakrylátu, 0,10g ethylendimethakrylátu, 0,50g methakrylátu sodného a 0,10g azo-bis-isobutyronitrilu ve 100g toluenu, který byl dále zpracován postupem popsaným v příkladu 4. Při rovnovážném zbotnání prášek absorboval 3,2g fyziologického roztoku o pH = 7,3 na 1g sušiny.

Příklad 6

Způsobem popsaným v příkladu 4 byl připraven práškovitý polymer z roztoku 9,40g 2-hydroxyethylmethakrylátu, 0,10g ethylendimethakrylátu, 0,20g kyseliny methakrylové, 0,10g azo-bis-isobutyronitrilu ve 100g toluenu, který byl dále zpracován postupem popsaným v příkladě 4. Při rovnovážném zbotnání prášek absorboval 1,0g fyziologického roztoku o pH = 7,3 na 1g sušiny.

Příklad 7

Do 50g emulze připravené z 24,5g destilované vody, 25,0g polyethylenglykolu 300,

0,4g tokoferylacetátu a 0,10g Polysorbátu 80 bylo postupně vmícháno 10,0g práškovitého polymeru připraveného způsobem uvedeným v příkladu 4. Směs byla ponechána 24 hodin do vytvoření homogenního opalescentního gelu. Gel byl rozplněn do skleněných lékovek po 15g a do polypropylenových blistrů po 2,0g a sterilizován v parním autoklávu po dobu 20 min. při 121 °C.

Příklad 8

Do 50g emulze připravené z 24,5g destilované vody, 25,0g polyethylenglykolu 300, 0,4g retinolacetátu a 0,10g Polysorbátu 80 bylo postupně vmícháno 10,0g práškovitého polymeru připraveného způsobem uvedeným v příkladu 4. Směs byla ponechána 24 hodin do vytvoření homogenního opalescentního gelu. Gel byl rozplněn do skleněných lékovek po 15g a do polypropylenových blistrů po 2,0g a sterilizován v parním autoklávu po dobu 20 min. při 121 °C.

Příklad 9

Směs 6,92 g 2-hydroxyethylmethakrylátu, 2,96g 2,3-dihydroxypropylmethakrylátu, 0,12g ethylendimethakrylátu, 2,00g bezvodého glycerinu, 0,10g retinolacetátu a 0,50g benzoinethyletheru byla míchána 10 minut a poté polymerizována způsobem popsaným v příkladu 1. Byla získána homogenní nažloutlá pružná fólie, která byla zabalena a sterilizována způsobem popsaným v příkladu 1. Fólie absorbovala 52 % vody.

Příklad 10

Směs 9,5g 2-hydroxyethylmethakrylátu, 0,4g ethylmethakrylátu, 0,1g triethylenglykoldimethakrylátu, 2,00g bezvodého glycerinu, 0,10g retinolacetátu a 0,50g benzoinethyletheru byla míchána 10 minut a poté polymerizována způsobem popsaným v příkladu 1. Byla získána fólie, která byla zabalena a sterilizována způsobem popsaným v příkladu 1. Fólie absorbovala 38 % vody.

Příklad 11

Způsobem popsaným v příkladu 4 byl připraven práškovitý polymer z roztoku 4,90g 2-hydroxyethylmethakrylátu, 5,00g 2,3-dihydroxypropylmethakrylátu, 0,10g ethylendimethakrylátu, 0,10g azo-bisisobutyronitrilu ve 100g toluenu, který byl dále zpracován postupem popsaným v příkladu 4. Při rovnovážném zbotnutí prášek

absorboval 1,5g fyziologického roztoku o pH = 7,3 na 1g sušiny.

Příklad 12

K roztoku připravenému smícháním 25,0g 0,4% vodného roztoku amoxicillinu a 25,0g polyethylenglykolu 300 bylo postupně vmícháno 10,0g práškovitého polymeru připraveného způsobem uvedeným v příkladu 4. Směs byla ponechána 24 hodin do vytvoření homogenního opalescentního gelu. Gel byl rozplněn do skleněných lékovek po 15g a do polypropylenových blistrů po 2,0g.

Příklad 13

Ve 24,6g destilované vody bylo postupně rozpuštěno 0,2g hydroxidu sodného a 0,2g kyseliny močové a přidáno 25,0g polyethylenglykolu 300. Do takto vzniklého roztoku o pH = 8,1 bylo postupně vmícháno 10,0g práškovitého polymeru připraveného způsobem uvedeným v příkladu 4. Směs byla ponechána 24 hodin do vytvoření homogenního opalescentního gelu. Gel byl rozplněn do skleněných lékovek po 15g a do polypropylenových blistrů po 2,0g a sterilizován v parním autoklávu po dobu 20 min. při 121 °C.

Příklad 14

Práškem připraveným podle příkladu 6 byla ošetřena tržně zhmožděná rána na ušním boltci tříletého kocoura po předchozím očištění a výplachu rány fyziologickým roztokem a aplikaci injekce Shotapenu. Prášek byl aplikován třikrát ve 24hodinových intervalech, poté byl dvakrát aplikován gel připravený způsobem popsáním v příkladu 8. Týden po zahájení léčby byla rána zhojena jizvou s malým středovým ložiskem čisté granulační tkáně.

Příklad 15

Gelem připraveným podle příkladu 8 byla ošetřena rána předloktí a autopodia přední levé končetiny s hlubokými alteracemi periostu a kloubního pouzdra šestiměsíčního německého ovčáka po předchozím očištění rány, jejím výplachu peroxidem vodíku, fyziologickým roztokem a celkové reparaci. Gel byl aplikován dvakrát ve 24hodinových intervalech, další převaz byl po 48 hodinách. Pátý den po zahájení léčby byla rána bez zánětu s čistými granulacemi. Tři týdny po zahájení léčby byla rána zhojena jizvou, palpačně bez bolesti, pes končetinu normálně zatěžoval.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Materiál pro krytí ran obsahující lapače radikálů vyznačující se tím, že sestává z polymerního nosiče na bázi řídce síťovaných hydrofilních polymerů nebo kopolymerů a fyziologické biologicky aktivní látky s vlastnostmi lapače radikálů vybrané ze skupiny vitamínů A, karotenoidů, vitamínů E, ubichinonů, flavonidů, nikotinamidu, kyseliny močové, bilirubinu, kyseliny lipové, glutathiolu, melatoninu.
2. Materiál pro krytí ran podle nároku 1 vyznačující se tím, že hydrofilní polymery nebo kopolymery tvoří monomery vybrané ze skupiny zahrnující 2-hydroxyethylmethakrylát, diethylenglykolmethakrylát, triethylenglykolmethakrylát, polyethylenglykolmethakrylát, glycerinmethakrylát, alkylmethakryláty, 2,3-dihydroxypropylmethakrylát, kyselinu akrylovou respektive methakrylovou a jejich soli, a zároveň síťovadlo v množství do 5 hmotn. % .
3. Materiál pro krytí ran podle nároku 1 a 2 vyznačující se tím, že síťovadla jsou diestery kyseliny akrylové, respektive methakrylové, s výhodou ethylendimethakrylát, diethylenglykoldimethakrylát, triethylenglykoldimethakrylát
4. Materiál pro krytí ran podle nároků 1 až 3 vyznačující se tím, že polymerní nosič ve formě pružné fólie, prášku, nebo gelu obsahuje dispergovanou nebo rozpuštěnou látku s vlastnostmi lapače radikálů v množství 0,0001 až 50% hmotnostních.
5. Materiál pro krytí ran podle nároků 1 až 4 vyznačující se tím, že polymerní nosič kromě látky s vlastnostmi lapače radikálů obsahuje jednu nebo více látek vybraných ze skupin látek s desinfekčními vlastnostmi, antibiotik nebo kortikoidů.