

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

2020-37

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/728 (2006.01)
A61K 47/36 (2006.01)
A61K 9/70 (2006.01)
A61K 6/898 (2020.01)

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **24.01.2020**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **04.08.2021**

(Věstník č. 31/2021)

(71) Přihlašovatel:
Contipro a.s., Dolní Dobrouč, CZ

(72) Původce:
Tomáš Pitucha, Chrudim, Chrudim I, CZ
Jakub Suchánek, Vrchovnice, CZ
Kristýna Chmelíčková, Letohrad, CZ
Lucie Horáčková, Ústí nad Orlicí, CZ
Jana Matonohová, Jimramov, CZ
Tomáš Medek, Česká Třebová, CZ
Jozef Rosa, 90501 Senica, SK
Romana Šuláková, Ústí nad Orlicí, CZ
Lída Grusová, Jablonné nad Orlicí, CZ
Radovan Buffa, 06601 Humenné, SK
Martina Hermannová, Žamberk, CZ
Jarmila Husby, Litomyšl, Litomyšl-Město, CZ
Vladimír Velebný, Žamberk, CZ

(74) Zástupce:
Kania, Sedlák, Smola, s.r.o., Mendlovo náměstí
907/1a, 603 00 Brno, Staré Brno

(54) Název přihlášky vynálezu:
**Dentální přípravek z vláken na bázi
kyseliny hyaluronové s regulovatelnou
biodegradabilitou**

(57) Anotace:
Předmětem řešení je biodegradabilní dentální přípravek, který obsahuje alespoň jedno ve vodě rozpustné vlákno z kyseliny hyaluronové nebo její fyziologicky přijatelné soli a alespoň jedno vlákno z nepolárního derivátu kyseliny hyaluronové. Ve výhodném provedení obsahuje dentální přípravek antimikrobiální látku. Dentální přípravek je určen pro použití zejména při léčbě onemocnění parodontu, nebo při léčbě poranění v oblasti parodontu a sliznice dutiny ústní.

Dentální přípravek z vláken na bázi kyseliny hyaluronové s regulovatelnou biodegradabilitou

5 Oblast techniky

Vynález se týká dentálního přípravku vyrobeného z vláken z kyseliny hyaluronové a z vláken z nepolárního derivátu kyseliny hyaluronové, případně s obsahem antimikrobiální látky, který je určený pro podporu regenerace tkání, a to zejména v oblasti zubního lékařství jako podpůrný prostředek při léčbě parodontitidy.

Dosavadní stav techniky

15 Parodontitida je po zubním kazu druhou nejčastější formou poškození chrupu. Postihuje podpůrnou tkáň okolo zubu. Vzniku parodontitidy obvykle předchází zánět dásně (gingivitis). Patologie onemocnění spočívá v přítomnosti zubního kamene, na kterém se hromadí zubní povlak, který se postupně přeměňuje na další zubní kámen, a tudíž vrstva zubního kamene postupně narůstá. Přítomnost zubního povlaku dráždí imunitní systém organismu, což vede k rozvoji zánětlivé reakce
20 (zarudnutí a otok dásní, zvýšené krvácení a v neposlední řadě ústup kosti, ve které jsou zuby pomocí periodontálních vláken ukotveny. Výsledkem tedy je vytvoření tzv. parodontálního chobotu (kapsa mezi kořenem zubu a dásní/kostí). Chobot do cca 3,5 mm se považuje ještě za fyziologický stav, hlubší choboty jsou projevem onemocnění a mohou dosahovat až cca 18 mm. Při zhoršování onemocnění dochází k infekci specifickými druhy bakterií, zejm. *Porphyrromonas gingivalis*, *Treponema denticola*, *Tannerella forsythensis*, *Prevotella intermedia*, *Fusobacterium nucleatum*, *Micromonas micros*, *Eikenella corrodens*, *Streptococcus sanguis* a *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (Listgarten 2004). Jejich činností, ale i imunitní reakcí organismu na infekci, dochází k poškození závěsného aparátu zubu. Uvedené pochody způsobují postupné uvolňování zubu a mohou vést až k jeho nevratné ztrátě. V současné době je léčba založena na
30 odstranění zubního kamene z povrchu zubu a velmi často je podpořena podáním ATB (lépe podání celkové než lokální). Tímto postupem dojde sice k odstranění příčiny dráždění, ale zároveň parodontální chobot není ničím vyplněn a může dojít k opětovné rekolonizaci povrchu kořene a selhání léčby. Navíc dochází tzv. k reparaci a ne regeneraci tzn., že výsledkem hojení není stav jako před onemocněním, ale stav, který je sice uspokojivý, ale ne plnohodnotný. Místo opětovného vytvoření kosti a vláken kotvících zub ke kosti se parodontální chobot vyplní epitelem z dutiny ústní a vytvoří se tzv. dlouhý těsnící epitel. Tento je mnohem náchylnější na recidivu onemocnění.

Kromě uvedeného standardního postupu léčby existují alternativní metody. Jedním z nich je postup tzv. řízené tkáňové regenerace, který umožňuje regeneraci stavu, ale je vždy spojen s nutností operace a všemi riziky s ní spojenými. Terapeutický přípravek pro řízenou tkáňovou regeneraci je popsán např. v patentovém spisu US 5837278. Jedná se o kolagenovou membránu, jejíž jedna strana je vláknitá, a dovoluje tak lepší růst buněk, naopak druhá strana je hladká a inhibuje tak adhezi buněk. Mezi nároky je uvedena i varianta, kdy je vláknitá strana kolagenové membrány impregnována kyselinou hyaluronovou. Nevýhodou použití této membrány je nutnost chirurgického zásahu.

Pro léčbu parodontitidy je důležité eliminovat patogenní mikroorganismy; toho lze dosáhnout buď použitím antimikrobiálních látek (antibiotika, antiseptika) nebo alternativními postupy, např. ozónovou terapií či fotodynamickou terapií.

50 Pro podporu léčby parodontitidy byly vyvinuty materiály označované jako Local Drug Delivery Systems (LDDS). Jedná se o nosičové systémy obsahující antimikrobiální látku, které jsou aplikovány do parodontálního chobotu, kde postupně dochází k uvolňování antimikrobiální látky po delší dobu, obvykle v řádu dní. Vyplněním parodontálního chobotu materiálem obsahujícím antimikrobiální látku se předchází jeho rekolonizaci mikrobiálními patogeny, a tím se podporuje

proces hojení. Výhodou těchto systémů je zejména to, že díky lokální aplikaci nedochází ke kontaktu s vnitřním prostředím, a tím se lze vyhnout zdravotním problémům, které by mohly po kontaktu s účinnou látkou nastat. K dalším výhodám patří to, že nedochází k degradaci účinné látky při prvním průchodu játry, lokálně lze dosáhnout vytvoření vysoké terapeutické dávky, látka je účinná po dlouhou dobu a aplikace je přitom neinvazivní, bezbolestná a snadná. Nevýhody LDDS zahrnují omezení dávky v důsledku relativně malého prostoru, riziko degradace enzymy přítomnými v ústech a nevhodnost pro využití látek způsobujících podráždění. Základem LDDS je obvykle nosný polymerní materiál doplněný o antimikrobiální látku; fyzikální formou může být např. gel, pasta, prášek, vlákno, film nebo čip (Nair 2012).

Vlákna

Koncept využití vláken pro terapii periodontálních onemocnění lze nalézt ve spisu US4175326, který popisuje dutá vlákna z flexibilního semipermeabilního polymeru, jmenovitě acetátu celulózy, jejichž dutina je vyplněna léčivou látkou (např. tetracyclin) nebo indikátorem, sloužícím k diagnostice a detekci dentálních onemocnění (např. acidobazický indikátor). Vlákna jsou charakterizována vnějším průměrem v rozmezí 100 až 300 μm a tloušťkou stěn v rozmezí 5 až 100 μm . Rychlost uvolňování aktivní látky lze ovlivnit permeabilitou stěny vlákna. Vlákna se vkládají do mezizubního prostoru nebo jsou ovinuta okolo zubu. Nevýhodou těchto vláken je, že nejsou degradabilní a po ukončení terapie je nutné je vyjmout.

Terapeutický přípravek na bázi ethylenvinylacetátového kopolymeru, určený pro léčbu parodontálního chobotu, je popsán ve spisech US 4,892,736 a US 4,764,377. Vláknem o průměru 0,1 až 1 mm obsahovalo tetracyklin, který se po vložení do parodontálního chobotu postupně uvolňoval do bezprostředního okolí, kde inhiboval růst patogenních bakterií. Pro omezení vyplavování aktivní látky z chobotu bylo možné použít doplňkový systém, např. v podobě těsnicího kroužku navlečeného na zub. Po ukončení terapie bylo nutné přípravek vyjmout. Na základě tohoto konceptu byl vyvinut a v roce 1994 uveden na trh komerční produkt Actisite, který měl podobu vlákna o průměru 0,5 mm a délku 23 cm a obsahoval 12,7 mg tetracyklinu, který se z vláken uvolňoval po dobu 7 až 10 dní. Vláknem bylo fixováno v chobotu pomocí kyanoakrylátového adheziva (Nair 2012). Actisite byl i přes určitou efektivitu při léčbě parodontitidy z trhu stažen. Důvodem byla jeho nedegradabilita a nutnost vlákno na konci terapie vyjmout, což vedlo k narušení již téměř zhojené rány.

Navazující patentový spis WO 00/59469 popisuje modifikovaná vlákna na bázi ethylenvinylacetátového kopolymeru o průměru 0,1 až 2 mm, obsahující 2,0 až 5,0 mg klindamycinu na 10 mm vlákna. Je doložena vysoká antibakteriální účinnost přípravku, nicméně i zde přetrvává nevýhoda, že nosičem je nedegradabilní polymer. Jistou inovací přináší patentová přihláška WO 2010068940 A2, kde byla použita kombinace vláken z ethylenvinylacetátu s vlákny z biodegradabilního polymeru, kterým mohou být polyglykolidy, polylaktidy, polylakton, poly(propylen fumarát), polyanhydridy, polyurethany nebo polysacharidy. Vzhledem k přetrvávajícímu podílu ethylenvinylacetátu však nebyla plně odstraněna nevýhoda nedegradovatelnosti přípravku a nutnosti takovýto přípravek z rány vyjmout.

Spis US5447940 A popisuje kompozitní materiál složený z kolagenové matrice, vyztužen vlákennou vrstvou z bioabsorbovatelného polymeru a obsahující chemoterapeutickou látku. Vlákna mohou být tvořena kopolymerem na bázi kyseliny mléčné a kyseliny glykolové, nebo oxidovanou regenerovanou celulózu a jsou zpracována do podoby tkané, netkané nebo pletené mřížky. Kompozit může obsahovat plastifikátor, např. glycerol (až 20 hm. %) a olej (1 až 20 hm. %). Chemoterapeutická látka je vybrána ze skupiny antibiotik, anestetik, antiseptik a protizánětlivých léčiv a je přítomna v množství 0,1 až 5 hm. %. Tento kompozitní materiál je ve formě pásek o šířce 0,5 až 2 mm a délce 1 až 10 mm vkládán do periodontálního chobotu, kde během několika minut absorbuje tělní tekutiny, změkne, nabotná a vyplní prostor chobotu. Následně dochází k postupnému uvolňování chemoterapeutické látky. Materiál zde může setrvat až 30 dní; přitom není nutné jeho vyjmutí, protože je plně vstřebatelný. Nevýhodou tohoto řešení je

ovšem použití více materiálů různého charakteru (kolagen, polylaktid nebo oxycelulóza, plastifikátor, olej). U kolagenu, coby materiálu živočišného původu, je zde riziko přenosu infekce (např. BSE - bovinní spongiformní encefalopatie). U kolagenu je dále velmi omezená možnost regulace rychlosti biodegradace.

5

Na bázi kolagenu jsou také komerční produkty Periodontal Plus AB a PerioCol-TC od indického výrobce Eucare Pharmaceuticals Private Ltd (<https://www.eucare.in/>). Biodegradabilní vlákna produktu Periodontal Plus AB jsou tvořena kolagenem typu I. Ve 25 mg kolagenních vláken jsou obsaženy 2 mg tetracyklin hydrochloridu. Nejedná se o kontinuální vlákno jako v případě produktu Actisite, ale spíše o smotek vláken, který se před aplikací navlhčí fyziologickým roztokem a následně se vpraví do parodontálního chobotu, kde se postupně vstřebají. Výrobce na základě *in vitro* studie tvrdí, že tetracyklin se z vláken uvolňuje během 10 až 14 dnů. Klinická studie (Kataria 2015) prokázala účinnost přípravku vůči kmeni *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*. PerioCol-TC je tvořen kolagenními vlákny typu I, která pocházejí z ryb, a rovněž obsahuje 2 mg tetracyklin hydrochloridu na 25 mg vláken. Z výsledků klinické studie (Gurha et al. 2016) je zřejmé, že po 45 dnech od aplikace vlákna došlo k výraznému snížení množství bakterií *Porphyromonas gingivalis* oproti kontrolní skupině. Nevýhodou těchto řešení je živočišný původ materiálu na bázi kolagenu (větší riziko kontaminace nečistotami) a také nutnost vlhčení vláken před vložením do chobotu, což prodlužuje lékařský zákrok. Další nevýhodou je velmi omezená možnost regulace rychlosti biodegradace kolagenu.

Sdružené monofilamenty obsahující léčivo jsou předmětem patentového spisu US 2009/0155326 A1. Polymerem pro přípravu vláken jsou materiály biodegradabilní i nebiodegradabilní. Biodegradabilní mají funkci nosiče léčiva a nebiodegradabilní mají pouze podpůrnou funkci. Jako biodegradabilní jsou popsány kopolymery PLGA (kopolymer na bázi kyseliny mléčné a kyseliny glykolové), polykaprolakton, polydioxanon, Dexon, Vicryl a jiné. Vlákna jsou připravována metodou mokrého zvláknování (wet-spinning). Připravené vlákno je následně vedeno do lázně s léčivem. Léčivo je vybíráno ze skupin: antibiotik, protizánětlivých látek, antimikrobiálních léčiv a dalších. Léčivo může být stejné v každém monofilamentu nebo mohou být použita různá léčiva. Je popsán případný přídavek plastifikátorů, polymerů a cyklodextrinů (cyklické oligosacharidy používané pro cílenou distribuci léčiv). Výsledný tvar nosičového systému může být ve formě pásky, trubice, nitě, splétané nitě, pleteniny. Popsané nosičové systémy jsou určeny k léčení parodontitidy. Nevýhodou tohoto řešení je použití dvou funkčně odlišných typů vláknenných materiálů – jednoho s výztužnou funkcí a jednoho s funkcí nosiče léčiva. Dále je to použití polymerů a dalších chemických látek, které jsou nedegradabilní, nebo polymerů a látek, které sice vykazují degradabilitu, ale nejsou tělu vlastní.

Kyselina hyaluronová

Kyselina hyaluronová (HA) je přírodní polysacharid, který se skládá z opakujících se jednotek disacharidů, složených z D-glukuronové kyseliny a N-acetylglukosaminu. Její molární hmotnost může být až 10^7 g/mol. V organismu se většinou vyskytuje ve formě sodné nebo jiné soli a nazývá se proto i hyaluronan či hyaluronát (HA). Většina somatických buněk (zejména buňky pojivové tkáně) je schopna kyselinu hyaluronovou produkovat. Je syntetizována na jejich buněčné membráně a je přímo vylučována do extracelulární matrix, jejíž je ve většině tkání hlavní složkou. Ve velkém množství se nachází v očním sklivci, synoviální tekutině a kůži. Kyselina hyaluronová byla identifikována i ve všech parodontálních tkáních (neminerálních i mineralizovaných). Její primární rolí je vázat vodu, aby byl zajištěn trvalý transport klíčových látek mezi buňkami, usnadněna migrace buněk a udržována struktura tkání.

50

Kyselina hyaluronová rovněž aktivuje inhibitory metaloproteináz a tím zabraňuje destrukci tkání a přispívá tak k jejich zachování. Svou viskoelasticitou napomáhá zachování prostoru, ochraně povrchů a zpomalení průniku virů a bakterií. Díky své hygroskopicitě a viskoelasticitě zajišťuje i lubrikaci a absorpci otřesů. Kyselina hyaluronová má rovněž funkci protizánětlivou, antiedematózní, antioxidační a bakteriostatickou. Díky všem těmto jejím vlastnostem,

55

biokompatibilitě, nepřítomnosti nežádoucích vedlejších účinků a biodegradabilitě je využívána v řadě medicínských oborů jako jsou např. ortopedie, dermatologie a oftalmologie.

Bylo zjištěno, že při poškození dásní vzrůstá několikanásobně potřeba kyseliny hyaluronové pro regeneraci buněk, ta je však tvořena v nedostatečném množství. Aplikace kyseliny hyaluronové při těchto patologiích obnovuje narušenou rovnováhu tekutin v periodontální tkáni, čímž se urychlují hojivé procesy a zkracuje se tak doba potřebná pro zhojení defektu a snižuje se intenzita jizvení. Nízké koncentrace kyseliny hyaluronové do jisté míry stimulují fagocytózu a metabolismus, naproti tomu mimořádně vysoké koncentrace mají účinek opačný. Kyselina hyaluronová je také schopná atrahovat leukocyty z krve. Tyto buňky pak produkují celou řadu faktorů stimulujících fibroblasty a tvorbu kolagenu, čímž se nejen urychluje hojení, ale také se snižuje intenzita jizvení. Základní úlohou kyseliny hyaluronové v periodontální tkáni je regenerace tkáně, ale má také účinek protizánětlivý, antiedematózní a bakteriostatický (dle Pirnazar et al. (1999) i na kmeny bakterií *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Prevotella oris* a *Staphylococcus aureus*, které jsou běžně nalézány v lézích dásní a parodontu).

Mesa et al. (2002) studovali antiproliferativní účinek kyseliny hyaluronové, která byla topicky aplikována 21 pacientům s parodontitidou po dobu 1 měsíce. Z jejich práce vyplývá, že vysokomolekulární HA u pacientů s chronickou parodontitidou redukuje buněčnou proliferaci fibroblastů a lymfocytů, omezuje zánětlivý proces a zlepšuje parodontální léze.

Gontiya a Galgali (2012) pozorovali při terapii gingivitidy (zánětu dásní) s využitím hyaluronanu, že většině případů došlo k poklesu zánětlivého infiltrátu a zároveň hyaluronan pomáhal v prevenci progresu parodontálních lézí. Podobné výsledky lze najít i v práci Piloni et al. (2011). Pozitivní účinek hyaluronanu při terapii gingivitidy vyvolané zubním plakem ukazuje také práce Jentsche et al. (2003).

Sapna a Vandana (2011) se zabývali účinkem gelu s obsahem hyaluronanu (Gengigel®) při terapii gingivitidy. Byly sledovány změny klinické i histopatologické u 28 pacientů s gingivitidou, z nichž u každého byly použity různé metody léčby: pouze mechanické, mechanické + topicky aplikovaný gel s hyaluronanem, pouze topicky aplikovaný gel s hyaluronanem a jako poslední varianta byl topicky a do sulcus gingivalis (dásňového žlábků) aplikován gel s hyaluronanem. Z výsledků vyplynulo, že nejúčinnější metodou léčby v rámci této studie byla kombinace topické aplikace gelu s kyselinou hyaluronovou s jeho aplikací do sulcus gingivalis. Histopatologicky byla patrná redukce zánětlivého infiltrátu.

Užitný vzor CZ 28634 U1 popisuje dentální přípravek na bázi hyaluronanu a oktenidinu dihydrochloridu, určený pro léčbu a prevenci stomatologických komplikací, zejména alveolární ostitidy, kdy slouží jako výplň po extrakci zubu. Dentální přípravek je ve formě lyofilizátu nebo gelu a hmotnostní poměr hyaluronanu vůči oktenidinu je v rozmezí 400 : 1 až 800 : 1 (0,125 až 0,25 hm. %), který zaručuje dostatečnou účinnost přípravku jak vůči gram-pozitivním tak gram-negativním bakteriím a kvasinkám, aniž by došlo narušení hojení rány. Přestože se jedná o biodegradabilní materiál s antimikrobiálním účinkem a manipulace s ním je snadná, pro využití jako výplň parodontálního chobotu by nebyl vhodný, protože je tvořen polymerem, který se velmi rychle rozpouští a vstřebává, a v místě aplikace tedy působí pouze krátkodobě.

Patentový spis WO18158764 popisuje periodontální gelovou kompozici, která obsahuje nebiodegradabilní na teplotu citlivý farmaceuticky přijatelný polymer - zvláště jde o polyalkylen oxid blokový kopolymer, například poloxamer - a nízkomolekulární kyselinu hyaluronovou (molární hmotnost do 5×10^5 g/mol). Poměr mezi kopolymerem a HA je v rozmezí 20 : 1 až 50 : 1. Kompozice může navíc obsahovat terapeutické činidlo, např. antibakteriální látku, konkrétně oktenidin v množství 0,01 až 5 hm. %. Při běžné teplotě prostředí má tato kompozice kapalný charakter a nízkou viskozitu a lze ji vpravit pomocí injekční stříkačky do parodontálního chobotu a zcela nebo částečně ho vyplnit. Po ohřátí kompozice na teplotu těla dochází k solidifikaci na

viskózní gel, který by měl v parodontálním chobotu adherovat, zůstat zde a pozvolna uvolňovat terapeutické činidlo. Při testu na králičím modelu popsáném v příkladu 19 se však ukázalo, že aplikace gelu do parodontálního chobotu je vzhledem k jeho viskozitním vlastnostem velmi náročná, gel dostatečně nepřilne ke sliznici a záhy po aplikaci dochází k jeho vytékání ven.

5 Nevýhodou uvedeného řešení je přítomnost nebiodegradabilní složky v podobě termosenzitivního polymeru, která může představovat zdravotní rizika při hojení tkáně. Navíc, pro rozpuštění oktenidinu je třeba použít organická rozpouštědla jako ethanol nebo phenoxyethanol, která se pak stávají součástí gelové kompozice aplikované do chobotu, a mohou zde způsobovat podráždění zanícené tkáně. Při testu popsáném v příkladu 19 byl v chobotech dolní čelisti po 48 hodinách od implantace gelu přítomen hnis.

10

Patentových spisů, ve kterých se kyselina hyaluronová vyskytuje jen ve formě povrchové vrstvy nebo jako pomocná látka je celá řada. Patří sem například US 5837278 nebo US 6720009, kde aktivní substance je využívána k léčení poranění dutiny ústní (extrakce zubů, implantace zubů, 15 léčení parodontitidy). V terapeutických přípravcích dle těchto spisů však neplní kyselina hyaluronová nebo její derivát nosnou funkci ani funkci nosiče aktivní látky s pozvolným uvolňováním, ale slouží pouze k podpoře hojení tkání.

V patentovém spise US5622707 je předmětem vynálezu biokompatibilní bioabsorbovatelná kompozitní membrána vytvořená z esterů kyseliny hyaluronové a případně esterů kyseliny alginové, která je vhodná pro podporu regenerace tkání. Membrána je tvořena výztužnou mřížkou, ukotvenou a chemicky navázanou k polymerní matici. Pro mřížku jsou použita vlákna na bázi esterů kyseliny hyaluronové, vyrobená zvlákněním z roztoku: Polymer rozpuštěný v dimethylsufoxidu je extrudován pomocí multitrysky do koagulační lázně tvořené ethanollem. 20 Výsledkem je multifilament o jemnosti 150 až 400 denier (16,5 tex až 44 tex), tvořený 30 až 120 fibrilami, který může být následně zakroucen. Z tohoto multifilu je vyrobena pletenina o tloušťce 0,08 až 0,5 mm, na kterou je metodou airbrush nanesen roztok polymeru, který je opět tvořen estery kyseliny hyaluronové nebo alginové. Série klinických experimentů a experimentů zahrnujících chirurgický výkon na periodonciu ukázala, že kompozitní membrána vykazuje velmi 25 dobrou mechanickou odolnost, biokompatibilitu a vstřebatelnost. Popsaná membrána ovšem neobsahuje rozpustnou polymerní složku, která je důležitá pro dokonalé vyplnění parodontálního chobotu při terapii, ani aktivní látku s antimikrobiálním účinkem, jejíž přítomnost je sěžejní pro zamezení rekolonizace postižených tkání mikrobiálními patogeny. Navíc, struktura a tvar membrány neumožňuje vrstvit ji do parodontálního chobotu ve vertikálním směru.

30

35 Tvorba nekonečných vláken z hyaluronanu nebo jeho derivátů je popsána v níže uvedených patentových spisech. Jedná se opět o zvláknění z roztoku (hyaluronan nemá reálnou teplotu tání a nelze ho tedy zvláknět z taveniny), a to o mokré zvláknění, tzv. wet-spinning. V případě WO2012089179 jde o zvláknění kyseliny hyaluronové a/nebo její kovové sloučeniny. Vodný roztok polymeru je extrudován do koagulační lázně obsahující methanol nebo ethanol, kyselinu mravenčí nebo kyselinu octovou a vodu. Výsledné vlákno o jemnosti 0,1 až 30 tex může být zpracováno do podoby textilie. Nevýhodou těchto vláken a textilií z nich vyrobených je to, že se velmi rychle rozpouštějí ve vodném médiu a po vložení do parodontálního chobotu by došlo rychle k jejich vyplavení ven. Bez přítomnosti dalšího typu vlákna z polymeru nerozpustného ve vodném 40 médiu nemohou vlákna z kyseliny hyaluronové v chobotu plnit nezbytnou těsnicí funkci. Spis WO2014082610 A1 se týká vláken z oxidovaného hyaluronanu; vodný roztok polymeru je v tomto případě extrudován do koagulační lázně obsahující kyselinu mléčnou, ethanol nebo izopropanol a vodu. Tato vlákna sice vykazují díky povrchovému zesílení sníženou rozpustnost v demineralizované vodě, nicméně ve fosfátem pufovaném fyziologickém roztoku (PBS) dochází k jejich rozpuštění v řádu hodin, takže ani tato vlákna nemohou plnit v chobotu těsnicí funkci. 50 Vlákna z hydrofobizovaného hyaluronanu jsou předmětem vynálezu popsáného v patentovém spise WO2014082611 A1. Tato vlákna jsou tvořena derivátem hyaluronanu, který je modifikován přednostně na primárním alkoholu N-acetyl-glukosaminu a v menší míře na sekundárních alkoholech kyseliny glukuronové. Acylačními činidly jsou anhydridy mastných kyselin s přednostní délkou řetězce C₁₁ až C₁₈. Deriváty mohou mít různý stupeň substituce. Polymer 55

rozpuštěný ve směsi vody a propan-2-olu je extrudován do koagulační lázně obsahující vodný roztok organické kyseliny nebo její soli. Výsledná vlákna v podobě monofilu mají průměr 50 až 300 μm a jejich typickou vlastností je to, že ve se vodě nerozpouští, ale pouze botnají. *In vitro* test prokázal, že i po derivatizaci a zvláknění je polymer biodegradovatelný pomocí enzymů. Tato vlákna jsou tedy vhodná pro utěsnění parodontálního chobotu, ale protože se nerozpouštějí, tak nemohou dokonale vyplnit jeho vnitřní prostor. Vlákna podle tří výše uvedených patentových spisů, zejm. po zpracování do podoby pletené, tkané či netkané textilie, jsou směřována do oblasti medicíny, avšak bez konkrétního určení. Jejich společnou nevýhodou je, že neobsahují antimikrobiální složku, která by bránila rekolonizaci postižených tkání mikrobiálními patogeny.

Antimikrobiální látky

Úspěšnost periodontální terapie úzce koreluje s mírou redukce subgingiválních patogenů (Quirynen et al. 2002), nejčastěji prostřednictvím antimikrobiálních látek - antibiotik či antiseptik, aplikovaných do periodontálního chobotu. Doba působení účinné látky v periodontálním chobotu musí být dostatečná, aby bylo zaručeno její antibiotické nebo antiseptické působení. V ústech ale dochází k rychlé obměně, a tedy intenzivnímu vymývání těchto látek z místa účinku. Problematické může být i navázání antimikrobiálních látek na sérové proteiny v periodontálním chobotu.

Antimikrobiální látky aplikované jako doplňková terapie po mechanickém hloubkovém čištění, mají příznivý efekt z hlediska hodnocení následujících klinických parametrů: zánět dásně, hloubka chobotu, přilnavost dásně či nezbytnost chirurgického zásahu (Khattari et al. 2017).

Účinný nástroj pro výběr a hodnocení vhodného antiseptika je index biokompatibility (BI), bezrozměrné číslo vyjadřující poměr cytotoxického a biocidního účinku daného antiseptika *in vitro*. Pokud je $BI > 1$, má antiseptická látka za dané koncentrace vyšší biocidní účinek než účinek cytotoxický a hojení rány je tím podpořeno. $BI < 1$ mají látky s relativně vysokou cytotoxicitou v definovaném médiu. Ve srovnávací studii běžných antiseptik (Müller a Kramer 2008) měl nejprůběžnější hodnotu BI oktenidin.

Oktenidin, chlorhexidin a jód-povidon jsou běžně používána lokální antiseptika v zubním lékařství, pomocná léčiva při terapii bakteriálních zánětlivých onemocnění ústní sliznice a dásní. Z lokálně aplikovaných antibiotik v rámci LDDS je často zastoupen tetracyklin či metronidazol.

Oktenidin

Oktenidin je kationický surfaktant, antiseptikum, obsahující 2 pyridinová jádra spojená alifatickým řetězcem. Její nejběžnější formou je sůl dihydrochloridu. Za fyziologického pH je plně ionizován (nese kladný náboj), je stabilní v širokém rozsahu pH (1,6 – 12,2) a vykazuje odolnost vůči působení UV záření. Díky svému kladnému náboji oktenidin interaguje se záporně nabitými strukturami povrchu mikroorganismů (zejména lipidové komponenty bakteriálních buněčných stěn), čímž narušuje funkci jejich plazmatických membrán a způsobuje tak autolýzu těchto buněk. Vyznačuje se tedy vysokou antimikrobiální aktivitou bez porušení buněčného epitelia hojící se rány. Kationický charakter oktenidinu (a rovněž i chlorhexidinu) minimalizuje jeho absorpci kůží či sliznicí.

Oktenidin se brzy prosadil jako antiseptická složka ústních vod. Při srovnávání účinnosti ústních vod (Welk et al. 2016) bylo zjištěno, že ústní vody obsahující oktenidin a chlorhexidin jako antiseptickou látku snižují množství bakterií v ústech podstatně výrazněji než přípravky obsahující esenciální oleje a ve srovnání s placebem.

Oktenidin je registrovaným antiseptikem s kožní a slizniční aplikací, krátkodobě i jako antiseptikum do ran. Kontraindikací je ale aplikace pod tlakem či do tkáně, a také vnik do krevního oběhu. U hlubokých ran je tedy nutné zajistit drenáž. Rezistence mikroorganismů vůči oktenidinu

není známa (Hübner et al. 2010), ačkoliv zvýšené hodnoty MIC pro *S. aureus* naznačují korelaci mezi jeho užitím a nárůstem tolerance (Hardy et al. 2018). Samotný oktenidin není toxický a nezpůsobuje alergické reakce (Kramer et al. 2018).

- 5 Přípravek pro hojení povrchových ran, obsahující vrstvu z fyziologicky přijatelné soli kyseliny hyaluronové a oktenidin dihydrochlorid, je předmětem užitého vzoru CZ 22394 U1. Plošná hmotnost vrstvy z hyaluronanu může být v rozmezí 5 až 20 g/m² a množství oktenidinu v rozmezí 10 až 40 mg/m², což odpovídá koncentraci 0,05 až 0,8 hm. %. Antimikrobiální účinnost byla ověřena při *in vitro* a *in vivo* testech, rovněž byl potvrzen pozitivní vliv přípravku na uzavírání ran u potkanů a miniprasat. Vzhledem k tomu, že se jednalo o nemodifikovaný hyaluronan, který se vlivem exsudátu rozpouští, nelze však očekávat účinek delší než 2 až 3 dny.

- Pokud má být u terapeutického přípravku dosaženo prodlouženého antimikrobiálního účinku, je třeba zajistit postupné uvolňování aktivní látky. Kinetika uvolňování závisí na nosném materiálu, jeho interakcích s aktivní látkou a na okolím prostředí. Obermeier (2015) studoval antimikrobiální účinky chirurgických nití z polyglykolové kyseliny, na které byla nanášena vrstva tvořená mastnou kyselinou a oktenidinem v různých koncentracích. Ukázalo se, že kinetika uvolňování oktenidinu z povrchového nanosu do prostředí fosfátem pufovaného fyziologického roztoku (PBS - phosphate-buffered saline) silně závisí na druhu mastné kyseliny, ve které je oktenidin ukotven. Zatímco v případě oktenidin-laurátu se během 168 hodin uvolnilo 82 až 88 % oktenidinu obsaženého na niti, u oktenidin-palmitátu to bylo pouze 5 až 33 % (v závislosti na výchozím množství oktenidinu na niti). Antimikrobiální účinky nití byly zkoumány vůči bakterii *Staphylococcus aureus*, přičemž naměřená šířka inhibiční zóny byla v rozmezí 1,6 až 1,9 mm a byla stabilní pod dobu 9 dní (následně nit ztratila mechanickou soudržnost v důsledku vlhkého prostředí na agaru).

Povidon-jodid, PVP-I

- Povidon-jodid (komplex jódu a polyvinylpyrrolidonu) v posledních letech nahrazuje dezinfekční přípravky na bázi jodových sloučenin. Ukázalo se, že jodoform nebo jodová tinktura silně dráždí pokožku a jsou to alergen. Při použití povidon-jodidu dochází k postupnému uvolňování jodu z komplexu a dráždění se dá tedy vyhnout (Lachapelle 2014).

- V rámci dentální aplikace, se povidon-jodid ukázal být účinný při dlouhodobém ošetření periodontálních chobotů po hloubkovém čištění zubů. Zlepšení bylo dosaženo díky výraznějšímu potlačení růstu mikroorganismů v periodontálním chobotu (Rams a Slots 1996). Pozitivního účinku (zmenšení hloubky chobotu) bylo dosaženo i po pěti týdnech aplikace povidon-jodidu jako doplňkové terapie po mechanickém čištění (Hoang et al. 2003).

Chlorhexidin

- Chlorhexidin je syntetický bazický biguanid používaný v koncentracích 0,5 - 4 % samostatně, nebo v nižších koncentracích v kombinaci s jinými sloučeninami, například alkoholy. Při vyšších koncentracích (od 2 %) je považován za iritant (Rams a Slots 1996). Chlorhexidin se používá v řadě medicínských aplikací, např. k antiseptickému povrstvení zdravotnických prostředků (Obermeier et al. 2014), jako kožní antiseptikum, nebo jako antiseptikum v zubním lékařství pro prevenci zánětu dásní a parodontitidy, nejběžněji ve formě ústní vody. Pro dentální aplikace jsou na trhu produkty s obsahem chlorhexidinu v rozmezí 0,02 % - 0,3 %, popř. roztoky o vyšší koncentraci určené k naředění. Optimální účinek na redukci zubního plaku a zánětu dásní se jeví koncentrace 0,12 % (Varoni et al. 2012).

- V případě použití chlorhexidinu pro léčbu parodontitidy se většina autorů shoduje na tom, že jednorázová aplikace chlorhexidinu do parodontálního chobotu po mechanickém očištění nepřináší výrazné klinické benefity. Zlepšení stavu periodontálních chobotů bylo dosaženo teprve při opakované aplikaci 2 % roztoku nebo gelu chlorhexidinu po mechanickém čištění po dobu 2-3

měsíců. Další zlepšení představovala aplikace přípravku v podobě filmu na bázi ethylcelulózy s postupným uvolňováním chlorhexidinu, zejména v kombinaci s mechanickým čištěním (Rams a Slots 1996).

5 Tetracyklin

10 Tetracyklin je širokospektrální antibiotikum, které zabraňuje destrukci kolagenu a kosti při parodontóze několika mechanismy. Jednak podporuje regeneraci tkáně zvýšením aktivity fibroblastů, současně snižuje aktivitu kolagenas a má výrazný bakteriostatický účinek. (Golub et al. 1992) (Jain et al. 2008).

15 Při aplikaci gelu obsahujícího hydrochlorid tetracyklin do periodontálního chobotu je možné udržet terapeutickou dávku antibiotika po dobu 3-21 dní. Aplikace 10 % roztoku (100 mg/ml) v objemu 10-15 ml po dobu 5 minut vedlo ke zlepšení ve srovnání s mechanickým čištěním. Toto zlepšení bylo pozorovatelné po 6 měsících od ošetření. Nevýhodou 10% roztoku hydrochlorid tetracyklinu je jeho nízké pH, což může vést k podráždění tkáně nebo ke zvýšení citlivosti zubů (Rams a Slots 1996).

20 Aplikace vláken obsahujících tetracyklin do periodontálního chobotu je zpracována v jiné části textu (vlákna Actisite, Periodontal Plus AB, PerioCol-TC).

Metronidazol

25 Metronidazol (derivát nitroimidazolu) je syntetické antibiotikum interferující se syntézou bakteriální DNA, čímž způsobuje buněčnou smrt (da Rocha et al. 2015). V rámci periodonální léčby je nejčastěji aplikován do paradontálního chobotu ve formě 25 % gelu.

Chloramid hyaluronanu

30 V patentovém spisu CZ308010 je popsán vynález chlorovaného derivátu kyseliny hyaluronové, nazývaného též chloramid hyaluronanu, ve kterém je většina atomů vodíků amidické skupiny -NH-CO- nahrazena za atomy chloru NCI-CO-. Kompozice obsahující chloramid hyaluronanu se vyznačují antimikrobiální, antifungální a antivirovou účinností. Kompozice může být např. ve formě roztoku či gelu, ale také pevného substrátu, a to včetně vláken, tkaniny, pleteniny, spletané textilie nebo netkané textilie. Aplikačně je patentový spis směřován do oblasti krytí ran.

40 Stávající postupy léčby parodontitidy (včetně terapií využívajících LDDS v podobě gelu, pasty, prášku, vlákna, filmu nebo čipu s obsahem antimikrobiální látky) vedou k hojení parodontálního chobotu od shora. Mezi zubem a dásní tak vzniká spojovací epitel, který ale není dostatečně odolný proti recidivě onemocnění. Přestože je parodontitida velmi rozšířeným onemocněním, postihujícím zhruba třetinu populace, a stále probíhá vývoj nových léčebných postupů a terapeutických přípravků, nebylo zatím nalezeno uspokojivé řešení tohoto problému.

45 Podstata vynálezu

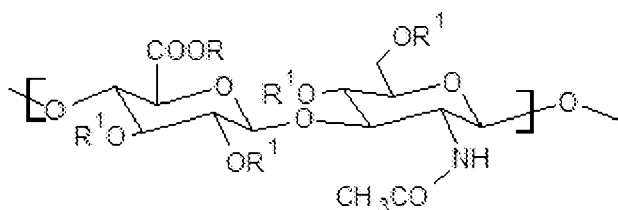
50 Nevýhody a omezení technických řešení uvedených ve stavu techniky řeší vynález biokompatibilního a biodegradabilního dentálního přípravku s regulovatelnou biodegradabilitou, obsahujícího ve vodě rozpustná vlákna z kyseliny hyaluronové (HA) a vlákna z nepolárního derivátu kyseliny hyaluronové, který může obsahovat antimikrobiální látku, s výhodou antiseptikum. Biodegradabilní dentální přípravek podle vynálezu je určen pro použití zejména při léčbě a podpoře léčby onemocnění parodontu, vybraných ze skupiny obsahující gingivitis, parodontitis, nekrotizující ulcerativní gingivitida, s výhodou pro podporu léčby parodontitis, nebo léčbě poranění v oblasti parodontu a sliznice dutiny ústní, vzniklého vnějším působením

fyzikálních sil, chemikálií (např. poleptání kyselinou, louhem), vysokou či nízkou teplotou, nebo poranění vzniklého v souvislosti s lékařským zákrokem.

Ve výhodném provedení slouží dentální přípravek k vyplnění parodontálního chobotu, popř. slizniční rány. V případě parodontálního chobotu aplikace následuje po standardním ošetření, spočívajícím v odstranění zubního kamene z povrchu kořene zubu. Přípravek působí jako mechanická bariéra proti vnikání nečistot, brání rekolonizaci bakteriálními patogeny a vytváří vhodné prostředí pro regeneraci tkáně – spojení zubu a dásně. K dosažení účinku přispívá obsažená antimikrobiální látka, s výhodou antiseptikum, zejm. oktenidin nebo jeho fyziologicky přijatelná sůl jako oktenidin dihydrochlorid. Materiál je vstřebatelný, v těle se rozpadá během několika týdnů.

Hlavní výhodou předloženého vynálezu je, že při léčbě parodontitis vytváří podmínky pro postupné hojení ode dna parodontálního chobotu, a tedy k dorůstání kosti a vytvoření kvalitnějšího spojení mezi zubem a dásní pomocí periodontálních vazů. Toho je docíleno použitím více variant polymerního materiálu na bázi hyaluronanu, které se liší rozpustností ve vodném médiu, respektive v tělních tekutinách, a časem biodegradace (vstřebání).

Technické řešení vynálezu spočívá především v biodegradabilním dentálním přípravku, jehož podstatou je, že obsahuje alespoň jedno ve vodě rozpustné vlákno z kyseliny hyaluronové nebo její fyziologicky přijatelné soli a alespoň jedno vlákno z nepolárního derivátu kyseliny hyaluronové podle obecného vzorce I



(I),

kde R je vodík, fyziologicky přijatelný kationt kovu, benzyl nebo ethyl, R¹ je H nebo -C(=O)C_xH_y, kde x je celé číslo v rozmezí 5 až 17 a y celé číslo v rozmezí 7 až 35 a C_xH_y je lineární nebo rozvětvený, nasycený nebo nenasycený řetězec, přičemž alespoň v jedné opakující se jednotce je alespoň jeden substituent, kterým je -C(=O)C_xH_y, nebo jeden ze substituentů, kterými jsou benzyl, nebo ethyl, s podmínkou, že když R je benzyl nebo ethyl, pak R¹ je vodík, nebo fyziologicky přijatelný kationt kovu a molární hmotnost nepolárního derivátu kyseliny hyaluronové podle obecného vzorce I je v rozmezí 1,0 x 10⁵ až 1,2 x 10⁶ g/mol.

Kyselinou hyaluronovou, resp. hyaluronanem (HA) se rozumí i její fyziologicky přijatelná sůl, vybraná ze skupiny zahrnující fyziologicky přijatelný kationt kovu, tedy iont alkalických kovů nebo iont alkalických zemin, s výhodou Na⁺, K⁺, Ca²⁺, Mg²⁺, výhodněji Na⁺.

Molární hmotnost kyseliny hyaluronové nebo její fyziologicky přijatelné soli obsažené ve vlákne v přípravku podle vynálezu je v rozmezí 1,0 x 10⁵ až 1,2 x 10⁶ g/mol, s výhodou v rozmezí 3,0 x 10⁵ až 5,0 x 10⁵ g/mol. Vlákna vyrobená z HA podle vynálezu jsou rozpustná ve vodě, resp. v tělních tekutinách.

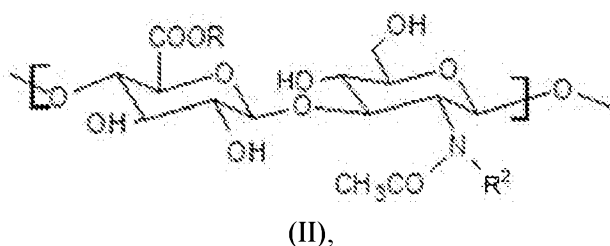
Nepolárním derivátem HA se rozumí modifikovaný hyaluronan charakterizovaný strukturním vzorcem I, jak je uveden výše. Nepolární derivát se vyznačuje přítomností kovalentně navázaných hydrofobních skupin – substituentů na řetězci hyaluronanu. Nepolárním derivátem se rozumí i jeho fyziologicky přijatelná sůl, vybraná ze skupiny zahrnující fyziologicky přijatelný kationt kovu, tedy iont alkalických kovů nebo iont alkalických zemin, s výhodou Na⁺, K⁺, Ca²⁺, Mg²⁺, výhodněji Na⁺. S výhodou je jeho molární hmotnost v rozmezí 2,5 x 10⁵ až 4,5 x 10⁵ g/mol.

Nepolární derivát HA podle obecného vzorce I lze rozdělit podle typu substituentu do dvou skupin. První skupinu tvoří estery, vybrané ze skupiny benzylester hyaluronanu a ethylester hyluronanu. Příprava těchto esterů je popsána v US5622707. Tyto varianty nepolárního derivátu neobsahují acylové substituenty $-C(=O)C_xH_y$. Druhou skupinu, která představuje výhodné provedení vynálezu, tvoří acylované deriváty. Acylovaným derivátem HA se rozumí hyaluronan acylovaný pomocí mastných kyselin na hydroxylových skupinách hyaluronanu, přičemž hyaluronan je modifikován přednostně na primárním alkoholu N-acetyl-glukosaminu a v menší míře na sekundárních alkoholech kyseliny glukuronové. Acylovaná skupina $-C(=O)C_xH_y$, jak je uvedena výše, je vybrána ze skupiny obsahující kapronoyl (hexanoyl), kapryloyl (oktanoyl), kaprinoyl (dekanoyl), lauroyl (dodekanoyl), myristoyl (tetradekanoyl), palmitoyl (hexadekanoyl), stearyl (oktadekanoyl), oleoyl (oktadec-9-enoyl), s výhodou lauroyl (dodekanoyl, $-C(=O)C_{11}H_{23}$) a palmitoyl (hexadekanoyl, $-C(=O)C_{15}H_{31}$). Tato varianta nepolárního derivátu neobsahuje substituenty ethyl a benzyl. Ukázky přípravy acylovaných derivátů jsou uvedeny v patentovém spisu WO2014082611 A1.

Hmotnostní podíl substituentu v nepolárním derivátu kyseliny hyaluronové podle obecného vzorce I, je v rozmezí 5 až 27 hm. %, s výhodou 9 až 20 hm. %. Hodnota 27 hm % odpovídá u benzylesteru HA stupni substituce 100 %. (pozn.: zatímco benzylová, resp. ethylová skupina je navázána na řetězec hyaluronanu kovalentně esterovou vazbou, vodík, resp. kov je přítomen ve formě kationtu).

Přítomnost hydrofobních skupin (ethylu, benzylu nebo acylu) u nepolárního derivátu HA omezuje u vláken vyrobených z tohoto derivátu jejich rozpustnost ve vodě, resp. v tělních tekutinách, a předurčuje rychlost vstřebávání vláken - biodegradaci v místě implantace. Potřebného času degradace dentálního přípravku v organismu je docíleno volbou konkrétního nepolárního derivátu HA, množstvím hydrofobního substituentu na polymerním řetězci HA (hmotnostním podílem vázaného benzylu, ethylu nebo acylu v nepolárním derivátu HA podle obecného vzorce I) a hmotnostním poměrem vláken z hyaluronanu vůči vláknům z nepolárního derivátu HA podle obecného vzorce I obsažených v dentálním přípravku.

Podle výhodného provedení vynálezu obsahuje dentální přípravek alespoň jednu antimikrobiální látku, která je vybrána ze skupiny obsahující antiseptikum, nebo antibiotikum nebo jejich kombinaci, s výhodou vybrané ze skupiny obsahující chlorhexidin, oktenidin, jeho fyziologicky přijatelnou sůl, povidon jodid, polyhexanid, triklosan, chloramin, tetracyklin, metronidazol, chloramidový derivát kyseliny hyaluronové podle obecného vzorce II



kde R je H, fyziologicky přijatelný kation kovu,

R^2 je H nebo Cl,

přičemž jeho molární hmotnost je v rozmezí: $2,0 \times 10^4$ až $6,0 \times 10^5$ g/mol a hmotnostní podíl Cl je v rozmezí 0,4 až 8,1 hm. %.

Podle dalšího výhodného provedení vynálezu je antimikrobiální látka obsažena v alespoň jednom vlákně a/nebo na jejím povrchu. Výhodněji je antimikrobiální látka ve formě nánosu na vlákne obsažena v množství 0,01 až 2,0 hm. %, s výhodou 0,05 až 0,20 hm. % výhodněji 0,07 až

0,15 hm. %. S výhodou je antiseptikem oktenidin dihydrochlorid. Nánosem se rozumí antimikrobiální látka, která je obsažena ve vlákne a/nebo na jeho povrchu.

5 Chloramidový derivát kyseliny hyaluronové podle obecného vzorce II má vodík amidické skupiny -NH-CO- substituovaný atomem chloru podle strukturního vzorce -NCl-CO-. Chloramidovým derivátem podle vynálezu se rozumí i jeho fyziologicky přijatelná sůl, vybraná ze skupiny zahrnující fyziologicky přijatelný kation kovu, tedy iont alkalických kovů nebo iont alkalických zemin, s výhodou Na⁺, K⁺, Ca²⁺, Mg²⁺, výhodněji Na⁺. Chloramidový derivát obecného vzorce II
10 výše může být v dentálním přípravku podle vynálezu obsažen ve formě vlákna.

Podle dalšího výhodného provedení vynálezu, chloramidový derivát kyseliny hyaluronové podle obecného vzorce II je v přípravku obsažen ve formě alespoň jednoho chloramidového vlákna z chloramidového derivátu kyseliny hyaluronové podle obecného vzorce II nebo ve formě směsného chloramidového vlákna obsahujícího chloramidový derivát kyseliny hyaluronové podle obecného
15 vzorce II a kyselinu hyaluronovou nebo chloramidový derivát kyseliny hyaluronové podle obecného vzorce II a nepolární derivát kyseliny hyaluronové podle obecného vzorce I, s výhodou lauroyl hyaluronan nebo palmitoyl hyaluronan.

S výhodou je molární hmotnost chloramidového derivátu kyseliny hyaluronové podle obecného
20 vzorce II v chloramidovém vlákne, obsaženém v přípravku podle vynálezu, v rozsahu $1,0 \times 10^5$ až $6,0 \times 10^5$ g/mol, s výhodou $1,5 \times 10^5$ až $5,5 \times 10^5$ g/mol a ve směsném chloramidovém vlákne, obsaženém v přípravku podle vynálezu, v rozsahu $2,0 \times 10^4$ až $5,0 \times 10^5$ g/mol, s výhodou $3,0 \times 10^5$ až $4,5 \times 10^5$ g/mol.

25 Podle ještě dalšího provedení vynálezu je hmotnostní podíl Cl u chloramidového derivátu kyseliny hyaluronové podle obecného vzorce II v chloramidovém vlákne, obsaženém v přípravku podle vynálezu, v rozsahu 0,4 až 4,7 hm. %, (DS 5 až 55 %), s výhodou 3,4 až 4,7 hm. %, (DS 40 až 55 %) a ve směsném chloramidovém vlákne, obsaženém v přípravku podle vynálezu, v rozsahu 4,2 až 8,1 hm. %, (DS 40 až 100 %), s výhodou 6,6 až 8,1 hm. %, (DS 80 až 100 %),
30 přičemž hmotnostní poměr mezi chloramidovým derivátem kyseliny hyaluronové podle obecného vzorce II a kyselinou hyaluronovou nebo chloramidovým derivátem kyseliny hyaluronové podle obecného vzorce II a nepolárním derivátem kyseliny hyaluronové obecného vzorce I ve směsném chloramidovém vlákne je v rozmezí 10 : 90 až 70 : 30, s výhodou 40 : 60 až 60 : 40.

35 V případě dentálního přípravku podle vynálezu obsahujícího alespoň jedno chloramidové vlákno nebo směsné chloramidové vlákno se za antimikrobiální látku považuje obsažený chloramidový derivát kyseliny hyaluronové podle obecného vzorce II. Jeho hmotnostní podíl v textilní jednotce dentálního přípravku je v rozsahu 5 až 55 hm. %, s výhodou 20 až 30 hm. % (definice textilní jednotky je uvedena níže). Hmotnostní podíl P_{CT} [hm. %] chloramidového derivátu v textilní
40 jednotce dentálního přípravku je dán vztahem

$$P_{CT} = P_{CI} \times P_{CV} / 100,$$

kde P_{CI} [hm. %] je hmotnostní podíl chloramidového derivátu ve vlákne a P_{CV} [hm. %] je
45 hmotnostní podíl chloramidových vláken nebo směsných chloramidových vláken v textilní jednotce.

Podle ještě dalšího výhodného provedení vynálezu je dentální přípravek ve formě alespoň jedné
50 textilní jednotky vybrané ze skupiny obsahující vlákna, tkanou, pletenou, netkanou nebo splétanou textilií, s výhodou pruh textilie, dále nit ve formě svazku vláken, zakrouceného svazku vláken, s výhodou ve formě splétané nitě nebo trubičky.

Textilní jednotkou se rozumí nit, textilie nebo i vlákno v případě, že přípravek podle vynálezu
55 obsahuje více než jednu textilní jednotku. Vlákno může být ve formě tzv. nekonečného vlákna – monofilu nebo multifilu, nebo ve formě staplového vlákna, tzn. krátkého vlákna o délce v rozmezí

1 až 150 mm. Jemnost vláken se pohybuje v rozmezí 3 až 40 tex, s výhodou 6 až 11 tex. Nití se rozumí délkový útvar tvořený nekonečnými nebo staplovými vlákny a je vyrobená textilními procesy, které mohou zahrnovat sdružování, splétání, zakrucování, skaní, pletení, s výhodou splétání. Může se jednat o svazek paralelně orientovaných vláken, zakroucený svazek vláken, pletený řetízek s výhodou pak o splétanou nit. Podle ještě dalšího výhodného provedení vynálezu průměr nitě v suchém stavu je v rozmezí 0,1 až 3 mm, s výhodou 0,3 až 0,8 mm. Textilii se rozumí plošný nebo tubulární útvar obsahující vlákna podle vynálezu; může se jednat o tkanou, netkanou, pletenou či splétanou textili. Ve výhodném provedení vynálezu má textilie v suchém stavu podobu úzkého pruhu tkané, netkané, splétané nebo pletené textilie. Podle ještě dalšího výhodného provedení vynálezu šířka pruhu textilie v suchém stavu je v rozmezí 0,5 až 10 mm.

Výhodou dentálního přípravku podle vynálezu ve formě nitě nebo textilie je možnost kombinace více druhů vláken, tzn. vláken z různých polymerů na bázi HA podle vynálezu (kyselina hyaluronová, nepolární derivát HA podle obecného vzorce I, chloramidový derivát HA podle obecného vzorce II) v rámci jedné textilní jednotky, přičemž hmotnostní podíl jednotlivých druhů vláken v niti nebo textilii může být různý. V případě, že textilní jednotka v rámci sady textilních jednotek je v podobě vlákna, obsahuje kyselinu hyaluronovou, nebo nepolární derivát HA podle obecného vzorce I, nebo chloramidový derivát HA podle obecného vzorce II, nebo kombinaci kyseliny hyaluronové a chloramidového derivátu HA podle obecného vzorce II, nebo kombinaci nepolárního derivátu HA podle obecného vzorce I a chloramidového derivátu HA podle obecného vzorce II).

Dentální přípravek obsahuje jednu nebo více textilních jednotek. Textilní jednotka je forma dentálního přípravku podle vynálezu, obsahující kombinaci alespoň jednoho vlákna z kyseliny hyaluronové a alespoň jednoho vlákna z nepolárního derivátu hyaluronanu podle obecného vzorce I.

V případě, že dentální přípravek podle vynálezu zahrnuje sadu textilních jednotek (tzn. dvě a více textilních jednotek) může některá z textilních jednotek obsahovat vlákno, textili nebo nit z kyseliny hyaluronové, nebo vlákno, textili nebo nit z nepolárního derivátu hyaluronanu podle obecného vzorce I. Textilní jednotkou se tedy rozumí vlákno, nit nebo textilie.

Dentální přípravek podle vynálezu je určen ke vložení do specifické oblasti postižené tkáně. V případě parodontitis jsou textilní jednotky vkládány do parodontálního chobotu, kde působí jako mechanická bariéra a brání jeho rekolonizaci mikrobiálními patogeny. Velikost, resp. délka textilní jednotky a její adjustace je zvolena tak, aby s ní bylo možné snadno manipulovat při ošetřování. Může se jednat např. o návin nitě nebo pruhu textilie na cívce, přičemž délka je několik desítek centimetrů až několik desítek metrů, nebo je textilní jednotka nastříhána na délku několika centimetrů a je uložena ve vhodném obalu. Před aplikací je délka textilní jednotky přizpůsobena rozměrům a charakteru parodontálního chobotu; obvykle se jedná o délku 1 až 20 cm. Textilní jednotka, s výhodou nit nebo pruh textilie, může být buď několikrát ovinuta okolo kořene zubu, nebo je předem nastříhána na kratší úseky cca 1 až 3 cm a vkládána z přední, nebo zadní, případně boční strany zubu tak, aby co nejlépe vyplnila chobot.

V nejjednodušším provedení vynálezu dentální přípravek obsahuje jednu textilní jednotku, kterou je textilie nebo nit, přičemž hmotnostní poměr vláken z kyseliny hyaluronové nebo její fyziologicky přijatelné soli vůči vláknům z nepolárního derivátu kyseliny hyaluronové podle obecného vzorce I, obsažených v textilní jednotce je 5:95 až 95:5, s výhodou 10:90 až 55:45, výhodněji 20:80 až 40:60. S výhodou hmotnostní podíl substituentu na nepolárním derivátu kyseliny hyaluronové obecného vzorce I je v rozmezí 14,0 až 20,0 hm. %, s výhodou 15,5 až 18,0 hm. %. Ve výhodném provedení vynálezu má tato textilní jednotka formu splétané nitě nebo pruhu textilie a dále obsahuje antimikrobiální látku, s výhodou oktenidin dihydrochlorid. Textilní jednotka potřebné délky je postupně vkládána do celé oblasti chobotu ode dna až k hornímu okraji. Vlákna z nepolárního derivátu podle vynálezu nabobtnají, a tím zajistí zejména utěsnění chobotu. Důležitou roli však hrají i vlákna z hyaluronanu, protože jsou rozpustná ve vodném médiu a při

kontaktu s tělními tekutinami se přemění na viskózní roztok, který snadno vyplní zbývající prostor uvnitř chobotu. Viskózní roztok HA se tedy dostane až ke dnu chobotu, kde se vytvoří příhodné podmínky pro hojení, a nastartuje se tak proces hojení ode dna chobotu. Antimikrobiální látka obsažená v dentálním přípravku usmrcuje mikroorganismy v parodontálním chobotu ihned po ošetření a brání rekolonizaci chobotu v dalších dnech až týdnech, případně i snižuje ukládání zubního povlaku v oblasti krčku zubu.

V dalším výhodném provedení vynálezu má dentální přípravek formu sady alespoň dvou textilních jednotek. S výhodou alespoň jedna textilní jednotka obsahuje vlákno, vlákna, textilií nebo nit, s podmínkou, že v přípravku je obsaženo alespoň jedno ve vodě rozpustné vlákno z kyseliny hyaluronové nebo její fyziologicky přijatelné soli a alespoň jedno vlákno z nepolárního derivátu kyseliny hyaluronové podle obecného vzorce I. Výhodné je i odlišné materiálové složení textilních jednotek v sadě. Díky tomu lze dosáhnout odstupňované rychlosti biodegradace, resp. vstřebávání v parodontálním chobotu, a tím ještě více podpořit proces hojení ode dna chobotu oproti případu, kdy dentální přípravek obsahuje pouze jednu textilní jednotku.

Sada jako celek vždy obsahuje jak vlákna z hyaluronanu, tak vlákna z nepolárního derivátu hyaluronanu podle vynálezu. Sada může obsahovat 2 až 5, s výhodou 3 textilní jednotky. Umístění jednotlivých textilních jednotek je patrné z obr. 1 a). Textilní jednotka, která je určena pro vkládání na dno chobotu, se označuje jako spodní a vyznačuje se rychlou biodegradací v organismu; jednotka určená pro střední oblast chobotu se označuje jako střední a vyznačuje se středně rychlou biodegradací v organismu; jednotka určená pro horní oblast chobotu se označuje jako vrchní a vyznačuje se pomalou biodegradací v organismu. Sada může obsahovat pouze spodní a vrchní textilní jednotku, anebo může obsahovat kromě spodní a vrchní textilní jednotky 1 až 3 střední textilní jednotky s odlišným materiálovým složením a rychlostí degradace. Textilní jednotka, která je součástí sady, obsahuje jeden nebo více druhů vláken podle vynálezu. Může v ní být zastoupeno vlákno z hyaluronanu nebo vlákno z nepolárního derivátu hyaluronanu, nebo chloramidové vlákno, nebo směsné chloramidové vlákno nebo jejich kombinace.

Podle výhodného provedení vynálezu má dentální přípravek podobu nitě nebo pruhu textilie a slouží k vyplnění parodontálního chobotu po standardním ošetření, které zahrnuje odstranění zubního kamene z povrchu kořene zubu a odstranění infikovaných tvrdých zubních tkání. Při terapii se s výhodou může použít dentální přípravek ve formě sady textilních jednotek, které se od sebe liší zejména časem degradace. Spodní textilní jednotka, která degraduje nejrychleji, je do parodontálního chobotu vložena jako první a je tak zasunuta až na dno chobotu. Dále jsou textilní jednotky vkládány do parodontálního chobotu podle postupně se prodlužujícího času potřebného pro degradaci. Do střední oblasti chobotu je tedy vložena střední textilní jednotka (příp. jednotky) a do horní oblasti u vstupu do parodontálního chobotu je vložena vrchní textilní jednotka, tedy jednotka s nejdelším časem degradace (viz obr. 1 a). Postupná přeměna dentálního přípravku, resp. vláken, která ho tvoří, na gel, případně na viskózní roztok umožňuje rovnoměrné zaplnění celého parodontálního chobotu a zároveň zajišťuje dostatečnou plasticitu materiálu, která zabraňuje předčasnému uvolnění materiálu tvořícího dentální přípravek z parodontálního chobotu při žvýkání a pohybu zubu v lůžku. Přípravek je sevřen mezi zubem a dásní, působí na něj tedy tlak a on na něj reaguje tím, že průběžně mění svůj tvar a rozměr. Je s výhodou, pokud při konverzi vláken tvořících dentální přípravek na gel dochází k mírné expanzi materiálu. Postupná přeměna vlákna na viskózní roztok (v případě hyaluronanu) nebo na gel (u nepolárního derivátu HA obecného vzorce I) dále umožňuje kontinuální uvolňování dezinfekční, nebo antimikrobiální složky přípravku. Antimikrobiální látka se uvolňuje nejprve z hyaluronanových vláken, která jsou rozpustná ve vodném médiu. Ve výhodném provedení dentálního přípravku podle vynálezu je antimikrobiální látkou antiseptikum oktenidin, který se na hyaluronan neváže, a může se z něj tedy rychle uvolnit, zatímco na hydrofobní skupiny nepolárního derivátu HA podle obecného vzorce I je oktenidin uchycen nekovalentními vazbami. K uvolňování oktenidinu tedy dochází postupně a po delší dobu v řádu dní až týdnů. Kinetika uvolňování závisí na druhu a množství substituentu – ethylu, benzylu nebo acylu. Vlákna z nepolárního derivátu HA podle obecného vzorce I při kontaktu s tělními tekutinami botnají, ale zachovávají si soudržnost. Vrchní textilní jednotka zabraňuje rekolonizaci

parodontálního chobotu mikroorganismy z dutiny ústní a dále zabraňuje prorůstání epitelu přítomného na sliznici dásňového výběžku, což by vedlo k vytvoření tzv. dlouhého těsnícího epitelu, který zabraňuje vzniku nových periodontálních vláken a neumožňuje tak plnohodnotnou regeneraci periodoncia. Naopak rychle degradující spodní textilní jednotka u dna parodontálního chobotu uvolní záhy po své aplikaci prostor, kde bude možná regenerace periodontálních vazů s postupnou apozicí kosti alveolárního výběžku čelistní kosti. Tímto postupem dochází tedy k vytvoření podmínek pro regeneraci periodoncia a možnosti zhojení tzv. ad integrum.

Průběh biodegradace dentálního přípravku a fáze procesu hojení ode dna chobotu jsou schematicky znázorněny na obr. 1 a) – 1 d). Na obr. 1 a) je na levé straně znázorněn parodontální chobot krátce poté, co do něj byl vložen dentální přípravek podle vynálezu v podobě sady obsahující tři textilní jednotky ve formě nitě. Vlákná tvořená nepolárním derivátem HA podle obecného vzorce I jsou zbotnalá a mají charakter kompaktního gelu. Vlákná z hyaluronanu jsou již rozpuštěna tělními tekutinami a vzniklý viskózní roztok vyplňuje zbývající oblasti chobotu, včetně prostoru u jeho dna. Během několika hodin až dnů dochází k rozpadu a vstřebání spodní textilní jednotky a u dna chobotu se vytváří spojení mezi zubem a dásní pomocí periodontálních vazů (viz obr. 1 b). Střední textilní jednotka, která degraduje pomaleji než spodní jednotka, působí v prvních dnech po implantaci jako bariéra, bránící vzniku méně kvalitního spojení zubu a dásně. V této fázi dochází k dorůstání kosti, která je předpokladem regenerace periodontálních vazů. Ty se vytvoří až s určitým časovým odstupem, když je spodní oblast chobotu zhojena (viz obr. 1 c). Vrchní textilní jednotka, degradující nejpomaleji, utěsňuje vstup do chobotu a brání tak vnikání nečistot do parodontálního chobotu a zároveň zajišťuje, že k tvorbě spojení zubu a dásně v horní části chobotu dochází až po regeneraci periodontálních vazů ve spodní a střední části chobotu. Výsledek procesu hojení pomocí dentálního přípravku je znázorněn na obr. 1 d). Kost je dorostlá a v celé oblasti původního chobotu je vytvořeno plnohodnotné spojení kosti a zubu pomocí regenerovaných periodontálních vazů. Popsaný koncept, založený na hojení ode dna chobotu, je zcela nový oproti stavu techniky.

Podle výhodného provedení vynálezu má dentální přípravek podobu sady alespoň dvou textilních jednotek. Pro dosažení potřebného efektu dentálního přípravku v podobě sady je třeba vytvořit textilní jednotky (spodní, střední a vrchní), které se liší rychlostí degradace v organismu. Odlišné rychlosti degradace může být dosaženo několika způsoby, které zahrnují:

a) Volbu polymeru: Textilní jednotka obsahující hyaluronan se velmi rychle rozpouští v tělních tekutinách a degraduje, zatímco degradace textilní jednotky obsahující nepolární derivát HA podle obecného vzorce I je pomalejší.

b) Volbu typu nepolárního derivátu HA: Chemická struktura substituentu (hydrofobní skupiny) ovlivňuje míru botnavosti a rychlosti degradace vlákna a tím i textilní jednotky. Substituent nepolárního derivátu kyseliny hyaluronové obecného vzorce I je vybrán ze skupiny obsahující kapronoyl, kapryloyl, kaprinoyl, lauroyl, myristoyl, palmitoyl, stearoyl, oleoyl, ethyl, benzyl, s výhodou lauroyl a palmitoyl.

c) Hmotnostní podíl substituentu: Množství acylu, benzylu nebo ethylu navázaného na hyaluronan má zásadní vliv na fyzikální vlastnosti vláken. S rostoucím množstvím hydrofobních skupin navázaných na řetězec hyaluronanu klesá botnavost a rychlost degradace vlákna. Textilní jednotka obsahující vlákna z nepolárního derivátu HA podle obecného vzorce I s vyšším hmotnostním podílem substituentu degraduje pomaleji, jednotka obsahující vlákna s nižším hmotnostním podílem substituentu degraduje rychleji.

d) Hmotnostní poměr vláken v textilní jednotce: Čím více vláken z rozpustného hyaluronanu je obsaženo v textilní jednotce, tím bude rychleji degradovat; naopak – čím více vláken z nepolárního derivátu HA podle obecného vzorce I je obsaženo v textilní jednotce, tím bude degradace pomalejší.

Rychlost degradace vláken, resp. nití nebo textilií, souvisí s botnavostí vláken – silně botnající vlákna vykazují vyšší rychlost degradace. Botnavost různých variant nití tvořených 16 vláken je zdokumentována v příkladu 12, na obr. 3a - obr. 3c a na obr. 6. Průměr nití za sucha je podobný pro všechny varianty. Je však vidět, že nitě obsahující vlákna z palmitoylu HA botnají ve slinách méně než nitě obsahující vlákna z lauroylu HA. U nití obsahující vlákna z lauroylu HA lze dále sledovat, že při stejném hmotnostním poměru vláken botnají více nitě, které obsahují vlákna s nižším podílem substituentu, a méně botnají nitě, které obsahují vlákna s vyšším podílem substituentu, protože jsou hydrofobnější. S rostoucím podílem vláken z hyaluronanu průměr smočené nitě klesá; důvodem je to, že se hyaluronan rozpustí a vyplaví se ze struktury nitě. Nit je pak tvořena pouze zbotnalými vlákny z lauroylu, přičemž množství vláken je různé pro jednotlivé varianty s odlišným hmotnostním poměrem, což se projeví v odlišném průměru zbotnalé nitě.

Přehled provedení sad textilních jednotek v dentálním přípravku podle vynálezu:

Podle ještě dalšího provedení vynálezu obsahuje sada textilních jednotek přípravku jako vrchní textilní jednotku vlákno, vlákna, textilií nebo nit obsahující alespoň jedno vlákno z nepolárního derivátu kyseliny hyaluronové podle obecného vzorce I, přičemž hmotnostní podíl substituentu na nepolárním derivátu kyseliny hyaluronové podle obecného vzorce I je v rozmezí 14 až 20 hm. %, s výhodou 15,5 až 18 hm. % a jako spodní textilní jednotku vlákno, vlákna, textilií nebo nit obsahující alespoň jedno vlákno z kyseliny hyaluronové nebo její fyziologicky přijatelné soli (viz tabulka 1).

S výhodou obsahují textilní jednotky antimikrobiální látku, výhodněji oktenidin nebo oktenidin dihydrochlorid.

25

Tabulka 1

Textilní jednotka	Materiálové složení	Hmotnostní podíl substituentu v nepolárním derivátu HA [hm. %]	
		Rozmezí	Výhodné rozmezí
Vrchní	Nepolární derivát HA	14,0 až 20,0	15,5 až 18,0
Spodní	HA	-	-

Podle ještě dalšího provedení vynálezu obsahuje sada textilních jednotek přípravku jako vrchní textilní jednotku vlákno, vlákna, textilií nebo nit obsahující alespoň jedno vlákno z nepolárního derivátu kyseliny hyaluronové podle obecného vzorce I, přičemž hmotnostní podíl substituentu na nepolárním derivátu kyseliny hyaluronové podle obecného vzorce I je v rozmezí 14 až 20 hm. %, s výhodou 15,5 až 18 hm. %, dále jako střední textilní jednotku vlákna, textilií nebo nit obsahující alespoň jedno vlákno z kyseliny hyaluronové nebo její fyziologicky přijatelné soli a alespoň jedno vlákno z nepolárního derivátu kyseliny hyaluronové podle obecného vzorce I, přičemž hmotnostní podíl substituentu na nepolárním derivátu kyseliny hyaluronové podle obecného vzorce I je v rozmezí 14 až 20 hm. %, s výhodou 15,5 až 18 hm. % a jako spodní textilní jednotku vlákno, vlákna, textilií nebo nit obsahující alespoň jedno vlákno z kyseliny hyaluronové nebo její fyziologicky přijatelné soli. S výhodou hmotnostní poměr vláken z kyseliny hyaluronové nebo její fyziologicky přijatelné soli vůči vláknům z nepolárního derivátu kyseliny hyaluronové podle obecného vzorce I obsažených ve střední textilní jednotce je 20 : 80 až 80 : 20, s výhodou 40 : 60 až 60 : 40 (viz tabulka 2). Střední a vrchní textilní jednotka přitom obsahují s výhodou stejný typ nepolárního derivátu HA podle obecného vzorce I, s výhodou lauroyl HA nebo palmitoyl HA, přičemž hmotnostní podíl substituentu v nepolárním derivátu HA je v obou jednotkách stejný. S výhodou obsahují textilní jednotky antimikrobiální látku, výhodněji oktenidin nebo oktenidin dihydrochlorid.

45

Tabulka 2.

Textilní jednotka	Materiálové složení	Hmotnostní podíl substituentu v nepolárním derivátu HA [hm. %]		Hmotnostní poměr HA : nepolární derivát HA	
		Rozmezí	Výhodné rozmezí	Rozmezí	Výhodné rozmezí
Vrchní	Nepolární derivát HA	14,0 až 20,0	15,5 až 18,0	-	-
Střední	HA + nepolární derivát HA	14,0 až 20,0	15,5 až 18,0	20:80 až 80:20	40:60 až 60:40
Spodní	HA	-	-	-	-

Podle ještě dalšího provedení vynálezu obsahuje sada textilních jednotek přípravku jako vrchní textilní jednotku vlákna, textilií nebo nit obsahující alespoň jedno vlákno z kyseliny hyaluronové nebo její fyziologicky přijatelné soli a alespoň jedno vlákno z nepolárního derivátu kyseliny hyaluronové podle obecného vzorce I, přičemž hmotnostní podíl substituentu na nepolárním derivátu kyseliny hyaluronové podle obecného vzorce I je v rozmezí 14 až 20 hm. %, s výhodou 15,5 až 18 hm. % a jako spodní textilní jednotku textilií nebo nit obsahující alespoň jedno vlákno z kyseliny hyaluronové nebo její fyziologicky přijatelné soli a alespoň jedno vlákno z nepolárního derivátu kyseliny hyaluronové podle obecného vzorce I, přičemž hmotnostní podíl substituentu na nepolárním derivátu kyseliny hyaluronové podle obecného vzorce I je v rozmezí 14 až 20 hm. %, s výhodou 15,5 až 18,0 hm. %. S výhodou hmotnostní poměr vláken z kyseliny hyaluronové nebo její fyziologicky přijatelné soli vůči vláknům z nepolárního derivátu kyseliny hyaluronové podle obecného vzorce I obsažených ve vrchní textilní jednotce je 5 : 95 až 60 : 40, s výhodou 20 : 80 až 55 : 45 a hmotnostní poměr vláken z kyseliny hyaluronové nebo její fyziologicky přijatelné soli vůči vláknům z nepolárního derivátu kyseliny hyaluronové podle obecného vzorce I obsažených ve spodní textilní jednotce je 50 : 50 až 95 : 5, s výhodou 60 : 40 až 80 : 20 (viz tabulka 3).

Textilní jednotky obsahují s výhodou stejný typ nepolárního derivátu, s výhodou lauroyl HA nebo palmitoyl HA, přičemž hmotnostní podíl substituentu v nepolárním derivátu HA je v obou jednotkách stejný. Textilní jednotky se vzájemně liší hmotnostním poměrem obsažených vláken. S výhodou obsahují textilní jednotky antimikrobiální látku, výhodněji oktenidin nebo oktenidin dihydrochlorid.

Tabulka 3

Textilní jednotka	Materiálové složení	Hmotnostní podíl substituentu v nepolárním derivátu HA [hm. %]		Hmotnostní poměr HA : nepolární derivát HA	
		Rozmezí	Výhodné rozmezí	Rozmezí	Výhodné rozmezí
Vrchní	HA + nepolární derivát HA	14,0 až 20,0	15,5 až 18,0	5:95 až 60:40	20:80 až 55:45
Spodní	HA + nepolární derivát HA	14,0 až 20,0	15,5 až 18,0	50:50 až 95:5	60:40 až 80:20

25

Podle ještě dalšího provedení vynálezu obsahuje sada textilních jednotek přípravku jako vrchní textilní jednotku vlákna, textilií nebo nit obsahující alespoň jedno vlákno z kyseliny hyaluronové nebo její fyziologicky přijatelné soli a alespoň jedno vlákno z nepolárního derivátu kyseliny

hyaluronové podle obecného vzorce I, přičemž hmotnostní podíl substituentu na nepolárním derivátu kyseliny hyaluronové podle obecného vzorce I je v rozmezí 14,0 až 20 hm. %, s výhodou 15,5 až 18 hm. %, dále jako střední textilní jednotku vlákna, textilií nebo nit obsahující alespoň jedno vlákno z kyseliny hyaluronové nebo její fyziologicky přijatelné soli a alespoň jedno vlákno z nepolárního derivátu kyseliny hyaluronové podle obecného vzorce I, přičemž hmotnostní podíl substituentu na nepolárním derivátu kyseliny hyaluronové podle obecného vzorce I je v rozmezí 14,0 až 20,0 hm. %, s výhodou 15,5 až 18,0 hm. % a jako spodní textilní jednotku vlákna, textilií nebo nit obsahující alespoň jedno vlákno z kyseliny hyaluronové nebo její fyziologicky přijatelné soli a alespoň jedno vlákno z nepolárního derivátu kyseliny hyaluronové podle obecného vzorce I, přičemž hmotnostní podíl substituentu na nepolárním derivátu kyseliny hyaluronové podle obecného vzorce I je v rozmezí 14,0 až 20,0 hm. %, s výhodou 15,5 až 18,0 hm. %. S výhodou hmotnostní poměr vláken z kyseliny hyaluronové nebo její fyziologicky přijatelné soli vůči vláknům z nepolárního derivátu kyseliny hyaluronové podle obecného vzorce I obsažených ve vrchní textilní jednotce je 5 : 95 až 50 : 50, s výhodou 20 : 80 až 40 : 60, dále hmotnostní poměr vláken z kyseliny hyaluronové nebo její fyziologicky přijatelné soli vůči vláknům z nepolárního derivátu kyseliny hyaluronové podle obecného vzorce I obsažených ve střední textilní jednotce je 30 : 70 až 70 : 30, s výhodou 40 : 60 až 60 : 40 a hmotnostní poměr vláken z kyseliny hyaluronové nebo její fyziologicky přijatelné soli vůči vláknům z nepolárního derivátu kyseliny hyaluronové podle obecného vzorce I obsažených ve spodní textilní jednotce je 50 : 50 až 95 : 5, s výhodou 60 : 40 až 80 : 20 (viz tabulka 4).

Textilní jednotky obsahují s výhodou stejný typ nepolárního derivátu, s výhodou lauroyl HA nebo palmitoyl HA, přičemž hmotnostní podíl substituentu v nepolárním derivátu HA je ve všech jednotkách stejný. Textilní jednotky se vzájemně liší hmotnostním poměrem obsažených vláken. S výhodou obsahují textilní jednotky antimikrobiální látku, výhodněji oktenidin nebo oktenidin dihydrochlorid.

Tabulka 4

Textilní jednotka	Materiálové složení	Hmotnostní podíl substituentu v nepolárním derivátu HA [hm. %]		Hmotnostní poměr HA : nepolární derivát HA	
		Rozmezí	Výhodné rozmezí	Rozmezí	Výhodné rozmezí
Vrchní	HA + nepolární derivát HA	14,0 až 20,0	15,5 až 18,0	5:95 až 50:50	20:80 až 40:60
Střední	HA + nepolární derivát HA	14,0 až 20,0	15,5 až 18,0	30:70 až 70:30	40:60 až 60:40
Spodní	HA + nepolární derivát HA	14,0 až 20,0	15,5 až 18,0	50:50 až 95:5	60:40 až 80:20

Podle ještě dalšího provedení vynálezu obsahuje sada textilních jednotek přípravku jako vrchní textilní jednotku vlákna, textilií nebo nit obsahující alespoň jedno vlákno z kyseliny hyaluronové nebo její fyziologicky přijatelné soli a alespoň jedno vlákno z nepolárního derivátu kyseliny hyaluronové podle obecného vzorce I, přičemž hmotnostní podíl substituentu na nepolárním derivátu kyseliny hyaluronové podle obecného vzorce I je v rozmezí 14 až 20 hm. %, s výhodou 15,5 až 18 hm. %, a jako spodní textilní jednotku vlákna, textilií nebo nit obsahující alespoň jedno vlákno z kyseliny hyaluronové nebo její fyziologicky přijatelné soli a alespoň jedno vlákno z nepolárního derivátu kyseliny hyaluronové podle obecného vzorce I, přičemž hmotnostní podíl substituentu na nepolárním derivátu kyseliny hyaluronové podle obecného vzorce I je v rozmezí 5 až 14 hm. %, s výhodou 9 až 12,5 hm. %. S výhodou hmotnostní poměr vláken z kyseliny hyaluronové nebo její fyziologicky přijatelné soli vůči vláknům z nepolárního derivátu kyseliny hyaluronové podle obecného vzorce I obsažených ve vrchní textilní jednotce je 5 : 95 až 60 : 40, s

výhodou 20 : 80 až 55 : 45 a hmotnostní poměr vláken z kyseliny hyaluronové nebo její fyziologicky přijatelné soli vůči vláknům z nepolárního derivátu kyseliny hyaluronové podle obecného vzorce I

obsažených ve spodní textilní jednotce je 20 : 80 až 80 : 20, s výhodou 40 : 60 až 60 : 40 (viz tabulka 5).

Textilní jednotky obsahují s výhodou stejný typ nepolárního derivátu, s výhodou lauroyl HA nebo palmitoyl HA, přičemž hmotnostní podíl substituentu v nepolárním derivátu HA je v každé jednotce jiný. S výhodou obsahují textilní jednotky antimikrobiální látku, výhodněji oktenidin nebo oktenidin dihydrochlorid.

Tabulka 5

Textilní jednotka	Materiálové složení	Hmotnostní podíl substituentu v nepolárním derivátu HA [hm. %]		Hmotnostní poměr HA : nepolární derivát HA	
		Rozmezí	Výhodné rozmezí	Rozmezí	Výhodné rozmezí
Vrchní	HA + nepolární derivát HA	14,0 až 20,0	15,5 až 18,0	5:95 až 60:40	20:80 až 55:45
Spodní	HA + nepolární derivát HA	5,0 až 14,0	9,0 až 12,5	20:80 až 80:20	40:60 až 60:40

Podle ještě dalšího provedení vynálezu obsahuje sada textilních jednotek přípravku jako vrchní textilní jednotku vlákna, textilií nebo nit obsahující alespoň jedno vlákno z kyseliny hyaluronové nebo její fyziologicky přijatelné soli a alespoň jedno vlákno z nepolárního derivátu kyseliny hyaluronové podle obecného vzorce I, přičemž hmotnostní podíl substituentu na nepolárním derivátu kyseliny hyaluronové podle obecného vzorce I je v rozmezí 15,5 až 20 hm. %, s výhodou 15,5 až 18 hm. %, dále jako střední textilní jednotku vlákna, textilií nebo nit obsahující alespoň jedno vlákno z kyseliny hyaluronové nebo její fyziologicky přijatelné soli a alespoň jedno vlákno z nepolárního derivátu kyseliny hyaluronové podle obecného vzorce I, přičemž hmotnostní podíl substituentu na nepolárním derivátu kyseliny hyaluronové podle obecného vzorce I je v rozmezí 12,5 až 15,5 hm. %, s výhodou 13,0 až 15 hm. % a jako spodní textilní jednotku vlákna, textilií nebo nit obsahující alespoň jedno vlákno z kyseliny hyaluronové nebo její fyziologicky přijatelné soli a alespoň jedno vlákno z nepolárního derivátu kyseliny hyaluronové podle obecného vzorce I, přičemž hmotnostní podíl substituentu na nepolárním derivátu kyseliny hyaluronové podle obecného vzorce I je v rozmezí 5 až 12,5 hm. %, s výhodou 9,0 až 12,5 hm. %. S výhodou hmotnostní poměr vláken z kyseliny hyaluronové nebo její fyziologicky přijatelné soli vůči vláknům z nepolárního derivátu kyseliny hyaluronové podle obecného vzorce I obsažených ve vrchní textilní jednotce je 5 : 95 až 60 : 40, s výhodou 20 : 80 až 55 : 45, dále hmotnostní poměr vláken z kyseliny hyaluronové nebo její fyziologicky přijatelné soli vůči vláknům z nepolárního derivátu kyseliny hyaluronové podle obecného vzorce I obsažených ve střední textilní jednotce je 20 : 80 až 80 : 20, s výhodou 40 : 60 až 60 : 40 a hmotnostní poměr vláken z kyseliny hyaluronové nebo její fyziologicky přijatelné soli vůči vláknům z nepolárního derivátu kyseliny hyaluronové podle obecného vzorce I obsažených ve spodní textilní jednotce je 20 : 80 až 80 : 20, s výhodou 40 : 60 až 60 : 40 (viz tabulka 6).

Textilní jednotky obsahují s výhodou stejný typ nepolárního derivátu, s výhodou lauroyl HA nebo palmitoyl HA, přičemž hmotnostní podíl substituentu v nepolárním derivátu HA je v každé jednotce jiný. S výhodou obsahují textilní jednotky antimikrobiální látku, výhodněji oktenidin nebo oktenidin dihydrochlorid v rozmezí 0,07 až 0,15 hm. %.

Tabulka 6

Textilní jednotka	Materiálové složení	Hmotnostní podíl substituentu v nepolárním derivátu HA [hm. %]		Hmotnostní poměr HA : nepolární derivát HA	
		Rozmezí	Výhodné rozmezí	Rozmezí	Výhodné rozmezí
Vrchní	HA + nepolární derivát HA	15,5 až 20,0	15,5 až 18,0	5:95 až 60:40	20:80 až 55:45
Střední	HA + nepolární derivát HA	12,5 až 15,5	13,0 až 15,0	20:80 až 80:20	40:60 až 60:40
Spodní	HA + nepolární derivát HA	5,0 až 12,5	9,0 až 12,5	20:80 až 80:20	40:60 až 60:40

Podle ještě dalšího provedení vynálezu obsahuje sada textilních jednotek přípravku jako vrchní textilní jednotku vlákna, textilií nebo nit obsahující alespoň jedno vlákno z kyseliny hyaluronové nebo její fyziologicky přijatelné soli a alespoň jedno vlákno z nepolárního derivátu kyseliny hyaluronové podle obecného vzorce I, přičemž hmotnostní podíl substituentu na nepolárním derivátu kyseliny hyaluronové podle obecného vzorce I je v rozmezí 14,0 až 20 hm. %, s výhodou 15,5 až 18 hm. %, dále jako střední textilní jednotku vlákna, textilií nebo nit obsahující alespoň jedno vlákno z kyseliny hyaluronové nebo její fyziologicky přijatelné soli a alespoň jedno vlákno z nepolárního derivátu kyseliny hyaluronové podle obecného vzorce I, přičemž hmotnostní podíl substituentu na nepolárním derivátu kyseliny hyaluronové podle obecného vzorce I je v rozmezí 14,0 až 20 hm. %, s výhodou 15,5 až 18 hm. % a jako spodní textilní jednotku vlákna, textilií nebo nit obsahující alespoň jedno vlákno z kyseliny hyaluronové nebo její fyziologicky přijatelné soli a alespoň jedno vlákno z nepolárního derivátu kyseliny hyaluronové podle obecného vzorce I, přičemž množství hmotnostní podíl substituentu na nepolárním derivátu kyseliny hyaluronové podle obecného vzorce I je v rozmezí 5,0 až 14,0 hm. %, s výhodou 9,0 až 12,5 hm. %. S výhodou hmotnostní poměr vláken z kyseliny hyaluronové nebo její fyziologicky přijatelné soli vůči vláknům z nepolárního derivátu kyseliny hyaluronové podle obecného vzorce I obsažených ve vrchní textilní jednotce je 5 : 95 až 50 : 50, s výhodou 20 : 80 až 40 : 60, dále hmotnostní poměr vláken z kyseliny hyaluronové nebo její fyziologicky přijatelné soli vůči vláknům z nepolárního derivátu kyseliny hyaluronové podle obecného vzorce I obsažených ve střední textilní jednotce je 30:70 až 70:30, s výhodou 40:60 až 60:40 a hmotnostní poměr vláken z kyseliny hyaluronové nebo její fyziologicky přijatelné soli vůči vláknům z nepolárního derivátu kyseliny hyaluronové podle obecného vzorce I obsažených ve spodní textilní jednotce je 20:80 až 80:20, s výhodou 40:60 až 60:40 (viz tabulka 7).

Textilní jednotky obsahují s výhodou stejný typ nepolárního derivátu, s výhodou lauroyl HA nebo palmitoyl HA, přičemž ve vrchní a střední jednotce je hmotnostní podíl substituentu v nepolárním derivátu HA stejný, ve spodní jednotce je hmotnostní podíl substituentu v nepolárním derivátu HA nižší. Vrchní a střední jednotka se vzájemně liší hmotnostním poměrem vláken z hyaluronanu a z nepolárního derivátu hyaluronanu. S výhodou obsahují textilní jednotky antimikrobiální látku, výhodněji oktenidin nebo oktenidin dihydrochlorid.

Tabulka 7

Textilní jednotka	Materiálové složení	Hmotnostní podíl substituentu v nepolárním derivátu HA [hm. %]		Hmotnostní poměr HA : nepolární derivát HA	
		Rozmezí	Výhodné rozmezí	Rozmezí	Výhodné rozmezí
Vrchní	HA + nepolární derivát HA	14,0 až 20,0	15,5 až 18,0	5:95 až 50:50	20:80 až 40:60
Střední	HA + nepolární derivát HA	14,0 až 20,0	15,5 až 18,0	30:70 až 70:30	40:60 až 60:40
Spodní	HA + nepolární derivát HA	5,0 až 14,0	9,0 až 12,5	20:80 až 80:20	40:60 až 60:40

Podle ještě dalšího provedení vynálezu obsahuje sada textilních jednotek přípravku jako vrchní textilní jednotku vlákna, textilií nebo nit obsahující alespoň jedno chloramidové vlákno z chloramidového derivátu kyseliny hyaluronové podle obecného vzorce II a alespoň jedno vlákno z nepolárního derivátu kyseliny hyaluronové podle obecného vzorce I, přičemž hmotnostní podíl Cl na chloramidovém derivátu kyseliny hyaluronové podle obecného vzorce II je v rozmezí 0,4 až 4,7 hm. %, s výhodou 3,4 až 4,7 hm. % a hmotnostní podíl substituentu na nepolárním derivátu kyseliny hyaluronové podle obecného vzorce I je v rozmezí 15,5 až 20 hm. %, s výhodou 15,5 až 18 hm. %, dále jako střední textilní jednotku vlákna, textilií nebo nit obsahující alespoň jedno chloramidové vlákno z chloramidového derivátu kyseliny hyaluronové obecného vzorce II a alespoň jedno vlákno z nepolárního derivátu kyseliny hyaluronové podle obecného vzorce I, přičemž hmotnostní podíl Cl na chloramidovém derivátu kyseliny hyaluronové podle obecného vzorce II je v rozmezí 0,4 až 4,7 hm. %, s výhodou 3,4 až 4,7 hm. % a hmotnostní podíl substituentu na nepolárním derivátu kyseliny hyaluronové podle obecného vzorce I je v rozmezí 12,5 až 15,5 hm. %, s výhodou 13,0 až 15,5 hm. % a jako spodní textilní jednotku vlákna, textilií nebo nit obsahující alespoň jedno chloramidové vlákno z chloramidového derivátu kyseliny hyaluronové podle obecného vzorce II a alespoň jedno vlákno z kyseliny hyaluronové nebo její fyziologicky přijatelné soli, přičemž hmotnostní podíl Cl na chloramidovém derivátu kyseliny hyaluronové obecného vzorce II je v rozmezí 0,4 až 4,7 hm. %, s výhodou 3,4 až 4,7 hm. % (viz tabulka 8).

Vrchní a střední textilní jednotka obsahuje s výhodou vlákna ze stejného typu nepolárního derivátu hyaluronanu podle vynálezu, s výhodou lauroylu HA nebo palmitoylu HA, přičemž hmotnostní podíl substituentu v nepolárním derivátu HA je v každé jednotce jiný, a chloramidová vlákna podle vynálezu. Spodní textilní jednotka obsahuje vlákna z hyaluronanu a chloramidová vlákna podle vynálezu.

Tabulka 8

Textilní jednotka	Materiálové složení	Hmotnostní podíl substituentu v nepolárním derivátu HA [hm. %]		Hmotnostní podíl chloramidových vláken v textilní jednotce [hm. %]	
		Rozmezí	Výhodné rozmezí	Rozmezí	Výhodné rozmezí
Vrchní	nepolární derivát HA + chloramid HA	15,5 až 20,0	15,5 až 18,0	5 až 60	20 až 55
Střední	nepolární derivát HA + chloramid HA	12,5 až 15,5	13,0 až 15,0	20 až 80	40 až 60
Spodní	HA + chloramid HA	-	-	20 až 80	40 až 60

Podle dalšího výhodného provedení vynálezu sada přípravku obsahuje jako vrchní textilní jednotku vlákna, textilií nebo nit obsahující alespoň jedno směsné chloramidové vlákno tvořené chloramidovým derivátem kyseliny hyaluronové podle obecného vzorce II a nepolárním derivátem kyseliny hyaluronové podle obecného vzorce I a alespoň jedno vlákno z nepolárního derivátu kyseliny hyaluronové podle obecného vzorce I, přičemž hmotnostní podíl Cl na chloramidovém derivátu kyseliny hyaluronové podle obecného vzorce II je v rozmezí 4,2 až 8,1 hm. %, s výhodou 6,6 až 8,1 hm. % a hmotnostní podíl substituentu na nepolárním derivátu kyseliny hyaluronové podle obecného vzorce I je v rozmezí 12,5 až 20 hm. %, s výhodou 15,5 až 18 hm. %, dále jako střední textilní jednotku vlákna, textilií nebo nit obsahující alespoň jedno směsné chloramidové vlákno tvořené chloramidovým derivátem kyseliny hyaluronové podle obecného vzorce II a nepolárním derivátem kyseliny hyaluronové podle obecného vzorce I a alespoň jedno vlákno z nepolárního derivátu kyseliny hyaluronové podle obecného vzorce I, přičemž hmotnostní podíl Cl na chloramidovém derivátu kyseliny hyaluronové podle obecného vzorce II je v rozmezí 4,2 až 8,1 hm. %, s výhodou 6,6 až 8,1 hm. % a hmotnostní podíl substituentu na nepolárním derivátu kyseliny hyaluronové podle obecného vzorce I je v rozmezí 12,5 až 20 hm. %, s výhodou 13,0 až 15,0 hm. % a jako spodní textilní jednotku vlákna, textilií nebo nit obsahující alespoň jedno směsné chloramidové vlákno tvořené chloramidovým derivátem kyseliny hyaluronové podle obecného vzorce II a nepolárním derivátem kyseliny hyaluronové podle obecného vzorce I a alespoň jedno vlákno z kyseliny hyaluronové nebo její fyziologicky přijatelné soli, přičemž hmotnostní podíl Cl na chloramidovém derivátu kyseliny hyaluronové podle obecného vzorce II je v rozmezí 4,2 až 8,1 hm. %, s výhodou 6,6 až 8,1 hm. % a hmotnostní podíl substituentu na nepolárním derivátu kyseliny hyaluronové podle obecného vzorce I je v rozmezí 12,5 až 20 hm. %, s výhodou 13,0 až 15,0 hm. % (viz tabulka 9).

Vrchní a střední textilní jednotka obsahuje s výhodou vlákna ze stejného typu nepolárního derivátu hyaluronanu podle vynálezu, s výhodou lauroylu HA nebo palmitoylu HA, a směsná chloramidová vlákna tvořená chloramidovým derivátem HA a nepolárním derivátem HA, s výhodou lauroylem HA nebo palmitoylem HA. Spodní textilní jednotka obsahuje vlákna z hyaluronanu a směsná chloramidová vlákna, tvořená chloramidovým derivátem HA a nepolárním derivátem HA, s výhodou lauroylem HA nebo palmitoylem HA.

Tabulka 9

Textilní jednotka	Materiálové složení	Hmotnostní podíl substituentu v nepolárním derivátu HA [hm. %]		Hmotnostní podíl směsných chloramidových vláken v textilní jednotce [hm. %]	
		Rozmezí	Výhodné rozmezí	Rozmezí	Výhodné rozmezí
Vrchní	nepolární derivát HA + chloramid HA	12,5 až 20	15,5 až 18,0	5 až 60	20 až 55
Střední	nepolární derivát HA + chloramid HA	12,5 až 20	13,0 až 15,0	20 až 80	40 až 60
Spodní	HA + chloramid HA + nepolární derivát HA	12,5 až 20	13,0 až 15,0	20 až 80	40 až 60

- Podle dalšího výhodného provedení vynálezu sada přípravku obsahuje jako vrchní textilní jednotku vlákna, textilií nebo nit obsahující alespoň jedno směsné chloramidové vlákno tvořené chloramidovým derivátem kyseliny hyaluronové podle obecného vzorce II a kyselinou hyaluronovou nebo její fyziologicky přijatelnou soli a alespoň jedno vlákno z nepolárního derivátu kyseliny hyaluronové podle obecného vzorce I, přičemž hmotnostní podíl Cl na chloramidovém derivátu kyseliny hyaluronové podle obecného vzorce II je v rozmezí 4,2 až 8,1 hm. %, s výhodou 6,6 až 8,1 hm. % a hmotnostní podíl substituentu na nepolárním derivátu kyseliny hyaluronové podle obecného vzorce I je v rozmezí 15,5 až 20 hm. %, s výhodou 15,5 až 18 hm. %, dále jako střední textilní jednotku vlákna, textilií nebo nit obsahující alespoň jedno směsné chloramidové vlákno tvořené chloramidovým derivátem kyseliny hyaluronové podle obecného vzorce II a kyselinou hyaluronovou nebo její fyziologicky přijatelnou soli a alespoň jedno vlákno z nepolárního derivátu kyseliny hyaluronové podle obecného vzorce I, přičemž hmotnostní podíl Cl na chloramidovém derivátu kyseliny hyaluronové podle obecného vzorce II je v rozmezí 4,2 až 8,1 hm. %, s výhodou 6,6 až 8,1 hm. % a hmotnostní podíl substituentu na nepolárním derivátu kyseliny hyaluronové podle obecného vzorce I je v rozmezí 12,5 až 15,5 hm. %, s výhodou 13,0 až 15,0 hm. % a jako spodní textilní jednotku vlákna, textilií nebo nit obsahující alespoň jedno směsné chloramidové vlákno tvořené chloramidovým derivátem kyseliny hyaluronové podle obecného vzorce II a kyselinou hyaluronovou nebo její fyziologicky přijatelnou soli a alespoň jedno vlákno z kyseliny hyaluronové nebo její fyziologicky přijatelné soli, přičemž hmotnostní podíl Cl na chloramidovém derivátu kyseliny hyaluronové podle obecného vzorce II je v rozmezí 4,2 až 8,1 hm. %, s výhodou 6,6 až 8,1 hm. % (viz tabulka 10).
- Vrchní a střední textilní jednotka obsahuje s výhodou vlákna ze stejného typu nepolárního derivátu podle vynálezu, s výhodou lauroylu HA nebo palmitoylu HA, přičemž hmotnostní podíl substituentu v nepolárním derivátu HA je v každé jednotce jiný, a směsná chloramidová vlákna, tvořená chloramidovým derivátem HA a kyselinou hyaluronovou. Spodní textilní jednotka obsahuje vlákna z hyaluronanu a směsná chloramidová vlákna, tvořená chloramidovým derivátem HA a kyselinou hyaluronovou.

Tabulka 10

Textilní jednotka	Materiálové složení	Hmotnostní podíl substituentu v nepolárním derivátu HA [hm. %]		Hmotnostní podíl směsných chloramidových vláken v textilní jednotce [hm. %]	
		Rozmezí	Výhodné rozmezí	Rozmezí	Výhodné rozmezí
Vrchní	nepolární derivát HA + chloramid HA+ HA	15,5 až 20,0	15,5 až 18,0	5 až 60	20 až 55
Střední	nepolární derivát HA + chloramid HA + HA	12,5 až 15,5	13,0 až 15,0	20 až 80	40 až 60
Spodní	HA + chloramid HA	-	-	20 až 80	40 až 60

Podle dalšího výhodného provedení vynálezu hmotnostní podíl chloramidových vláken nebo směsných chloramidových vláken obsažených ve vrchní textilní jednotce je 5 až 60 hm. % vzhledem ke hmotnosti vrchní textilní jednotky, s výhodou 20 až 55 hm. %, dále hmotnostní podíl chloramidových vláken nebo směsných chloramidových vláken obsažených ve střední textilní jednotce je 20 až 80 hm. % vzhledem ke hmotnosti střední textilní jednotky, s výhodou 40 až 60 hm. %, dále hmotnostní podíl chloramidových vláken nebo směsných chloramidových vláken obsažených ve spodní textilní jednotce je 20 až 80 hm. % vzhledem ke hmotnosti spodní textilní jednotky, s výhodou 40 až 60 hm. %, jak je zřejmé z Tabulek č. 8, 9 a 10.

Pro vytvoření dentálního přípravku jsou potřeba následující technologické kroky: Prvním je tvorba vlákna, která probíhá zvlákněním polymerního roztoku metodou známou ze stavu techniky (WO2012089179, WO2014082610 A1, WO2014082611 A1). Postup tvorby vlákna z hyaluronanu nebo z nepolárního derivátu HA podle obecného vzorce I začíná navážením potřebného množství polymeru a jeho rozmícháním a rozpuštěním ve vhodném rozpouštědle (voda, směs voda – alkohol). Vytvořený polymerní roztok je odplyněn, a pak extrudován pomocí zvláknovací trysky do koagulační lázně, obsahující směs organické kyseliny a alkoholu, kde dochází k přeměně viskózního roztoku na gelovité vlákno, které je kontinuálně odtahováno a navíjeno na cívku. Zbytky rozpouštědla a koagulační lázně jsou pak z vlákna odstraněny během vypírání (např. v alkoholu). V případě nepolárního derivátu HA následuje promytí v acetonu. Na závěr je vlákno usušeno. Potřebných fyzikálně-chemických a biologických vlastností je dosaženo volbou derivátu, koncentrací zvláknovacího roztoku, tvarem trysky, složením koagulační lázně, rychlostí dávkování, rychlostí navíjení, dlouhým poměrem a podmínkami vypírání a sušení. Podobným způsobem se připravují i chloramidová vlákna. Směsná chloramidová vlákna vznikají zvlákněním roztoku obsahujícího dvě polymerní složky – chloramidový derivát HA podle obecného vzorce II a kyselinu hyaluronovou nebo chloramidový derivát HA a nepolární derivát HA podle obecného vzorce I. Vzniklé vlákno může být použito buď přímo jako textilní jednotka, která je součástí sady dentálního přípravku podle vynálezu, nebo slouží jako meziprodukt pro tvorbu nitě nebo textilie. V tomto případě následuje mechanické zpracování vláken konvenčními technikami, zahrnujícími sduřování vláken, zakrucování, tkání, pletení, výrobu netkané textilie, s výhodou splétání. Během tohoto zpracování je vytvořena textilní jednotka, s výhodou splétaná nit nebo pruh textilie, která se může skládat z jednoho druhu vláken nebo ze směsi více druhů vláken na bázi hyaluronanu podle vynálezu. Potřebného průměru nitě lze jednoduše dosáhnout volbou jemnosti vláken a jejich počtu. Potřebné šíře pruhu textilie lze rovněž jednoduše dosáhnout – např. u tkanin a osnovních pletenin počtem osnovních nití, netkanou textilií lze nařezat na pruhy potřebné šíře. Antimikrobiální látka, s výhodou antiseptikum, je na vlákno, nit nebo textilií nanášena v závěrečné fázi zpracování (výjimkou je chloramidový derivát kyseliny hyaluronové obecného vzorce II, ze kterého je tvořeno chloramidové vlákno nebo který je obsažen ve směsném chloramidovém vlákně). Pro nanášení antimikrobiální látky lze využít některou z konvenčních metod a technologických zařízení používaných v textilním zušlechťování, jako je postřik (sprej),

impregnace brodicím válcem, s výhodou klocování na fuláru nebo nános tryskou apod. Tyto postupy lze realizovat v kontinuálním módu roll-to-roll, kdy při převíjení je na vlákno, nit nebo textilií nanesen roztok antimikrobiální látky, v sušicí zóně je odpařeno rozpouštědlo a hotová textilie je navinuta na zbožíový válec nebo cívku. Klocování na fuláru je realizováno tak, že vlákno, nit nebo textilie je smočena v roztoku antimikrobiální látky a přebytečný roztok je odměčknut mezi ždímacími válci fuláru, následuje sušení a navíjení. Nanosené množství antimikrobiální látky na vlákne, niti nebo textilií lze v tomto případě regulovat zejména volbou koncentrace roztoku, přitlakem ždímacích válců a rychlostí převíjení. Pro nános antimikrobiální látky na vlákno nebo nit lze s výhodou použít jehlovou trysku. V tomto případě je roztok antimikrobiální látky dávkován pomocí pístové injekční stříkačky a lineárního dávkovače do vertikálně orientované jehlové trysky, jejíž ústí směřuje dolů. Vlákno nebo nit je vedena tak, že se dotýká boku jehlové trysky zhruba 1 až 3 mm nad jejím ústím. Roztok vzlíná po povrchu trysky a při převíjení je vláknem nebo niti kontinuálně stírán a absorbován. Následuje sušení a navíjení. Nanosené množství antimikrobiální látky na vlákne nebo niti lze regulovat zejména volbou koncentrace roztoku, dávkováním a rychlostí převíjení. Během procesu nánosování dochází díky porozitě vláken k penetraci roztoku dovnitř vlákna, takže po odpaření rozpouštědla zůstává antimikrobiální látka obsažena nejen na povrchu, ale i uvnitř vlákna. S výhodou se pro nános používá roztok oktenidin dihydrochloridu v alkoholu, s výhodou v ethanolu, o koncentraci 1 až 8 mg/ml. Závěrečnou operací tvorby dentálního přípravku je obvykle terminální sterilizace, např. gama zářením nebo ethylenoxidem.

Dentální přípravek podle vynálezu je unikátní v tom, že jeho nosná složka je založena pouze na jednom typu chemické látky (kyselině hyaluronové), a přitom jsou jeho vlastnosti účelně přizpůsobeny tomu, aby vyplnil parodontální chobot a vytvořil vhodné prostředí pro hojení. Tím se výrazně odlišuje od periodontální gelové kompozice dle WO 2018158764, která obsahuje termosenzitivní kopolymer (poloxamer), nezbytný pro přeměnu roztoku HA na gel. Přítomnost poloxameru coby nedegradabilní složky gelové kompozice představuje nevýhodu oproti plně degradabilnímu přípravku podle stávajícího vynálezu. Dalším rozdílem je, že autoři uvedené přihlášky postupují ze stavu kapalného o nízké viskozitě do stavu gelovitého přípravku, viskozita přípravku se zvyšuje. Podle stávajícího vynálezu, založeného na použití vláknenného materiálu, se postupuje ze stavu pevného do stavu gelovitého přípravku. Díky tomu se s přípravkem snadno manipuluje během implantace a po vložení do parodontálního chobotu přípravek dobře přilne k vlhké tkáni a zůstane zde, aniž by byl vytlačen (viz příklad 19). Jak již bylo uvedeno, klíčovým znakem, kterým se obě řešení liší je biodegradabilita. V případě WO 2018158764 není gelová kompozice plně vstřebatelná, zatímco přípravek podle stávajícího vynálezu tvořený vlákny, postupně přecházejícími na gel, se vstřebává a toto vstřebávání je řízené v závislosti na druhu nepolárního derivátu HA podle obecného vzorce I a hmotnostním podílu substituentu (viz příklad 17). Při *in vivo* testování dentálního přípravku podle vynálezu bylo histologicky prokázáno, že materiál vydržel v dásni králíka po dobu 2 týdnů, zatímco při kontrole ve 4 týdnech byl již plně resorbován a v místě aplikace byla pouze reparativní tkáň. Po 6 týdnech již bylo místo aplikace plně zhojeno ad integrum a okolí místa implantace neneslo žádné známky zánětlivé reakce (viz příklad 18). Dále, na rozdíl od přípravku dle WO18158764, není třeba mít v přípravku při aplikaci do chobotu přítomno žádné organické rozpouštědlo pro rozpouštění antimikrobiální látky. Rozpouštědlo se používá jen ve fázi výroby při nanášení antimikrobiální látky, např. oktenidinu, a je odstraněno během sušení a sterilizace na bezpečnou hodnotu menší než 0,5 hm. %. Pro nános antimikrobiální látky jsou vhodná těkavá rozpouštědla, např. alkoholy, s výhodou izopropylalkohol nebo ethanol, která lze po impregnaci vlákna, nítě nebo textilie snadno odpařit. S využitím metody inhibičních zón byla prokázána antimikrobiální účinnost dentálního přípravku s obsahem oktenidin dihydrochloridu podle vynálezu vůči kmeni *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (viz příklad 15). Na druhou stranu nebyla při *in vivo* testu na králičím modelu zastižena žádná negativní reakce na přítomnost testovaného preparátu, popř. použitého antiseptika, a to ani při nejvyšším použitím hmotnostním podílu oktenidinu 0,38 hm. % v textilní jednotce - niti (viz příklad 16). Dentální přípravek podle vynálezu v provedení, kdy obsahuje antimikrobiální látku, lze zařadit mezi LDDS, které byly popsány ve stavu techniky. Díky lokální aplikaci přípravku nedochází k jeho kontaktu s vnitřním prostředím, účinná látka nedegraduje při

prvním průchodu játry, lokálně lze dosáhnout vysoké terapeutické dávky, v místě aplikace je látka účinná po dlouhou dobu a aplikace je přitom neinvazivní, bezbolestná a snadná.

Ze stavu techniky je zřejmé, že odborníci se dlouhou dobu snažili vytvořit přípravek vláknenného charakteru s obsahem antimikrobiální látky určený k vyplnění parodontálního chobotu. Použití nedegradabilního ethylenvinylacetátového kopolymery dle US 4,892,736 a US 4,764,377 se ukázalo jako nevhodné a lze předpokládat, že ani kombinace ethylenvinylacetátu s biodegradabilním materiálem dle WO 2010068940 A2 nevyřeší problém s rezidui nedegradabilního polymeru. Kompozitní materiál na bázi kolagenu, kopolymery kyseliny polymléčné a polyglykolové, případně oxycelulózy dle US5447940 A je sice absorbovatelný, ale skládá se z materiálů, které nejsou tělu vlastní a neumožňuje vytvořit podmínky pro hojení ode dna chobotu.

Přestože jsou již řadu let známa vlákna na bázi esterů hyaluronanu dle US5622707, která byla v podobě kompozitní membrány otestována při sérii experimentů zahrnujících i chirurgický výkon na periodonciu, odborníci nevyužili možnost jejich aplikace pro léčbu parodontitidy. Ve stavu techniky lze zaznamenat příklon k odlišné aplikaci nosičových vláknenných systémů, které byly původně určeny k vyplnění parodontálního chobotu, a to k dezinfekci kořenového systému, nebo kořenového kanálku zubu (WO 00/59469, WO 2010068940 A2), což svědčí o tom, že se vývoj vláknenných materiálů pro parodontitidu dostal do slepé uličky. Dentální přípravek podle vynálezu však ukazuje, že vlákna na bázi HA a jeho derivátů jsou vhodným materiálem pro léčbu parodontitidy. V porovnání s materiály pro řízenou tkáňovou regeneraci nevyžaduje dentální přípravek podle vynálezu chirurgický zásah – pouze se vkládá do parodontálního chobotu. V porovnání s jinými materiály určenými pro vyplnění parodontálního chobotu má výhodu v tom, že textilní jednotka v podobě vlákna, nitě nebo textilie na bázi hyaluronanu plní jak funkci mechanickou (výztužnou a těsnicí), tak funkci nosiče aktivní látky, přičemž všechna vlákna obsažená v dentálním přípravku podle vynálezu jsou nejen biokompatibilní, ale i tělu vlastní, jsou plně biodegradabilní, a navíc přítomnost kyseliny hyaluronové vytváří vhodné podmínky pro hojení.

Vynálezecký krok v tomto případě zahrnoval vytvoření dentálního přípravku podle vynálezu, který zahrnuje kombinaci alespoň jednoho vlákna z kyseliny hyaluronové a alespoň jednoho vlákna z nepolárního derivátu HA podle obecného vzorce I podle vynálezu a umožňuje koncepci hojení ode dna chobotu, dále systematický výběr vhodných derivátů z hlediska jejich biodegradovatelnosti, jejich zvláknění, vytvoření textilní jednotky se strukturou a geometrií vhodnou pro vložení do chobotu, vývoj technologie inkorporace antimikrobiální látky a ověřování v podmínkách *in vitro* a *in vivo* na zvířecím modelu.

Pokud je antimikrobiální látka, konkrétně oktenidin, nanášen na nitě nebo textilie tvořené pouze jedním druhem vláken, tj. buď vlákny z hyaluronanu, nebo vlákny z nepolárního derivátu hyaluronanu podle obecného vzorce I, pak při použití shodných procesních parametrů je obsah oktenidinu v obou případech srovnatelný (viz příklad 13). Překvapivým zjištěním proto byla skutečnost, že distribuce oktenidinu naneseného na nit tvořenou směsí vláken z hyaluronanu a vláken z nepolárního derivátu hyaluronanu je výrazně asymetrická - obsah oktenidinu na vláknech z nepolárního derivátu HA je výrazně vyšší než na vláknech z HA (viz příklad 14). Překvapivé na této skutečnosti je to, že k asymetrické distribuci oktenidinu mezi oba typy vláken dochází během velmi krátkého časového úseku během kontinuálního nánosu, kdy čas mezi smočením nitě nebo textilie roztokem oktenidinu a odpařením rozpouštědla čítá pouze několik sekund. Pokud je hmotnostní poměr vláken z kyseliny hyaluronové vůči vláknům z nepolárního derivátu HA v textilní jednotce (niti nebo textilií) cca 50 : 50, pak z celkového množství obsaženého oktenidinu je zhruba 25 hm. % oktenidinu přítomno ve vláknech z kyseliny hyaluronové, zatímco 75 hm. % ve vláknech z nepolárního derivátu HA. Tento efekt je výhodný pro dosažení dlouhodobějšího antimikrobiálního účinku přípravku, neboť oktenidin uvolněný z rozpouštěných hyaluronanových vláken zajišťuje usmrcení patogenních mikroorganismů v počáteční fázi po implantaci přípravku do parodontálního chobotu, zatímco větší část oktenidinu, ukotvená ve zbotnalých vláknech

z nepolárního derivátu hyluronanu, se postupně uvolňuje až během biodegradace polymeru. Řízené uvolňování antimikrobiální látky lze dále ovlivnit hmotnostním poměrem vláken v textilní jednotce: Pokud je hmotnostní poměr vláken z kyseliny hyaluronové vůči vláknům z nepolárního derivátu HA cca 25 : 75, pak z celkového množství obsaženého oktenidinu je ve vláknech z hyaluronanu přítomno pouze okolo 7 hm. %, zatímco ve vláknech z nepolárního derivátu okolo 93 hm. % z celkového množství oktenidinu v textilní jednotce. Při opačném hmotnostním poměru vláken, tzn. 75 : 15, je ve vláknech z kyseliny hyaluronové i ve vláknech z nepolárního derivátu HA přítomno okolo 50 hm. % z celkového množství oktenidinu v textilní jednotce. Při vyšším podílu vláken z kyseliny hyaluronové je podpořeno antimikrobiální působení dentálního přípravku v počáteční fázi po implantaci, zatímco snižováním jejich podílu ve prospěch vláken z nepolárního derivátu HA je podpořeno antimikrobiální působení v delším čase.

Definice a zkratky

Kyselina hyaluronová, hyaluronan, HA: polymer skládající se z opakujících se disacharidových jednotek tvořených D-glukuronovou kyselinou a N-acetylglukosaminem. Kyselinou hyaluronovou, resp. hyaluronanem (HA) se rozumí i její fyziologicky přijatelná sůl, vybraná ze skupiny ze skupiny zahrnující fyziologicky přijatelný kationt kovu, tedy iont alkalických kovů nebo iont alkalických zemin, s výhodou Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , výhodněji Na^+ .

Nepolární derivát HA: modifikovaný hyaluronan podle obecného vzorce I obsahující substituent v podobě acylu, ethylu nebo benzylu. Nepolárním derivátem se rozumí i jeho fyziologicky přijatelná sůl, vybraná ze skupiny ze skupiny zahrnující fyziologicky přijatelný kationt kovu, tedy iont alkalických kovů nebo iont alkalických zemin, s výhodou Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , výhodněji Na^+ .

Chloramidový derivát HA, chloramid hyaluronanu: derivát hyaluronanu podle obecného vzorce II, který má vodík amidické skupiny $-\text{NH}-\text{CO}-$ substituovaný atomem chloru podle strukturního vzorce $-\text{NCl}-\text{CO}-$. Chloramidovým derivátem podle vynálezu se rozumí i jeho fyziologicky přijatelná sůl, vybraná ze skupiny zahrnující fyziologicky přijatelný kationt kovu, tedy iont alkalických kovů nebo iont alkalických zemin, s výhodou Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , výhodněji Na^+ .

Fyziologicky přijatelný kationt kovu: iont alkalických kovů nebo iont alkalických zemin, s výhodou Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , výhodněji Na^+ .

Monofil: jednotlivé nekonečné vlákno, samostatně extrudované pomocí zvlákňovací trysky s jedním otvorem

Multifil: nekonečné vlákno tvořené svazkem fibril stejného složení, současně extrudovaných pomocí zvlákňovací trysky se dvěma nebo více otvory

Staplové vlákno: krátké vlákno o délce v rozmezí 1 až 150 mm.

Vlákno: monofil, multifil, nebo staplové vlákno, jak jsou definovány výše. Jemnost vláken z HA, nepolárního derivátu HA nebo z chloramidu HA se pohybuje v rozmezí 3 až 40 tex, s výhodou 6 až 11 tex.

Jemnost, zkr. T: délková hmotnost vlákna nebo nitě; vyjadřuje se pomocí jednotky [tex] (1 tex = 1 g/km = 1 mg/m). Hodnoty jemnosti uváděné v tomto spise byly stanoveny gravimetricky.

Tloušťka vlákna: Šířka průřezu vlákna. V různém směru pohledu je tloušťka vlákna různá, protože vlákna z hyaluronanu a jeho derivátů mají v důsledku koagulačního procesu nepravidelný (nekuhový) průřez. Z tohoto důvodu nelze u těchto vláken určit průměr.

Textilie: plošný nebo tubulární útvar obsahující vlákna podle vynálezu; může se jednat o tkanou, netkanou, pletenou či splétanou textilií.

- 5 Nit: délkový útvar obsahující vlákna podle vynálezu a vyrobený pomocí textilních procesů, které mohou zahrnovat sduřování, splétání, zakrucování, skaní, pletení, s výhodou splétání. Může se jednat o svazek paralelně orientovaných vláken vytvořený sduřením dvou nebo více vláken stejného nebo různého složení, o zakroucený svazek vláken, pletený řetízek nebo splétanou nit.

10 Chloramidové vlákno: vlákno z chloramidového derivátu HA podle vynálezu.

Směsné chloramidové vlákno: vlákno obsahující chloramidový derivát HA podle vynálezu a kyselinu hyaluronovou, nebo chloramidový derivát HA podle vynálezu a nepolární derivát kyseliny hyaluronové podle obecného vzorce I

- 15 Textilní jednotka: forma dentálního přípravku podle vynálezu, obsahující kombinaci alespoň jednoho vlákna z hyaluronanu a alespoň jednoho vlákna z nepolárního derivátu hyaluronanu podle obecného vzorce I. V případě, že dentální přípravek podle vynálezu zahrnuje sadu textilních jednotek (tzn. dvě a více textilních jednotky) může některá z textilních jednotek obsahovat vlákno, vlákna, textilií nebo nit z hyaluronanu, nebo vlákno, vlákna, textilií nebo nit z nepolárního derivátu
20 hyaluronanu podle obecného vzorce I, nebo chloramidové vlákno nebo směsné chloramidové vlákno. Textilní jednotkou se tedy rozumí vlákno, nit nebo textilie.

25 Spodní textilní jednotka: vlákenný útvar specifického složení podle vynálezu určený pro vložení na dno parodontálního chobotu

Střední textilní jednotka: vlákenný útvar specifického složení podle vynálezu určený pro vložení do střední oblasti parodontálního chobotu

30 Vrchní textilní jednotka: vlákenný útvar specifického složení podle vynálezu určený pro vložení do horní oblasti parodontálního chobotu

Sada: Skupina alespoň dvou textilních jednotek odlišného materiálového složení určených do různých oblastí parodontálního chobotu

- 35 Substituent: u nepolárního derivátu kyseliny hyaluronové podle obecného vzorce I je buď substituent R, který je vybrán ze skupiny obsahující benzyl nebo ethyl, nebo substituent R¹, kterým je acyl, tedy -C(=O)C_xH_y. U chloramidového derivátu kyseliny hyaluronové podle obecného vzorce II je substituent R² chlor.

40 Analytické metody

- HPLC: vysokoúčinná kapalinová chromatografie (high-performance liquid chromatography). Touto analytickou metodou byl určován obsah antiseptik (oktenidin a chlorhexidin) v dentálním přípravku podle vynálezu. Obsah antiseptika je vyjádřen jako podíl hmotnosti antiseptika ve vzorku
45 a celkové hmotnosti vzorku dentálního přípravku. Výsledná hodnota je vyjádřena v hmotnostních procentech [hm. %].

50 GC: plynová chromatografie (gas chromatography). Touto analytickou metodou byl určován obsah substituentu (lauroylu, palmitoylu, kapronoylu) v nepolárním derivátu HA. Obsah substituentu je vyjádřen jako podíl hmotnosti substituentu ve vzorku a celkové hmotnosti vzorku nepolárního derivátu. Výsledná hodnota, označovaná jako hmotnostní podíl substituentu, je vyjádřena v hmotnostních procentech [hm. %].

55 NMR: Spektroskopie nukleární magnetické resonance (Nuclear magnetic resonance spectroscopy). Touto analytickou metodou byl určován obsah substituentu (chloru)

v chloramidovém derivátu HA. Obsah substituentu je vyjádřen jako podíl hmotnosti substituentu ve vzorku a celkové hmotnosti vzorku nepolárního derivátu HA. Výsledná hodnota, označovaná jako hmotnostní podíl substituentu, je vyjádřena v hmotnostních procentech [hm. %]. V některých případech je kvůli porovnatelnosti se spisem CZ308010 uváděn i stupeň substituce (zkr. DS). U chloramidového derivátu HA platí následující vztah mezi hmotnostním podílem substituentu (w/w) a stupněm substituce (zkr. DS = molární množství modifikovaných disacharidů / molární množství všech disacharidů): $w/w = DS \times 35,45 / (400 + DS \times 35,45)$

Laserový snímač: Byl používán pro měření průměru nitě v suchém stavu, pokud byl k dispozici vzorek o délce min. 50 m. Princip měření spočívá v periodickém snímání tloušťky nitě pomocí laseru během převíjení, a to ve čtyřech směrech po 45° (kolmo k ose nitě). Výsledný průměr nitě pak byl vypočítán zprůměrováním naměřených hodnot. K měření byl použit přístroj Accuscan 6012.

Optická mikroskopie: Byla používána pro měření tloušťky vláken a průměru nití v suchém i mokřem stavu. K měření byl použit přístroj Nikon Ci-L a obrazová analýza NIS-elements. Průměr nití v suchém stavu byl pomocí optické mikroskopie měřen tehdy, pokud dostupná délka nitě byla menší než 50 m.

Přehled obrázků na výkresech

Obr. 1a) až Obr. 1d). Fáze hojení parodontálního chobotu pomocí dentálního přípravku podle vynálezu. Podrobněji: Obr. 1 a) Textilní jednotky v podobě nitě s různou rychlostí degradace vložené do parodontálního chobotu. Obr. 1 b) Formování periodontálních vazů u dna chobotu. Obr. 1 c) Formování periodontálních vazů ve střední části chobotu a dorůstání alveolární kosti. Obr. 1 d) Uzdravený parodont.

Obr. 2a) a Obr. 2b) představují dentální přípravky v podobě nitě a v podobě pruhu textilie. Podrobněji:

Obr. 2 a) Dentální přípravek v podobě splétané nitě podle vynálezu, tvořený 8 vlákny z hyaluronanu a 8 vlákny z nepolárního derivátu hyaluronanu (lauroyl HA, hmotnostní podíl substituentu 16,36 hm. %) s hmotnostním podílem oktenidinu v niti 0,11 hm. %, připravený dle příkladu 18 (vrchní textilní jednotka).

Obr. 2 b) Textilní jednotka dentálního přípravku v podobě pruhu textilie (osnovní pleteniny) podle vynálezu, tvořená vlákny z nepolárního derivátu hyaluronanu (lauroyl HA, hmotnostní podíl substituentu 14,41 hm. %), připravená dle příkladu 10 (vrchní textilní jednotka).

Obr. 3a až Obr. 3c představují dentální přípravek v podobě splétané nitě dle vynálezu, tvořený 8 vlákny z hyaluronanu a 8 vlákny z nepolárního derivátu hyaluronanu (lauroyl HA, hmotnostní podíl substituentu 16,36 hm. %), připravený dle příkladu 12 (varianta C).

Podrobněji: Obr. 3a) představuje nit v suchém stavu. Obr. 3 b) představuje nit po zbotnění ve slinách v čase 20 min. Obr. 3 c) představuje nit po zbotnění ve slinách v čase 90 min.

Obr. 4a a Obr. 4b představují histologické preparáty

Jedná se o sadu textilních jednotek v podobě splétané nitě, tvořené vlákny z hyaluronanu a vlákny z lauroylu hyaluronanu s různým hmotnostním podílem substituentu, obsahující oktenidin dihydrochlorid; připraveno podle příkladu 18.

Podrobněji:

Obr. 4 a) představuje histologický preparát po 14-tidenní implantaci v dásni králíka, prokazující přítomnost dentálního přípravku podle vynálezu. Plochy řezů dosud kompaktních vláken z lauroylu hyaluronanu (pravděpodobně zbytky vrchní a střední jednotky) ukazují bílé šipky, oblast se zbytky vláken, která jsou již téměř odbourána, ukazují černé šipky.

Obr. 4 b) představuje histologický preparát po 4-týdenní implantaci v dásni králíka. Již zde nejsou přítomny zbytky vláken z dentálního přípravku. Na složeném snímku můžeme vidět hojící se tkáň v místě aplikace dentálního přípravku (označeno šipkou).

Obr. 5. Inhibiční zóny okolo textilních jednotek v podobě splétaných nití s různým obsahem oktenidinu, připravených podle příkladu 15. Testováno na kmeni *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*.

Obr. 6. Botnání různých variant dentálního přípravku v podobě splétané nitě tvořené vlákny z hyaluronanu a vlákny z lauroylu hyaluronanu nebo z palmitoylu hyaluronanu, uvedených v příkladu 12. Graf ukazuje závislosti průměru nitě na čase jejího smočení ve slinách.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1: Syntéza kapronoylu hyaluronanu

1000 g hyaluronanu o molární hmotnosti $2,4 \times 10^5$ g/mol bylo rozpuštěno ve 20 litrech destilované vody. Poté bylo přidáno 3,2 ekvivalentu triethylaminu a 3 g 4-dimethylaminopyridinu jako katalyzátory a 20 litrů isopropanolu. Směs byla 3 hodiny homogenizována. Poté bylo přidáno 2,1 ekvivalentu anhydridu kyseliny hexanové. Reakce probíhala 2,5 hodiny při 20 °C. Produkt byl izolován srážením s 20 litry absolutního isopropanolu a poté opakovaně purifikován pomocí isopropanolu o koncentraci v tomto pořadí: 100 %, 85 % (5x), 100 % (2x) - vždy 20 litrů. Nakonec byl produkt odvodněn absolutním isopropanolem a sušen 72 hodin při 40 °C v horkovzdušné sušárně. Výsledný hmotnostní podíl substituentu ve vzniklém kapronoylu hyaluronanu byl 8,32 hm. % (stanoveno pomocí GC). Molární hmotnost derivátu se oproti výchozímu hyaluronanu nezměnila.

Příklad 2: Syntéza lauroylu hyaluronanu s nízkým podílem substituentu

25 g hyaluronanu o molární hmotnosti $3,4 \times 10^5$ g/mol bylo rozpuštěno ve 350 ml destilované vody. Poté bylo přidáno 1,6 ekvivalentu triethylaminu a 0,38 g 4-dimethylaminopyridinu jako katalyzátory a 350 ml tetrahydrofuranu. Směs byla 2 hodiny homogenizována. Poté bylo přidáno 0,8 ekvivalentu anhydridu kyseliny laurové. Reakce probíhala 3 hodiny při 20 °C. Produkt byl izolován srážením se 3 litry absolutního isopropanolu a poté opakovaně purifikován pomocí isopropanolu o koncentraci v tomto pořadí: 100 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 100 % (2x) - vždy 2 litry. Nakonec byl produkt odvodněn absolutním isopropanolem a sušen 72 hodin při 40 °C v horkovzdušné sušárně. Výsledný hmotnostní podíl substituentu ve vzniklém lauroylu hyaluronanu byl 10,96 hm% (stanoveno pomocí GC). Molární hmotnost derivátu se oproti výchozímu hyaluronanu nezměnila.

Příklad 3: Syntéza lauroylu hyaluronanu s vysokým podílem substituentu

25 g hyaluronanu o molární hmotnosti $3,4 \times 10^5$ g/mol bylo rozpuštěno v 350 ml destilované vody. Poté bylo přidáno 2,1 ekvivalentu triethylaminu a 0,38 g 4-dimethylaminopyridinu jako katalyzátory a 350 ml tetrahydrofuranu. Směs byla 2 hodiny homogenizována. Poté bylo přidáno 1,3 ekvivalentu anhydridu kyseliny laurové. Reakce probíhala 3 hodiny při 20 °C. Produkt byl izolován srážením se 3 litry absolutního isopropanolu a poté opakovaně purifikován pomocí isopropanolu o koncentraci v tomto pořadí: 100 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 100 % (2x) - vždy 2 litry. Nakonec byl produkt odvodněn absolutním isopropanolem a sušen 72 hodin při 40 °C

v horkovzdušné sušárně. Výsledný hmotnostní podíl substituentu ve vzniklém lauroylu hyaluronanu byl 15,90 hm% (stanoveno pomocí GC). Molární hmotnost derivátu se oproti výchozímu hyaluronanu nezměnila.

5 Příklad 4: Vlákno z kapronoylu hyaluronanu

Pro tvorbu vlákna byl jako vstupní surovina použit kapronoyl hyaluronanu o molární hmotnosti $2,4 \times 10^5$ g/mol a hmotnostním podílu substituentu 8,32 hm. %, připravený postupem dle příkladu 1. Rozpuštěním 2,5 g tohoto polymeru ve směsi tvořené 26 ml isopropanolu a 26 ml demineralizované vody byl připraven roztok o koncentraci 48 mg/ml. Po rozpuštění byl roztok převeden do injekční stříkačky a odplyněn pomocí centrifugy. Roztok byl dávkován rychlostí 200 μ l/min do srážecí lázně tvořené směsí kyselina mléčná - isopropanol v poměru 1:4. Vlákno bylo navijeno rychlostí 1,32 m/min. Následně bylo vlákno promyto v ethanolu, pak v acetonu a nakonec zasušeno. Jemnost vlákna byla 9,1 tex, tloušťka 100 μ m, pevnost 1,15 N a tažnost 13,9 %.

15

Příklad 5: Vlákno z lauroylu hyaluronanu s nízkým podílem substituentu

Pro tvorbu vlákna byl jako vstupní surovina použit lauroyl hyaluronanu o molární hmotnosti $3,4 \times 10^5$ g/mol a hmotnostním podílu substituentu 10,96 hm. %, připravený postupem dle příkladu 2. Rozpuštěním 15,42 g tohoto polymeru ve směsi tvořené 156 ml isopropanolu a 156 ml demineralizované vody byl připraven roztok o koncentraci 49 mg/ml. Po rozpuštění byl roztok převeden do injekční stříkačky a odplyněn pomocí centrifugy. Roztok byl dávkován rychlostí 200 μ l/min do srážecí lázně tvořené směsí kyselina mléčná - isopropanol v poměru 1:4. Vlákno bylo navijeno rychlostí 1,32 m/min. Následně bylo vlákno promyto v isopropanolu, pak v acetonu a nakonec zasušeno. Jemnost vlákna byla 8,2 tex, tloušťka 100 μ m, pevnost 0,86 N a tažnost 20,6 %. Následně byla pomocí optického mikroskopu stanovena tloušťka vlákna po 20 min smočení: a) v demineralizované vodě, b) ve fosfátovém pufru. Následně byla vypočítána radiální botnavost vlákna jako podíl přírůstku tloušťky zbotnalého vlákna vůči tloušťce výchozího suchého vlákna. Radiální botnavost činila 165 % v demineralizované vodě a 576 % ve fosfátovém pufru. Pro stanovení rychlosti enzymatické degradace vlákna v podmínkách *in vitro* byla adaptována metodika známá ze stavu techniky, která byla původně vyvinuta pro studium degradace hydrogelů na bázi hyaluronanu (Bobula et al. 2017) a tenkých filmů na bázi hyaluronanu (Chmelař et al. 2019). Zjednodušeně, vzorek vlákna ($10,0 \text{ mg} \pm 0,5 \text{ mg}$) byl vložen do skleněné vialky a zalit 1 mL degradačního roztoku (50 mM fosfátový pufr pH 7,0) obsahujícího enzym SpHyl ($0,11 \text{ IU mL}^{-1}$). Skleněná vialka byla uzavřena a umístěna do temperovaného třepacího termostatu na teplotu 37°C. V předem určených intervalech (20, 40, 60 min, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 24, 36, 48, 60 a 72 hod) byl degradační roztok odebrán a nahrazen roztokem čerstvým. V každém časovém intervalu bylo spektrofotometricky stanoveno množství uvolněného HA/lauroyl HA do roztoku (Pepeliaev et al. 2017). Rychlost degradace [hm.%/hod] byla určena z lineární závislosti kumulativního uvolňování HA/lauroyl HA [hm. %] na času degradace [hod]. Všechny experimenty byly prováděny v duplikátu. Rychlost enzymatické degradace vláken z lauroylu HA v podmínkách *in vitro* byla 94,9 hm. %/hod. Při tomto obsahu enzymu byla rychlost enzymatické degradace velmi rychlá a vyhodnocení proběhlo pouze z prvních 3 časů celého experimentu (v delších časech již byl celý vzorek zdegradován).

45

Příklad 6: Vlákno z lauroylu hyaluronanu s vysokým podílem substituentu

Pro tvorbu vlákna byl jako vstupní surovina použit lauroyl hyaluronanu o molární hmotnosti $3,4 \times 10^5$ g/mol a hmotnostním podílu substituentu 15,90 hm. %, připravený postupem dle příkladu 3. Rozpuštěním 15,42 g tohoto polymeru ve směsi tvořené 156 ml isopropanolu a 156 ml demineralizované vody byl připraven roztok o koncentraci 49 mg/ml. Po rozpuštění byl roztok převeden do injekční stříkačky a odplyněn pomocí centrifugy. Roztok byl dávkován rychlostí 200 μ l/min do srážecí lázně tvořené směsí kyselina mléčná - isopropanol v poměru 1:4. Vlákno bylo navijeno rychlostí 1,32 m/min. Následně bylo vlákno promyto v isopropanolu, pak v acetonu a nakonec zasušeno. Jemnost vlákna byla 8,3 tex, tloušťka 102 μ m, pevnost 0,84 N a tažnost 22,3 %.

55

Následně byla pomocí optického mikroskopu stanovena tloušťka vlákna po 20 min smočení: a) v demineralizované vodě, b) ve fosfátovém pufru. Následně byla vypočítána radiální botnavost vlákna jako podíl přírůstku tloušťky zbotnalého vlákna vůči tloušťce výchozího suchého vlákna. Radiální botnavost činila 90 % v demineralizované vodě a 296 % ve fosfátovém pufru. Rychlost enzymatické degradace vláken z lauroylu HA v podmínkách *in vitro*, stanovená metodou popsanou v příkladu 5, byla 7,2 %/hod (vyhodnocení bylo provedeno v oblasti 0-12 hodin degradace).

Příklad 7: Vláknó z palmitoylu hyaluronanu

Pro tvorbu vlákna byl jako vstupní surovina použit palmitoyl hyaluronanu o molární hmotnosti $3,3 \times 10^5$ g/mol a hmotnostním podílu substituentu 13,97 hm. %, připravený postupem známým ze stavu techniky (WO2014082611 A1). Rozpuštěním 2,8 g tohoto polymeru ve směsi tvořené 26 ml isopropanolu a 26 ml demineralizované vody byl připraven roztok o koncentraci 54 mg/ml. Po rozpuštění byl roztok převeden do injekční stříkačky a odplyněn pomocí centrifugy. Roztok byl dávkován rychlostí 200 μ l/min do srážecí lázně tvořené směsí kyselina mléčná - isopropanol v poměru 1:4. Vláknó bylo navijeno rychlostí 1,45 m/min. Následně bylo vláknó promyto v isopropanolu, pak v acetonu a nakonec zasušeno. Jemnost vlákna byla 8,9 tex, tloušťka 98 μ m, pevnost 0,62 N a tažnost 19,2 %. Následně byla pomocí optického mikroskopu stanovena tloušťka vlákna po 20 min smočení: a) v demineralizované vodě, b) ve fyziologickém roztoku (0,9 % vodný roztok NaCl). Následně byla vypočítána radiální botnavost vlákna jako podíl přírůstku tloušťky zbotnalého vlákna vůči tloušťce výchozího suchého vlákna. Radiální botnavost činila 230 % v demineralizované vodě a 212 % ve fyziologickém roztoku.

Příklad 8: Dentální přípravek obsahující hyaluronan a ethylester hyaluronanu

Pro dentální přípravek bylo použito multifilové vláknó z hyaluronanu o molární hmotnosti $4,4 \times 10^5$ g/mol, připravené postupem známým ze stavu techniky (WO2012089179), přičemž jemnost multifilu tvořeného 7 fibrilami byla 35 tex, a multifilové vláknó z ethylesteru hyaluronanu o molární hmotnosti $2,3 \times 10^5$ g/mol a hmotnostním podílu substituentu 6,0 hm. % (DS 52 %), připravené postupem známým ze stavu techniky (US5622707), přičemž jemnost multifilu tvořeného 7 fibrilami byla 37 tex. Na prstencovém zakrucovacím stroji VÚB byla tato multifilová vlákna sdružena a společně zakrucena při rychlosti podávání vláken 10 m/min a otáčkách vřetene 2200 min^{-1} . Výsledný dentální přípravek v podobě zakrucené nitě měl průměr 285 μ m a zákrut 220 m^{-1} .

Příklad 9: Dentální přípravek obsahující hyaluronan a benzylester hyaluronanu

Pro dentální přípravek bylo použito multifilové vláknó z hyaluronanu o molární hmotnosti $4,4 \times 10^5$ g/mol, připravené postupem známým ze stavu techniky (WO2012089179), přičemž jemnost multifilu tvořeného 7 fibrilami byla 35 tex, a multifilové vláknó z benzylesteru hyaluronanu o molární hmotnosti $2,3 \times 10^5$ g/mol a hmotnostním podílu substituentu 25,7 hm. % (DS 95 %), připravené postupem známým ze stavu techniky (US5622707), přičemž jemnost multifilu tvořeného 7 fibrilami byla 34 tex. Na prstencovém zakrucovacím stroji VÚB byla tato multifilová vlákna sdružena a společně zakrucena při rychlosti podávání vláken 10 m/min a otáčkách vřetene 2200 min^{-1} . Výsledný dentální přípravek v podobě zakrucené nitě měl průměr 273 μ m a zákrut 220 m^{-1} .

Příklad 10: Sada textilních jednotek v podobě pruhu textlie

Pro vrchní textilní jednotku byla použita monofilová vlákna z lauroylu HA o molární hmotnosti $3,5 \times 10^5$ g/mol, hmotnostním podílu substituentu 14,41 hm. % a jemnosti 8,2 tex připravená obdobným postupem jako v příkladu 6. Na prstencovém zakrucovacím stroji VÚB byla sdružena a společně zakrucena 2 tato vlákna při rychlosti podávání vláken 10 m/min a otáčkách vřetene 3000 min^{-1} . Výsledná nit měla zákrut 300 m^{-1} . Následně byly připraveny 2 osnovy, každá tvořená 4 nitěmi. Pro tvorbu textlie byl použit dvoulůžkový osnovní pletací stroj Comez s dělením G12

(12 jehel na 2,54 mm) - rašl. Na přední i zadní lůžko stroje byly osazeny 3 jazýčkové jehly. Následně byl pomocí dvou kladecích přístrojů upleten pruh obouliční textilie v trikotové vazbě s uzavřenými očky (vzorce kladecích přístrojů - přední: 2-2/2-1/2-2/2-3//; zadní: 2-1/2-2/2-3/2-2//). Výsledná šířka pruhu textilie byla 7 mm. Textilní jednotka v podobě pruhu textilie je na obr. 2 b.

5

Pro spodní textilní jednotku byla použita monofilová vlákna z hyaluronanu o molární hmotnosti $4,4 \times 10^5$ g/mol a jemnosti 8,3 tex, připravená postupem známým ze stavu techniky (WO2012089179). Na prstencovém zakrucovacím stroji VÚB byla sdružena a společně zakroucena 2 tato vlákna při rychlosti podávání vláken 10 m/min a otáčkách vřetene 3000 min^{-1} .
 10 Výsledná nit měla zákrut 300 m^{-1} . Následně byly připraveny 2 osnovy, každá tvořená 4 nitěmi. Na dvoulůžkovém osnovním pletacím stroji Comez s dělením G12 byl upleten pruh textilie shodným postupem, jako je uvedeno u vrchní textilní jednotky. Výsledná šířka pruhu textilie byla 7 mm.

Příklad 11: Sada textilních jednotek v podobě splétané nitě

15

Byla použita monofilová vlákna z hyaluronanu o molární hmotnosti $3,99 \times 10^5$ g/mol a jemnosti 8,5 tex, připravená postupem známým ze stavu techniky (WO2012089179), a vlákna z lauroylu HA o molární hmotnosti $3,5 \times 10^5$ g/mol, jemnosti 8,9 tex a hmotnostním podílu substituentu 16,45 hm. %, připravená obdobným postupem jako v příkladu 6. Z těchto vláken byla na
 20 horizontálním splétacím stroji Steeger vytvořena série splétaných nití (textilních jednotek), které obsahovaly kombinaci vláken z hyaluronanu a vláken z lauroylu hyaluronanu, přičemž jednotlivé typy vlákna byly v nitech zastoupeny v různém počtu; celkem každá nit obsahovala 16 vláken. Strukturní charakteristiky jednotlivých textilních jednotek v podobě nitě jsou uvedeny v tabulce 11. Hodnoty hmotnostního poměru vláken v niti $P_{HA} : P_D$ (zde poměr
 25 hyaluronan : lauroyl HA) byly vypočítány podle vztahů

$$P_{HA} = N_{HA} \times T_{HA} / (N_{HA} \times T_{HA} + N_D \times T_D) \times 100$$

a

30

$$P_D = N_D \times T_D / (N_{HA} \times T_{HA} + N_D \times T_D) \times 100,$$

kde P_{HA} je hmotnostní podíl vláken z hyaluronanu [hm. %], P_D je hmotnostní podíl vláken z nepolárního derivátu HA [hm. %], N_{HA} je počet vláken z hyaluronanu v niti, T_{HA} je jemnost
 35 vláken z hyaluronanu, N_D je počet vláken z nepolárního derivátu HA v niti a T_D je jemnost vláken z nepolárního derivátu HA. Pro stanovení rychlosti enzymatické degradace nití v podmínkách *in vitro* byla adaptována metodika známá ze stavu techniky, která byla původně vyvinuta pro studium degradace hydrogelů na bázi hyaluronanu (Bobula et al. 2017) a tenkých filmů na bázi hyaluronanu (Chmelař et al. 2019). Zjednodušeně, vzorek nitě ($10 \text{ mg} \pm 0,5 \text{ mg}$) byl vložen do
 40 skleněné vialky a zalit 1 mL degradačního roztoku (50 mM fosfátový pufr pH 7,0) obsahujícího enzym SpHyl ($0,0033 \text{ IU mL}^{-1}$). Skleněná vialka byla uzavřena a umístěna do temperovaného třepacího termostatu na teplotu 37°C . V předem určených intervalech (20, 40, 60 min, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 24, 36, 48, 60 a 72 hod) byl degradační roztok odebrán a nahrazen roztokem čerstvým. V každém časovém intervalu bylo spektrofotometricky stanoveno množství uvolněného
 45 HA/lauroyl HA do roztoku (Pepeliaev et al. 2017). Rychlost degradace [hm. %/hod] byla určena z lineární závislosti kumulativního uvolňování HA/lauroyl HA [hm. %] na času degradace [hod]. Všechny experimenty byly prováděny v duplikátu. V tabulce 11 jsou uvedeny 2 rychlosti degradace pro každý vzorek. První číslo značí degradaci nativního hyaluronanu (vyhodnocováno z odběrů degradací provedených v časových intervalech 0-2 hod.) a druhá hodnota je vyhodnocena
 50 z oblastí, ve kterých je degradován lauroyl hyaluronan (střední a spodní textilní jednotka – časy 2-4 hod, vrchní textilní jednotka – časy 2-8 hod). Z výsledků uvedených v tabulce 11 je zřejmé, že s rostoucím hmotnostním podílem vláken z lauroylu HA v textilní jednotce klesá rychlost její enzymatické degradace.

Tabulka 11

Textilní jednotka	Materiálové složení	Počet vláken v niti	Hmotnostní poměr vláken $P_{HA} : P_D$	Průměr nitě* [μm]	Rychlost enzymatické degradace [%/hod]
Vrchní	Hyaluronan	4	24 : 76	551	22,24 / 10,29
	Lauroyl HA	12			
Střední	Hyaluronan	8	49 : 51	551	31,86 / 14,64
	Lauroyl HA	8			
Spodní	Hyaluronan	12	74 : 26	512	82,88 / 16,96
	Lauroyl HA	4			

*Stanoveno pomocí optického mikroskopu

Příklad 12: Botnání dentálního přípravku ve slinách

- 5 Byla použita monofilová vlákna z hyaluronanu, připravená postupem známým ze stavu techniky (WO2012089179), monofilová vlákna z lauroylu HA, připravená obdobným postupem jako v příkladu 6 a monofilová vlákna z palmitoylu HA, připravená obdobným postupem jako v příkladu 7. Molární hmotnosti vláken, jemnosti a v případě nepolárních derivátů hmotnostní podíly substituentu jsou uvedeny v tabulce 12. Z těchto vláken byla na horizontálním splétacím stroji Steeger vytvořena série splétaných nití, které obsahovaly kombinaci vláken z hyaluronanu a vláken z nepolárního derivátu hyaluronanu (lauroylu HA nebo Palmitoylu HA), přičemž jednotlivé typy vlákna byly v nitech zastoupeny ve stejném nebo v různém počtu; celkem každá nit obsahovala 16 vláken. Strukturní charakteristiky jednotlivých variant dentálního přípravku v podobě nitě jsou uvedeny v tabulce 12. Hodnoty hmotnostního poměru vláken v niti $P_{HA} : P_D$ byly vypočítány podle vztahů uvedených v příkladu 11.

Pro každou variantu byl pomocí optického mikroskopu stanoven průměr nitě v suchém stavu a průměry nitě po smočení ve slinách po dobu 20 min a 90 min. Ukázka časového průběhu botnání je zaznamenán na snímcích na obr. 3. Výsledky jsou graficky znázorněny na obr. 6.

20 Tabulka 12. Charakteristiky variant dentálního přípravku v podobě nitě obsahující vlákna z hyaluronanu a vlákna z nepolárního derivátu hyaluronanu v různém hmotnostním poměru.

Varianta	Materiálové složení	Molární hmotnost [g/mol]	Hmotnostní podíl substituentu [hm. %]	Jemnost vlákna [tex]	Počet vláken v niti	Hmotnostní poměr vláken $P_{HA} : P_D$
A	Hyaluronan	$3,99 \times 10^5$	N/A	8,7	8	52 : 48
	Lauroyl HA	$3,4 \times 10^5$	13,11	7,9	8	
B	Hyaluronan	$3,99 \times 10^5$	N/A	8,3	4	24 : 76
	Lauroyl HA	$3,5 \times 10^5$	16,45	8,7	12	
C	Hyaluronan	$3,99 \times 10^5$	N/A	8,1	8	49 : 51
	Lauroyl HA	$3,5 \times 10^5$	16,36	8,4	8	
D	Hyaluronan	$3,99 \times 10^5$	N/A	8,3	12	74 : 26

	Lauroyl HA	$3,5 \times 10^5$	16,45	8,7	4	
E	Hyaluronan	$6,0 \times 10^5$	N/A	10,3	8	52 : 48
	Palmitoyl HA	$3,1 \times 10^5$	14,03	9,4	8	

Příklad 13: Textilní jednotky s obsahem oktenidinu

Byla použita vlákna z hyaluronanu, připravená postupem známým ze stavu techniky (WO2012089179), monofilová vlákna z lauroylu HA, připravená obdobným postupem jako v příkladech 5 a 6 a monofilová vlákna z palmitoylu HA, připravená obdobným postupem jako v příkladu 7. Molární hmotnosti a v případě nepolárních derivátů hmotnostní podíly substituentu jsou uvedeny v tabulce 13. Z těchto vláken byla na horizontálním splétacím stroji Steeger vytvořena série splétaných nití, které obsahovaly buď jeden typ vláken, nebo kombinaci vláken z hyaluronanu a vláken z nepolárního derivátu hyaluronanu (lauroylu HA nebo Palmitoylu HA). Nítě obsahovaly dohromady vždy 16 vláken. Pokud se jednalo o kombinaci vláken, pak nit obsahovala 8 vláken z hyaluronanu a 8 vláken z nepolárního derivátu HA. Charakteristiky jednotlivých variant textilních jednotek v podobě nitě jsou uvedeny v tabulce 13.

Tabulka 13. Charakteristiky variant textilní jednotky v podobě nitě obsahující vlákna z hyaluronanu a vlákna z nepolárního derivátu hyaluronanu.

Varianta nitě	Materiálové složení	Molární hmotnost [g/mol]	Hmotnostní podíl substituentu	Jemnost vlákna	Průměr nitě
			[hm. %]	[tex]	[μm]
A	Palmitoyl HA	$3,3 \times 10^5$	13,97	8,9	545
B	Palmitoyl HA	$9,9 \times 10^5$	23,09	8,8	635
C	Hyaluronan	$6,0 \times 10^5$	-	10,4	565
	Palmitoyl HA	$3,3 \times 10^5$	13,97	8,9	
D	Lauroyl HA	$9,9 \times 10^5$	10,26	4,4	468
E	Lauroyl HA	$3,3 \times 10^5$	18,24	10,1	627
F	Hyaluronan	$6,0 \times 10^5$	-	10,4	461
	Lauroyl HA	$9,9 \times 10^5$	10,26	4,4	
G	Hyaluronan	$6,0 \times 10^5$	-	10,4	573

Následně byla každá nit rozdělena na 3 úseky, které byly pomocí laboratorního horizontálního fuláru Werner-Mathis naimpregnovány roztokem oktenidinu dihydrochloridu při 3 různých koncentracích (2 mg/ml, 4 mg/ml, 6 mg/ml). Jako rozpouštědlo byl použit ethanol. Pro všechny varianty byla nastavena rychlost válců 1 m/min a shodný přítlak válců 30 %. Následovalo odpaření rozpouštědla při laboratorní teplotě. Hmotnostní podíl oktenidinu v jednotlivých variantách nitě je uveden v tabulce 14.

Tabulka 14. Obsah oktenidinu u jednotlivých variant textilní jednotky v podobě nitě při různé koncentraci roztoku oktenidinu.

Varianta nitě	Materiálové složení (hmotnostní podíl substituentu)	Hmotnostní podíl oktenidinu [hm. %]		
		2 mg/ml	4 mg/ml	6 mg/ml
A	Palmitoyl HA (13,97 hm. %)	0,23	0,42	0,73
B	Palmitoyl HA (23,09 hm. %)	0,22	0,41	0,64
C	Palmitoyl HA (13,97 hm. %)	0,21	0,35	0,87

	Hyaluronan			
D	Lauroyl HA (10,26 hm. %)	-	0,56	0,98
E	Lauroyl HA (18,24 hm. %)	0,19	0,35	0,59
F	Hyaluronan	0,22	0,35	0,69
	Lauroyl HA (10,26 hm. %)			
G	Hyaluronan	0,20	0,36	0,67

Příklad 14: Distribuce oktenidinu v dentálním přípravku obsahujícím vlákna z hyaluronanu a vlákna z lauroylu hyaluronanu

- 5 Byla použita monofilová vlákna z hyaluronanu, připravená postupem známým ze stavu techniky (WO2012089179), a monofilová vlákna z lauroylu HA, připravená obdobným postupem jako v příkladech 5 a 6. Molární hmotnosti vláken, jemnosti a v případě lauroylu HA hmotnostní podíly substituentu jsou uvedeny v tabulce 15. Z těchto vláken byla na horizontálním splétacím stroji Steeger vytvořena série splétaných nití, které obsahovaly kombinaci vláken z hyaluronanu a vláken z lauroylu hyaluronanu, přičemž jednotlivé typy vlákna byly v nitech zastoupeny v různém počtu; celkem každá nit obsahovala 16 vláken. Charakteristiky jednotlivých variant vláken a nití jsou uvedeny v tabulce 15 a tabulce 16. Hmotnostní poměr vláken z hyaluronanu vůči vláknům z lauroylu HA ($P_{HA} : P_D$) byl vypočítán stejně jako v příkladu 12. Potom byly jednotlivé varianty nitě pomocí jehlové trysky naimpregnovány roztokem oktenidinu dihydrochloridu. Pro všechny varianty byla použita stejná koncentrace oktenidinu v roztoku 2,72 mg/ml. Jako rozpouštědlo byl použit ethanol. Pro nános byla použita rychlost dávkování 0,1 ml/min. Nit byla převíjena rychlostí 2 m/min. Rozpouštědlo bylo z nití odpařeno pomocí deskových infrazářičů. Následně byly odebrány vzorky naimpregnovaných nití; tyto vzorky byly rozpleteny a byla oddělena vlákna z HA a vlákna z lauroylu HA (vlákna jsou vizuálně odlišná). U obou typů vláken pak byl stanoven hmotnostní podíl oktenidinu. Výsledné hodnoty hmotnostního podílu oktenidinu v niti a v jednotlivých vláknenných složkách je uveden v tabulce 16. Tabulka rovněž obsahuje údaje o distribuci oktenidinu mezi vláknenné složky jednotlivých variant nitě. Relativní množství oktenidinu RO_{HA} [hm. %] ve vláknech z hyaluronanu a relativní množství oktenidinu RO_D [hm. %] ve vláknech z nepolárního derivátu (lauroylu) vztažené k celkovému hmotnostnímu podílu oktenidinu OKT_T [hm. %] v textilní jednotce (niti) byly vypočítány podle vztahů

$$RO_{HA} = OKT_{HA} \times P_{HA} / OKT_T$$

a

$$RO_D = OKT_D \times P_D / OKT_T,$$

- kde OKT_{HA} [hm. %] je hmotnostní podíl oktenidinu ve vláknech z HA, P_{HA} [hm. %] je hmotnostní podíl vláken z hyaluronanu v niti, OKT_D [hm. %] je hmotnostní podíl oktenidinu ve vláknech z nepolárního derivátu HA (zde lauroylu HA) a P_D [hm. %] je hmotnostní podíl vláken z nepolárního derivátu HA v niti [hm. %]. Z výsledků je zřejmé, že oktenidin se přednostně deponuje na vlákna/do vláken z lauroylu HA, v menším množství pak na vlákna/do vláken z HA (další komentář výsledků viz podstata vynálezu).

Tabulka 15. Charakteristiky variant dentálního přípravku v podobě nitě, obsahující vlákna z hyaluronanu a vlákna z lauroylu hyaluronanu.

Varianta dentálního přípravku	Materiálové složení	Molární hmotnost [g/mol]	Hmotnostní podíl substituentu [hm. %]	Jemnost vlákna [tex]	Počet vláken v niti	Průměr nitě [μm]
A	Hyaluronan	$3,99 \times 10^5$	-	8,5	8	495*
	Lauroyl HA	$3,5 \times 10^5$	9,87	8,8	8	
B	Hyaluronan	$3,99 \times 10^5$	-	8,6	8	483*
	Lauroyl HA	$3,2 \times 10^5$	12,98	8,9	8	
C	Hyaluronan	$3,99 \times 10^5$	-	8,7	8	486*
	Lauroyl HA	$3,5 \times 10^5$	16,45	8,8	8	
D	Hyaluronan	$3,99 \times 10^5$	-	8,2	4	498*
	Lauroyl HA	$3,5 \times 10^5$	16,45	8,7	12	
E	Hyaluronan	$3,99 \times 10^5$	-	8,5	4	510**
	Lauroyl HA	$3,5 \times 10^5$	16,45	9,0	12	

* Průměr nitě stanoven laserovým snímačem; ** Průměr nitě stanoven pomocí optického mikroskopu;

Tabulka 16. Obsah oktenidinu v niti a distribuce oktenidinu v jejích vlákenných složkách při různém hmotnostním poměru vláken v niti a různém hmotnostním podílu substituentu v lauroylu HA.

Varianta	Vlákenná složka	Hmotnostní podíl oktenidinu ve vlákně [hm. %]	Relativní množství oktenidinu ve vlákně [hm. %]	Hmotnostní podíl oktenidinu v niti [hm. %]	Hmotnostní poměr vláken $P_{HA} : P_D$
A	Hyaluronan	0,06	24	0,11	49:51
	Lauroyl HA	0,17	76		
B	Hyaluronan	0,05	23	0,10	49:51
	Lauroyl HA	0,16	77		
C	Hyaluronan	0,04	19	0,10	50:50
	Lauroyl HA	0,16	81		
D	Hyaluronan	0,03	7	0,10	24:76
	Lauroyl HA	0,13	93		
E	Hyaluronan	0,06	51	0,08	74:26
	Lauroyl HA	0,16	49		

5 Příklad 15: Antimikrobiální účinnost dentálního přípravku s obsahem oktenidinu

Byla použita monofilová vlákna z hyaluronanu o molární hmotnosti $3,99 \times 10^5$ g/mol a jemnosti 8,1 tex, připravená postupem známým ze stavu techniky (WO2012089179) a vlákna z lauroylu HA o molární hmotnosti $3,5 \times 10^5$ g/mol, hmotnostním podílu substituentu 13,7 hm. % a jemnosti 9,2 tex, připravená obdobným postupem jako v příkladech 5 a 6. Z těchto vláken byla na

horizontálním splétacím stroji Steeger vytvořena splétaná nit, která obsahovala 8 vláken z hyaluronanu a 8 vláken z lauroylu HA. Průměr nitě stanovený laserovým snímačem byl 517 μm . Následně byla nit rozdělena na 5 úseků, z nichž 1 byl ponechán jako kontrola bez oktenidinu a 4 byly pomocí jehlové trysky naimpregnovány roztokem oktenidin dihydrochloridu v ethanolu s následným odpařením rozpouštědla pomocí deskových infrazářičů. Pro nános byly použity 4 různé koncentrace oktenidinu a různé rychlosti dávkování. Nit byla převíjena rychlostí 1,9 m/min. Tímto způsobem bylo získáno 5 variant nití s různým hmotnostním podílem oktenidinu v niti (viz tabulka 17). Vzorky nití byly následně vysterilizovány pomocí ethylenoxidu.

Tabulka 17. Procesní parametry nánosování a obsah oktenidinu u jednotlivých variant dentálního přípravku.

Varianta přípravku	Koncentrace roztoku [mg/ml]	Dávkování [ml/min]	Hmotnostní podíl oktenidinu [hm. %]	Přítomnost inhibiční zóny
A	-	-	0,00	NE
B	1,75	0,1	0,07	ANO
C	3,06	0,1	0,11	ANO
D	2,72	0,15	0,15	ANO
E	4,20	0,1	0,19	ANO

Antimikrobiální účinnost dentálních přípravků v podobě nití byla testována metodou inhibičních zón na kmeni *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*. Připravená buněčná suspenze byla nanesena v celé ploše na Petriho misku s agarem. Následně byly na agar uloženy 3 vzorky nití. Misky byly uloženy do anaerostatu s anaerogenem a následně byly inkubovány v termostatu při 37 °C, dokud nebyly porostlé souvislou vrstvou kultury.

Antimikrobiální účinnost dentálního přípravku byla vyhodnocena dle přítomnosti inhibiční zóny – pokud byla inhibiční zóna zřetelná na všech třech vzorcích nitě uložených na misce s agarem, byla varianta vyhodnocena jako účinná (viz obr. 5 a tabulka 17).

Příklad 16: Textilní jednotky z hyaluronanu s obsahem oktenidinu a jejich bezpečnost v prostředí *in vivo*

Byla použita monofilová vlákna z hyaluronanu o molární hmotnosti $3,7 \times 10^5$ g/mol, jemnosti 8,3 tex, pevnosti 0,9 N a tažnosti 10,8 %, připravená postupem známým ze stavu techniky (WO2012089179). Z 8 těchto vláken byla na horizontálním splétacím stroji Steeger vytvořena splétaná nit o průměru 380 μm (stanoveno pomocí optického mikroskopu). Následně byla nit rozdělena na 4 úseky, z nichž 3 byly pomocí horizontálního laboratorního fuláru Roaches naimpregnovány roztokem oktenidin dihydrochloridu v ethanolu při 3 různých koncentracích (1 mg/ml, 4 mg/ml, 10 mg/ml). Jako rozpouštědlo byl použit ethanol. Pro všechny varianty byla nastavena rychlost válců 2 m/min a shodný přítlak válců 3,5 bar. Následovalo odpaření rozpouštědla při laboratorní teplotě. 1 úsek nitě byl ponechán jako kontrola bez oktenidinu. Tímto způsobem byly vytvořeny 4 varianty textilní jednotky s různým hmotnostním podílem oktenidinu v niti, které byly následně vysterilizovány pomocí ethylenoxidu. Obsah oktenidinu na jednotlivých variantách textilní jednotky po sterilizaci je uveden v tabulce 18.

Tabulka 18. Obsah oktenidinu u jednotlivých variant textilní jednotky z hyaluronanu při různé koncentraci roztoku oktenidinu.

Varianta textilní jednotky (nitě)	Koncentrace roztoku [mg/ml]	Hmotnostní podíl oktenidinu [hm. %]
A	0	0,00
B	1	0,03
C	4	0,13
D	10	0,38

Variety dentálního přípravku A, B, C a D byly následujícím způsobem implantovány do dásně králíka. Králíci byli uvedeni do celkové anestézie. Následně byl oboustranně proveden 1,5-2,0 cm dlouhý řez sliznicí alveolárního výběžku dolní čelisti v oblasti od 2. řezáku směrem distálně. Na obou polovinách dolní čelisti byla do dásně v místě slizničního řezu vložena dle příslušnosti zvířete do pokusné skupiny testovaná textilní jednotka, resp. nit o délce 1 cm. Následně byla provedena sutura slizničních řezů pomocí nevstřebatelného šití (Premilene). Králíci byli rozděleni do 4 skupin, přičemž u jednotlivé skupiny byla vždy implantována pouze jedna varianta textilní jednotky v podobě nitě s oktenidinem. Králíci byli utrzeni po 14 dnech od vložení přípravku. Histologické vyšetření dásně u kontrolní skupiny A potvrdilo přítomnost reparativního procesu v místě řezu (novotvořená vazivová tkáň). Stejný nález se opakoval i u králíků, kterým byl implantován dentální přípravek obsahující oktenidin (varianty B, C a D)

V žádném z těchto vzorků nebyl zastižen zbytek testovaného preparátu. Dále nebyla zastižena žádná negativní reakce na přítomnost testovaného preparátu, popř. použitého antiseptika, a to ani při nejvyšším hmotnostním podílu v niti.

Příklad 17: Sada dvou textilních jednotek obsahujících vlákna z lauroylu HA s různým podílem substituentu, jejich bezpečnost a biodegradace v prostředí *in vivo*

A) Vrchní textilní jednotka

Byla použita monofilová vlákna z hyaluronanu o molární hmotnosti $3,7 \times 10^5$ g/mol a jemnosti 8,3 tex, připravená postupem známým ze stavu techniky (WO2012089179) a vlákna z lauroylu HA popsána v příkladu 6. Z těchto vláken byla na horizontálním splétacím stroji Steeger vytvořena splétaná nit, která obsahovala 8 vláken z hyaluronanu a 8 vláken z lauroylu HA. Průměr nitě byl 537 μ m (stanoveno pomocí optického mikroskopu). Následně byla nit pomocí laboratorního horizontálního fuláru Roaches naimpregnována roztokem oktenidinu dihydrochloridu v ethanolu o koncentraci 2 mg/ml s následným odpařením rozpouštědla při laboratorní teplotě. Pro nános byla nastavena rychlost válců 2 m/min a přítlak válců 3,5 bar. Výsledný hmotnostní podíl oktenidinu v niti po odpaření rozpouštědla byl 0,13 hm. %. Nit byla následně vysterilizována pomocí ethylenoxidu.

B) Spodní textilní jednotka

Byla použita monofilová vlákna z hyaluronanu o molární hmotnosti $3,7 \times 10^5$ g/mol a jemnosti 8,5 tex, připravená postupem známým ze stavu techniky (WO2012089179) a vlákna z lauroylu HA popsána v příkladu 5. Z vláken byla na horizontálním splétacím stroji Steeger vytvořena splétaná nit, která obsahovala 8 vláken z hyaluronanu a 8 vláken z lauroylu HA. Průměr nitě byl 501 μ m (stanoveno pomocí optického mikroskopu). Následně byla nit pomocí laboratorního horizontálního fuláru Roaches naimpregnována roztokem oktenidinu dihydrochloridu v ethanolu o koncentraci 2 mg/ml s následným odpařením rozpouštědla při laboratorní teplotě. Pro nános byla nastavena

rychlost válců 2 m/min a přítlak válců 3,5 bar. Výsledný hmotnostní podíl oktenidinu v niti po odpaření rozpouštědla byl 0,11 hm. %. Nit byla následně vysterylizována pomocí ethylenoxidu.

Vzorky A a B byly implantovány do dásně králíka způsobem popsaným v příkladu 16. Po 2 týdnech od vložení testovaného dentálního přípravku do dásně byla zvířata uvedena do celkové anestezie a byl proveden odběr krve. Následně byla zvířata utrácena předávkováním celkových anestetik a bylo provedeno makroskopické vyšetření dolní čelisti v místech, kde byl do dásně vložen testovaný přípravek. Poté byly z dolní čelisti odebrány vzorky dásně a případný zbytek implantovaného materiálu pro histologické vyšetření a chemickou analýzu (vyhodnocení degradace). Vzorky z dásně byly zpracovány pomocí kryometody. Preparáty byly ošetřeny pomocí montovacího média Tissue-Tek o.c.t. a následně zmrazeny na - 19 °C. Všechny preparáty byly barveny pomocí hematoxylinu a eosinu.

U králíků, kterým byla implantována vrchní textilní jednotka (varianta A), byla v místě aplikace testovaného preparátu nalezena gelovitá hmota, která si stále udržovala jistou soudržnost a dala se natáhnout do původního tvaru vlákna. Následná chemická analýza potvrdila, že se jednalo o zbytky textilní jednotky (nitě), obsahující částečně degradovaný lauroyl hyaluronanu. Histologické vyšetření dásně králíků potvrdilo přetrvávání testovaného preparátu v místě aplikace.

U králíků, kterým byla implantována spodní textilní jednotka (varianta B), nebyly v místě aplikace testovaného preparátu nalezeny žádné zbytky implantované textilní jednotky (nitě). Histologické vyšetření dásně králíků potvrdilo přítomnost eosinofilních buněk. Samotný preparát nalezen nebyl.

Provedený *in vivo* test potvrdil, že vrchní a spodní textilní jednotka degradovala rozdílně. Jednotka obsahující vlákna z lauroylu HA s vyšším hmotnostním podílem substituentu (vázaného lauroylu) byla v místě implantace nalezena i po 2 týdnech, zatímco jednotka s nižším hmotnostním podílem substituentu v lauroylu HA již byla vstřebána. Tyto výsledky korespondují se stanovením rychlosti enzymatické degradace vláken z lauroylu HA v prostředí *in vitro* (viz hodnoty v příkladech 5 a 6). Výsledky testu nenaznačují, že by testovaný preparát měl negativní vliv na vnitřní orgány zvířete, nebo na měkké tkáně ve svém okolí.

Příklad 18: Sada tří textilních jednotek obsahujících vlákna z lauroylu HA s různým podílem substituentu, jejich bezpečnost a biodegradace v prostředí *in vivo*

A) Vrchní textilní jednotka

Byla použita monofilová vlákna z hyaluronanu o molární hmotnosti $3,99 \times 10^5$ g/mol a jemnosti 8,2 tex, připravená postupem známým ze stavu techniky (WO2012089179), a vlákna z lauroylu HA o molární hmotnosti $3,5 \times 10^5$ g/mol, hmotnostním podílu substituentu 16,36 hm. % a jemnosti 8,6 tex, připravená obdobným postupem jako v příkladu 6. Rychlost enzymatické degradace vláken z lauroylu HA v podmínkách *in vitro*, stanovená metodou popsanou v příkladu 5, byla 8,9 hm. %/hod (vyhodnocení z odběrů provedených v časech 3-12 hod, do 3. hodiny byla degradace velmi pomalá a projevovalo se spíše botnění vláken). Z vláken byla na horizontálním splétacím stroji Steeger vytvořena splétaná nit, která obsahovala 8 vláken z hyaluronanu a 8 vláken z lauroylu HA. Průměr nitě stanovený laserovým snímačem byl 515 μ m. Následně byla nit pomocí jehlové trysky naimpregnována roztokem oktenidin dihydrochloridu o koncentraci 2,72 mg/ml. Jako rozpouštědlo byl použit ethanol. Pro nános byla použita rychlost dávkování 0,1 ml/min. Nit byla převíjena rychlostí 1,9 m/min. Rozpouštědlo bylo z niti odpařeno pomocí deskových infrazářičů. Nit byla vysterylizována pomocí ethylenoxidu. Hmotnostní podíl oktenidinu v niti po sterilizaci byl 0,11 hm. %.

B) Střední textilní jednotka

Byla použita monofilová vlákna z hyaluronanu o molární hmotnosti $3,99 \times 10^5$ g/mol a jemnosti 8,2 tex, připravená postupem známým ze stavu techniky (WO2012089179), a vlákna z lauroylu

HA o molární hmotnosti $3,2 \times 10^5$ g/mol, hmotnostním podílu substituentu 12,98 hm. % a jemnosti 9,3 tex, připravená obdobným postupem jako v příkladech 5 a 6. Rychlost enzymatické degradace vláken z lauroylu HA v podmínkách *in vitro*, stanovená metodou popsanou v příkladu 11, byla 10,4 hm. %/hod (vyhodnocení provedeno z odběrů provedených v časech 3-10 hod, do 3. hodiny byla degradace velmi pomalá a projevovalo se spíše botnění vláken). Z vláken byla na horizontálním splétacím stroji Steeger vytvořena splétaná nit, která obsahovala 8 vláken z hyaluronanu a 8 vláken z lauroylu HA. Průměr nitě stanovený laserovým snímačem byl 501 μ m. Následně byla nit pomocí jehlové trysky naimpregnována roztokem oktenidin dihydrochloridu o koncentraci 3,06 mg/ml. Jako rozpouštědlo byl použit ethanol. Pro nános byla použita rychlost dávkování 0,1 ml/min. Nit byla převíjena rychlostí 1,9 m/min. Rozpouštědlo bylo z niti odpařeno pomocí deskových infrazářičů. Nit byla vysterilizována pomocí ethylenoxidu. Hmotnostní podíl oktenidinu v niti po sterilizaci byl 0,11 hm. %.

C) Spodní textilní jednotka

Byla použita monofilová vlákna z hyaluronanu o molární hmotnosti $3,99 \times 10^5$ g/mol a jemnosti 8,2 tex, připravená postupem známým ze stavu techniky (WO2012089179), a vlákna z lauroylu HA o molární hmotnosti $3,5 \times 10^5$ g/mol, hmotnostním podílu substituentu 9,87 hm. % a jemnosti 8,9 tex, připravená obdobným postupem jako v příkladu 5. Rychlost enzymatické degradace vláken z lauroylu HA v podmínkách *in vitro*, stanovená metodou popsanou v příkladu 11, byla 32,3 hm. %/hod (vyhodnocení provedeno z odběrů provedených v časech 0-3 hod, botnění se pro tato rychle degradující vlákna neprojevilo). Z vláken byla na horizontálním splétacím stroji Steeger vytvořena splétaná nit, která obsahovala 8 vláken z hyaluronanu a 8 vláken z lauroylu HA. Průměr nitě stanovený laserovým snímačem byl 503 μ m. Následně byla nit pomocí jehlové trysky naimpregnována roztokem oktenidin dihydrochloridu o koncentraci 2,72 mg/ml. Jako rozpouštědlo byl použit ethanol. Pro nános byla použita rychlost dávkování 0,1 ml/min. Nit byla převíjena rychlostí 1,9 m/min. Rozpouštědlo bylo z niti odpařeno pomocí deskových infrazářičů. Nit byla vysterilizována pomocí ethylenoxidu. Hmotnostní podíl oktenidinu v niti po sterilizaci byl 0,12 hm. %.

Textilní jednotky A, B a C byly implantovány do dásně králíka způsobem popsaným v příkladu 16. Do sliznice však byly v tomto případě vloženy všechny 3 testované textilní jednotky (tedy sada tří niti), a to od každé varianty úsek nitě o délce 1 cm, celkem tedy 3 cm dentálního přípravku na každou stranu dolní čelisti.

U jednotlivých skupin králíků byl dentální přípravek ponechán v dásni různý časový úsek od implantace, a to 2 dny, 2 týdny, 4 týdny a 6 týdnů. Následně bylo provedeno vyšetření a odběry způsobem popsaným v příkladu 17.

Histologické vyšetření králíků s odběrem po 2 dnech prokázalo přítomnost testovaného dentálního přípravku, a to jak ve formě neporušených vláken (pravděpodobně varianta A a B), tak i ve formě zbytků materiálu v mezibuněčné hmotě (pravděpodobně varianta C). Podobné výsledky byly dosaženy i u králíků s odběrem po 2 týdnech, kdy byla na histologickém preparátu opět zastižena nit, obsahující téměř neporušená vlákna a zároveň zbytky vláken v jejich těsném okolí (viz obr. 4 a). U skupin, kde byl odběr proveden po 4 týdnech a po 6 týdnech, již v žádném z preparátů nebyl nalezen testovaný dentální přípravek, ale pouze zmožnění reparativní tkáně v místě aplikace materiálu (viz obr. 4 b). Místo vložení dentálního přípravku bylo zhojeno ad integrum. Okolí implantovaného dentálního přípravku neneslo žádné známky zánětlivé reakce, popř. jakéhokoliv jiného poškození. Histologicky bylo prokázáno, že testovaný materiál vydržel jistě po dobu 2 týdnů, na druhou stranu při kontrole ve 4 týdnech byl již plně resorbován a v místě aplikace byla pouze reparativní tkáň. Po 6 týdnech již bylo místo aplikace plně zhojeno.

Příklad 19: Srovnání dentálního přípravku v podobě nitě s dentálním přípravkem v podobě gelu v rámci *in vivo* testování

Pro srovnávací *in vivo* test na králičím modelu byl použit dentální přípravek podle vynálezu v podobě sady, popsany v příkladu 18 a komerční dentální přípravek Pocket-X®Gel (Prudentix Ltd, Izrael), vycházející z patentového spisu WO18158764, který dle informace v příbalovém letáku obsahoval purifikovanou vodu, poloxamer 407, fenoxxyethanol, kyselinu hyaluronovou (0,8 %) a oktenidin hydrochlorid (0,625 %).

1 týden před vlastní implantací dentálních přípravků byl následujícím postupem vytvořen zvířatům v horní i dolní čelisti chobot: Králíci byli uvedeni do celkové anestezie. Následně jim byl na horní i dolní čelisti proveden slizniční řez, který začínal na hrotu alveolárního hřebene v oblasti distálně od levého řezáku, v úrovni levého řezáku se řez stočil vestibulárně a byl veden v gingiválním sulcu levého a pravého řezáku a poté se stočil distálně od pravého řezáku opět na hrot alveolárního hřebene. Takto vytvořený lalok byl odklopen a byla obnažena alveolární kost čelisti. Pomocí mikromotoru s tvrdokovovým vrtáčkem kulovitěho tvaru byly sneseny cca 2 mm vestibulární lamely alveolární kosti čelisti kryjící krčkovou část kořenů zubů a do rány (do místa odbroušené kosti) bylo vloženo retrakční vlákno (ve stomatologii běžně užívaný materiál). Úkolem retrakčního vlákna bylo zabránit opětovnému připojení gingivy k zubu, a pomoci tak vytvořit prostředí, kdy bude vnitřní měkká tkáň uvnitř vytvořeného chobotu infikována vlastními bakteriemi, běžně přítomnými v dutině ústní králíka, pokryta granulační tkání, a tak simulovat vnitřní prostředí paradontálního chobotu. Po vložení retrakčního vlákna byl vytvořený lalok přiložen zpět do původní pozice a po stranách a v mezizubním prostoru řezáků fixován pomocí nevstřebatelného šití. Po 1 týdnu byla zvířata uvedena do celkové anestezie, ve které jim bylo retrakční vlákno odstraněno a do vzniklého chobotu na obou čelistech jim byl vložen dle příslušnosti zvířete do pokusné skupiny dentální přípravek (skupiny čítaly 5 zvířat pro každý přípravek). V případě dentálního přípravku podle vynálezu se jednalo o 3 odlišné textilní jednotky (spodní, střední a vrchní) v podobě nitě o délce 1 cm, celkem tedy 6 cm, resp. 7,5 mg na 1 zvíře. Dentální přípravek Pocket X-Gel byl v souladu s pokyny uvedenými v jeho příbalovém letáku dávkován pomocí injekční stříkačky tak, že byl chobot postupně vyplněn gelem až po okraj. Do každého chobotu bylo aplikováno cca 35 μ l gelu, celkem tedy cca 70 μ l gelu na zvíře. Po vložení dentálního přípravku do chobotu byl lalok fixován stehem v mezizubním prostoru řezáků pomocí nevstřebatelného šití. V případě dentálního přípravku podle vynálezu byla aplikace snadná a přesná. Nítě byly jednoduše vloženy pomocí pinzety do chobotu, kde přilnuly k vlhkému povrchu sliznice a zde setrvaly; nebyly vytlačovány ven pohybem čelisti nebo otěrem dásně o vnitřní stranu pysků. Oproti tomu byla aplikace Pocket-X®Gelu poměrně náročná. Kvůli vysoké viskozitě se gel obtížně vytlačoval stříkačkou do chobotu. V chobotu však gel dostatečně nepřilnul ke sliznici ani nezatuhnul tak, aby zde po přilnutí dásně k zubu zůstal. Již bezprostředně po implantaci gelu bylo zaznamenáno, že gel je vytlačován z chobotu a vytéká ven. Při kontrole aplikovaného místa 3 hod po aplikaci už u některých zvířat nebyl gel nalezen.

Po 48 hodinách od zákroku byla zvířata uvedena do celkové anestezie. Následně bylo provedeno makroskopické vyšetření a fotodokumentace oblastí v horní a dolní čelisti, kde byl vložen testovaný preparát. Poté byla zvířata utrácena předávkováním celkového anestetika a byly odebrány vzorky tkáně v místě implantace preparátu včetně případného zbytku implantovaného dentálního přípravku z jedné čelisti pro zhodnocení degradace materiálu.

Choboty v horní i dolní čelisti králíků vykazovaly před implantací dentálních přípravků zánět a byl zde přítomný fibrinový povlak. Při vyšetření zvířat po 48 hodinách byla dásně horní čelisti v místě chobotu již přirostlá, a to jak u králíků ze skupiny s dentálním přípravkem podle vynálezu, tak u králíků s přípravkem Pocket-X®Gel. Výrazné rozdíly mezi skupinami však byly patrné na stavu chobotů v dolní čelisti. V případě dentálního přípravku v podobě nitě podle vynálezu byly choboty zcela bez zánětu, tkáň byla růžová a prokrvená, proces hojení nebyl nijak narušen. U zvířat, kterým byl aplikován přípravek Pocket-X®Gel byl v chobotech dolní čelisti přítomen hnis, mléčná gelovitá hmota a u jednoho králíka přetrvával fibrinový povlak.

Příklad 20: Textilní jednotka z hyaluronanu s obsahem chlorhexidinu

Byla použita monofilová vlákna z hyaluronanu o molární hmotnosti $4,3 \times 10^5$ g/mol a jemnosti 7,3 tex, připravená postupem známým ze stavu techniky (WO2012089179). Ze 16 těchto vláken byla na horizontálním splétacím stroji Steeger vytvořena splétaná nit o průměru $433 \mu\text{m}$ (stanoveno pomocí optického mikroskopu). Následně byla každá nit rozdělena na 2 úseky, které byly pomocí jehlové trysky naimpregnovány roztokem chlorhexidinu o dvou různých koncentracích, a to 2,72 mg/ml a 3,40 mg/ml. Jako rozpouštědlo byl použit acetonitril. Pro nános byla použita rychlost dávkování 0,1 ml/min. Nit byla převíjena rychlostí 1,95 m/min. Rozpouštědlo bylo z niti odpařeno pomocí deskových infrazářičů. Výsledný hmotnostní podíl chlorhexidinu v niti byl 0,11 hm. % pro koncentraci 2,72 mg/ml a 0,18 hm. % pro koncentraci 3,40 mg/ml.

Příklad 21: Textilní jednotka z hyaluronanu a z lauroylu hyaluronanu s obsahem chlorhexidinu

Byla použita monofilová vlákna z hyaluronanu o molární hmotnosti $3,99 \times 10^5$ g/mol a jemnosti 7,7 tex, připravená postupem známým ze stavu techniky (WO2012089179) a monofilová vlákna z lauroylu HA o molární hmotnosti $3,4 \times 10^5$ g/mol, hmotnostním podílu substituentu 10,86 hm. % a jemnosti 8,6 tex, připravená obdobným postupem jako v příkladu 5. Na horizontálním splétacím stroji Steeger byla vytvořena splétaná nit, která obsahovala 8 vláken z hyaluronanu a 8 vláken z lauroylu HA. Nit měla průměr $488 \mu\text{m}$. Následně byla nit pomocí jehlové trysky naimpregnována roztokem chlorhexidinu o koncentraci 2,72 mg/ml. Jako rozpouštědlo byl použit acetonitril. Pro nános byla použita rychlost dávkování 0,1 ml/min. Nit byla převíjena rychlostí 1,9 m/min. Rozpouštědlo bylo z niti odpařeno pomocí deskových infrazářičů. Výsledný hmotnostní podíl chlorhexidinu v niti byl 0,10 hm. %.

Příklad 22: Vliv rychlosti převíjení na nános chlorhexidinu na nit

Byla použita monofilová vlákna z hyaluronanu o molární hmotnosti $3,99 \times 10^5$ g/mol a jemnosti 7,7 tex, připravená postupem známým ze stavu techniky (WO2012089179) a monofilová vlákna z lauroylu HA o molární hmotnosti $3,4 \times 10^5$ g/mol, hmotnostním podílu substituentu 13,11 hm. % a jemnosti 7,9 tex, připravená obdobným postupem jako v příkladu 5. Na horizontálním splétacím stroji Steeger byla vytvořena splétaná nit, která obsahovala 8 vláken z hyaluronanu a 8 vláken z lauroylu HA. Nit měla průměr $471 \mu\text{m}$. Následně byla nit rozdělena na 3 úseky, které pak byly pomocí jehlové trysky naimpregnovány roztokem chlorhexidinu o koncentraci 2,72 mg/ml. Jako rozpouštědlo byl použit acetonitril. Pro nános byla použita rychlost dávkování 0,1 ml/min. Během nánosu byly jednotlivé úseky převíjeny odlišnou rychlostí, a to 1,6 m/min, 1,7 m/min a 2,2 m/min. Rozpouštědlo bylo z niti odpařeno pomocí deskových infrazářičů. Výsledný hmotnostní podíl chlorhexidinu v niti byl 0,18 hm. % pro rychlost 1,6 m/min, 0,14 hm. % pro rychlost 1,7 m/min a 0,10 hm. % pro rychlost 2,2 m/min.

Příklad 23: Syntéza chloramidu hyaluronanu

10 g hyaluronanu o molární hmotnosti 9×10^5 g/mol bylo rozpuštěno ve 1000 ml destilované vody. Pak bylo přidáno 6 ml kyseliny octové a po 15 minutách míchání při 20 °C byly přidány 0,3 ekvivalenty sodné soli dichlorisokyanurové kyseliny. Směs pak byla 20 hodin míchána při 20 °C, a pak srážena 5 litry isopropanolu a filtrována. Tuhý podíl byl promyt 2 litry isopropanolu a sušen ve vakuu 20 hodin. Výsledný hmotnostní podíl substituentu byl 4,1 hm. % (DS dle NMR 48 %), molární hmotnost 5×10^5 g/mol.

Příklad 24: Syntéza chloramidu hyaluronanu s nízkým podílem substituentu

10 g hyaluronanu o molární hmotnosti 5×10^5 g/mol bylo rozpuštěno v 1000 ml destilované vody. Pak bylo přidáno 6 ml kyseliny octové a po 15 minutách míchání při 20 °C bylo přidáno 0,05 ekvivalentů sodné soli dichlorisokyanurové kyseliny. Směs byla pak 20 hodin míchána při 20 °C, pak srážena 5 litry isopropanolu a filtrována. Tuhý podíl byl promyt 2 litry isopropanolu a sušen

ve vakuu 20 hodin. Výsledný hmotnostní podíl substituentu byl 0,6 hm. % (DS dle NMR 7 %), molární hmotnost $1,9 \times 10^5$ g/mol.

Příklad 25: Chloramidové vlákno

5

Pro tvorbu vlákna byl jako vstupní surovina použit chloramid hyaluronanu připravený dle příkladu 23. Rozpuštěním 2,5 g tohoto polymeru v 50 ml demineralizované vody byl připraven roztok o koncentraci 50 mg/ml. Po rozpuštění byl roztok převeden do injekční stříkačky a odplyněn pomocí centrifugy. Roztok byl dávkován rychlostí 200 μ l/min do srážecí lázně tvořené směsí kyselina mléčná - isopropanol v poměru 1:4. Vláknem bylo navíjeno rychlostí 1,47 m/min. Následně bylo vlákno promyto v ethanolu a zasušeno. Jemnost vlákna byla 7,9 tex, pevnost 1,2 N a tažnost 21 %.

15

Příklad 26: Chloramidové vlákno s nízkým podílem substituentu

15

Pro tvorbu vlákna byl jako vstupní surovina použit chloramid hyaluronanu připravený dle příkladu 24. Rozpuštěním 3,5 g tohoto polymeru v 70 ml demineralizované vody byl připraven roztok o koncentraci 50 mg/ml. Po rozpuštění byl roztok převeden do injekční stříkačky a odplyněn pomocí centrifugy. Roztok byl pomocí trysky dávkován rychlostí 200 μ l/min do srážecí lázně tvořené směsí kyselina mléčná - isopropanol v poměru 1:4. Vláknem bylo navíjeno rychlostí 1,47 m/min. Následně bylo vlákno promyto v ethanolu a zasušeno. Jemnost vlákna byla 7,2 tex, pevnost 1,1 N a tažnost 8 %.

25

Příklad 27: Směsná chloramidová vlákna z chloramidu hyaluronanu a lauroylu hyaluronanu

25

Následujícím způsobem byly vytvořeny 3 varianty směsného chloramidového vlákna s odlišným hmotnostním podílem chloramidu hyaluronanu ve vláknech. Pro tvorbu vláken byl jako vstupní surovina použit chloramid hyaluronanu o molární hmotnosti $3,8 \times 10^5$ g/mol a hmotnostním podílu substituentu 7,0 hm. % (DS dle NMR 85 %), připravený dle spisu CZ308010 (příklad 16), a lauroyl hyaluronan o molární hmotnosti $3,3 \times 10^5$ g/mol a hmotnostním podílu substituentu 17,13 %, připravený obdobným postupem jako v příkladu 3. Rozpuštěním obou polymerů ve směsi demineralizovaná voda - isopropanol byly připraveny roztoky o koncentraci 50 mg/ml s různým hmotnostním poměrem obsažených polymerních složek (navážky složek, jejich hmotnostní podíly a objemy rozpouštědel viz tabulka 19). Po rozpuštění byl každý roztok převeden do injekční stříkačky a odplyněn pomocí centrifugy. Roztok byl pak pomocí trysky dávkován rychlostí 200 μ l/min do srážecí lázně tvořené směsí kyselina mléčná - isopropanol v poměru 1:4. Vláknem bylo navíjeno rychlostí 1,32 m/min. Následně bylo vlákno promyto nejprve v ethanolu, pak v acetonu a nakonec zasušeno. Fyzikální vlastnosti jednotlivých variant vláken jsou uvedeny v tabulce 19.

40

Tabulka 19. Procesní parametry a fyzikální charakteristiky směsných chloramidových vláken

Vlákno	Polymerní složka	Navážka [g]	Hmotnostní podíl ve vláknech [hm. %]	Objem rozpouštědla [ml]	Jemnost [tex]	Pevnost [N]	Tažnost [%]
A	Chloramid HA	1,17	33	70	9,0	0,4	12
	Lauroyl HA	2,34	67				
B	Chloramid HA	1	40	50	9,7	0,5	8
	Lauroyl HA	1,5	60				
C	Chloramid HA	1,25	50	50	8,7	0,4	3
	Lauroyl HA	1,25	50				

Příklad 28: Směsná chloramidová vlákna z chloramidu hyaluronanu a kyseliny hyaluronové

Následujícím způsobem byly vytvořeny 4 varianty směsného chloramidového vlákna s odlišným
 5 hmotnostním podílem chloramidu hyaluronanu ve vlákne. Pro tvorbu vláken byl jako vstupní
 surovina použit chloramid hyaluronanu o molární hmotnosti $7,8 \times 10^4$ g/mol a hmotnostním podílu
 substituentu 7,9 hm. % (DS dle NMR 96 %), připravený dle spisu CZ308010 (příklad 10), a
 kyselina hyaluronová o molární hmotnosti $3,99 \times 10^5$ g/mol. Rozpuštěním obou polymerů v
 10 demineralizované vodě byly připraveny roztoky o koncentraci 50 mg/ml s různým hmotnostním
 poměrem obsažených polymerních složek (navážky složek, jejich hmotnostní podíly a objemy
 rozpouštědel viz tabulka 20. Po rozpuštění byl každý roztok převeden do injekční stříkačky a
 odplyněn pomocí centrifugy. Roztok byl pak pomocí trysky dávkován rychlostí 200 μ l/min do
 srážecí lázně tvořené směsí kyselina mléčná - isopropanol v poměru 1:4. Vlákně bylo navíjeno
 15 rychlostí 1,47 m/min. Následně bylo vlákno promyto v ethanolu a nakonec zasušeno. Fyzikální
 vlastnosti jednotlivých variant vláken jsou uvedeny v tabulce 20.

Tabulka 20 Procesní parametry a fyzikální charakteristiky směsných chloramidových vláken

Vlákně	Polymer	Navážka [g]	Hmotnostní podíl ve vlákne [hm. %]	Objem rozpouštědla [ml]	Jemnost [tex]	Pevnost [N]	Tažnost [%]
A	Chloramid HA	1,17	33	70	7,6	0,5	12
	HA	2,34	67				
B	Chloramid HA	1	40	50	8,4	0,7	15
	HA	1,5	60				
C	Chloramid HA	1,25	50	50	8,4	0,6	13
	HA	1,25	50				
D	Chloramid HA	1,5	60	50	8,3	0,8	10
	HA	1	40				

Příklad 29: Textilní jednotky obsahující chloramid hyaluronanu

Byla použita monofilová vlákna z hyaluronanu o molární hmotnosti $4,3 \times 10^5$ g/mol, připravená
 postupem známým ze stavu techniky (WO2012089179), monofilová vlákna z laurolyl HA o
 molární hmotnosti $3,3 \times 10^5$ g/mol, připravená obdobným postupem jako v příkladech 5 a 6,
 25 chloramidová vlákna připravená podle příkladu 25, směsná chloramidová vlákna s hmotnostním
 podílem chloramidu HA ve vlákne 33 hm. % a směsná chloramidová vlákna s hmotnostním
 podílem chloramidu HA ve vlákne 40 hm. %, připravená podle příkladu 27 a směsná chloramidová
 vlákna s hmotnostním podílem chloramidu HA ve vlákne 60 hm. %, připravená podle příkladu 28.
 Z těchto vláken byla na horizontálním splétacím stroji Steeger vytvořena série splétaných nití
 30 (textilních jednotek), které obsahovaly kombinaci chloramidových vláken nebo směsných
 chloramidových vláken a vláken z hyaluronanu nebo vláken z laurolyl hyaluronanu; celkem každá
 nit obsahovala 16 vláken. Hodnoty hmotnostního podílu P_{CV} [hm. %] chloramidových vláken a
 směsných chloramidových vláken v textilní jednotce (nitě) byly vypočítány podle vztahu

$$P_{CV} = N_{CV} \times T_{CV} / (N_{CV} \times T_{CV} + N_{HA} \times T_{HA}) \times 100$$

a

$$P_{CV} = N_{CV} \times T_{CV} / (N_{CV} \times T_{CV} + N_D \times T_D) \times 100,$$

- 5 kde N_{CV} je počet chloramidových nebo směsných chloramidových vláken v niti, T_{CV} je jemnost chloramidových nebo směsných chloramidových vláken v niti, N_{HA} je počet vláken z hyaluronanu v niti, T_{HA} je jemnost vláken z hyaluronanu, N_D je počet vláken z nepolárního derivátu HA (zde lauroylu HA) v niti a T_D je jemnost vláken z nepolárního derivátu HA (zde lauroylu HA). Hodnoty hmotnostního podílu P_{CT} [hm. %] chloramidového derivátu HA v textilní jednotce – niti byly
- 10 vypočítány podle vztahu

$$P_{CT} = P_{CI} \times P_{CV} / 100,$$

- 15 kde P_{CI} [hm. %] je hmotnostní podíl chloramidového derivátu HA ve vlákne. Charakteristiky vláken a nití, včetně výsledného hmotnostního podílu chloramidového derivátu v textilní jednotce - niti jsou uvedeny v tabulce 21 a tabulce 22.

Tabulka 21. Textilní jednotky obsahující chloramidová nebo směsná chloramidová vlákna – charakteristiky vláken a nití.

Textilní jednotka	Materiálové složení vláken, (hm. podíl substituentu v derivátu - chloru nebo lauroylu)	P_{CI} - hmotnostní podíl chloramidu HA ve vlákne [hm. %]	Jemnost vláken [tex]	Počet vláken v niti
A	Hyaluronan	-	7,3	8
	Chloramid HA (4,1 hm. %)	100	7,9	8
B	Lauroyl HA (13,51 hm. %)	-	8,6	8
	Chloramid HA (7 hm. %) + Lauroyl HA (17,13 hm. %)	40	9,7	8
C	Lauroyl HA (17,08 hm. %)	-	8,2	12
	Chloramid HA (7 hm. %) + Lauroyl HA (17,13 hm. %)	33	9,0	4
D	Lauroyl HA (17,08 hm. %)	-	8,2	8
	Hyaluronan + Chloramid HA (7,9 hm. %)	60	8,3	8

Tabulka 22. Textilní jednotky obsahující chloramidová nebo směsná chloramidová vlákna.

Textilní jednotka	Materiálové složení vláken (hm. podíl substituentu v derivátu - chloru nebo lauroylu)	P_{CV} - hmotnostní podíl (směsných) chloramidových vláken v textilní jednotce [hm. %]	P_{CT} - hmotnostní podíl chloramidu HA v textilní jednotce [hm. %]
A	Hyaluronan	52	52
	Chloramid HA (4,1 hm. %)		
B	Lauroyl HA (13,51 hm. %)	53	21

	Chloramid HA (7 hm. %) + Lauroyl HA (17,13 hm. %)		
C	Lauroyl HA (17,08 hm. %)	27	9
	Chloramid HA (7 hm. %) + Lauroyl HA (17,13 hm. %)		
D	Lauroyl HA (17,08 hm. %)	50	30
	Hyaluronan +		
	Chloramid HA (7,9 hm. %)		

Odkazy

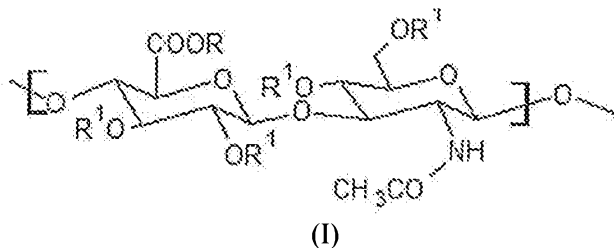
- Bobula, T., Buffa, R., Hermannová, M., Kohutová, L., Procházková, P., Vágnerová, H. et al., 2017. A novel photopolymerizable derivative of hyaluronan for designed hydrogel formation. *Carbohydrate Polymers*, 161, 277–285.
- Chmelař, J., Mrázek, J., Hermannová, M., Kubala, L., Ambrožová, G., Kocurková, A., Drmota, T., Nešporová, K., Grusová, L., Velebný, V., 2019. Biodegradable free-standing films from lauroyl derivatives of hyaluronan. *Carbohydrate Polymers*, 224, 115162.
- Golub, L. M., Suomalainen, K. and Sorsa, T., 1992. Host modulation with tetracyclines and their chemically modified analogues. *Curr Opin Dent*, 2, 80-90.
- Gontiya, G., Galgali, S. R., 2012. Effect of hyaluronan on periodontitis: A clinical and histological study. *J Indian Soc Periodontol*. 16(2), 184-192.
- Gurha, S. et al., 2016. Effect of Tetracycline Hydrochloride Fibers (PeriocolTc) on The Level of P. Gingivalis in Chronic Generalized Periodontitis: Clinical & Microbiological Study. *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences*, 15 (8), 100–107.
- Hardy, K., Sunnucks, K., Gil, H., Shabir, S., Trampari, E., Hawkey, P., Webber, M., 2018. Increased Usage of Antiseptics Is Associated with Reduced Susceptibility in Clinical Isolates of Staphylococcus aureus. *mBio*, May 29, 2018, DOI: 10.1128/mBio.00894-18.
- Hoang, T., Jorgensen, M. G., Keim, R. G., Pattison, A. M., Slots, J., 2003. Povidone-iodine as a periodontal pocket disinfectant. *J Periodont Res* 38(3), 311–317.
- Hübner, N.-O., Siebert, J., Kramer, A., 2010. Octenidine Dihydrochloride, a Modern Antiseptic for Skin, Mucous Membranes and Wounds. *Skin Pharmacol Physiol* 23, 244–258.
- Jain, N., Jain, G. K., Javed, S. et al., 2008. Recent approaches for the treatment of periodontitis. *Drug Discovery Today* 13, 932-943.
- Jentsch, H., Pomowski, R., Kundt, G., Göcke, R., 2003. Treatment of gingivitis with hyaluronan. *J Clin Periodontol*. 30(2), 159-164.
- Kataria, S., Chandrashekar, K. T., Mishra, R., Tripathi, V., Galav, A. and Sthapak, U., 2015. Effect of tetracycline HCL (periodontal plus AB) on *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* levels in chronic periodontitis. *Archives of Oral and Dental Research*, 2:1. Retrieved from <http://www.vipoa.org/oralident>; <<http://www.hoajonline.com/oralbioident/2053-5775/3/2#ref6>>
- Khatti, S., Arora, A., Sumanth, K. N., Prashanti, E., Bhat, K. G., Kusum, C., Johnson, T. M., Lodi, G., 2017. Adjunctive systemic antimicrobials for the non-surgical treatment of chronic and aggressive periodontitis. *Cochrane Database Syst Rev*, Issue 2. Art. No.: CD012568.

- Kramer, A., Dissemmond, J., Kim, S., Willy, C., Mayer, D., Papke, R., Tuchmann, F., Assadian, O, 2018. Consensus on Wound Antisepsis: Update 2018. *Skin Pharmacol Physiol*, 31(1), 28-58.
- 5 Lachapelle, J.-M., 2014. A comparison of the irritant and allergenic properties of antiseptics. *Eur J Dermatol* 24 (1), 3–9.
- Listgarten, M. A., Loomer, P. M., 2004. Microbial identification in the management of periodontal diseases: A systematic review. *Annals of Periodontology*, 8(1), 182-192.
- 10 Mesa, F. L., Aneiros, J., Cabrera, A., Bravo, M., Caballero, T., Revelles, F., Moral, R.G. de, O'Valle, F., 2002. Antiproliferative effect of topic hyaluronic acid gel. Study in gingival biopsies of patients with periodontal disease. *Histol and Histopathol.* 17(3), 747-753.
- 15 Müller, G., Kramer, A., 2008. Biocompatibility index of antiseptic agents by parallel assessment of antimicrobial activity and cellular cytotoxicity. *J. Antimicrob. Chemother.* 64, 1281-87.
- Nair, S., Anoop, K., 2012. Intraperiodontal pocket: An ideal route for local antimicrobial drug delivery. *J Adv Pharm Technol Res.* 3 (1), 9–15.
- 20 Obermeier, A., Schneider, J., Wehner, S., Matl, F. D., Schieker, M., Eisenhart-Rothe, R. von, Stemberger, A., Burgkart, R., 2014. Novel high efficient coatings for anti-microbial surgical sutures using chlorhexidine in fatty acid slow-release carrier systems. *PLoS One*, 9(7), e101426.
- 25 Obermeier, A. et. al., 2015. *In vitro* evaluation of novel antimicrobial coatings for surgical sutures using octenidine. *BMC Microbiology*, 15.
- Pepeliaev, S., Hrudíková, R., Jílková, J., Pavlík, J., Smirnov, D., Černý, Z., et al., 2017. Colorimetric enzyme-coupled assay for hyaluronic acid determination in complex samples. *European Polymer Journal*, 94, 460–470.
- 30 Piloni, A., Annibali, S., Dominici, F., Paolo, C. Di, Papa, M., Cassini, M. A., Polimeni, A., 2011. Evaluation of the efficacy of an hyaluronic acid-based biogel on periodontal clinical parameters. A randomized-controlled clinical pilot study. *Ann Stomatol*, 2(3-4), 3-9.
- 35 Pirnazar, P., Wolinsky, L., Nachnani, S., Haake, S., Piloni, A., Bernard, G. W., 1999. Bacteriostatic Effects of Hyaluronic Acid. *J Periodontol*, 70(4), 370-374.
- Quirynen, M., Teughels, W., Soete, M. De, Steenberghe, D. Van, 2000. Topical antiseptics and antibiotics in the initial therapy of chronic adult periodontitis: microbiological aspects. *Periodontology*, 2002, 28, 72–90.
- 40 Rams, T., Slots, J., 1996. Local delivery of antimicrobial agents in the periodontal pocket. *Periodontology*, 10, 139–159.
- 45 Rocha, H. A. da, Silva, C. F., Santiago, F. L., Martins, L. G., Dias, P. C., Magalhães, D. de, 2015. Local Drug Delivery Systems in the Treatment of Periodontitis: A Literature Review. *J Int Acad Periodont*, 17(3), 82–90.
- 50 Sapna, N., Vandana, K. L., 2011. Evaluation of hyaluronan gel (Gengigel®) as a topical applicant in the treatment of gingivitis. *J Investig Clin Dent.* 2(3), 162-170.
- Varoni, E., Tarce, M., Lodi, G., Carrassi, A., 2012. Chlorhexidine (CHX) in dentistry: state of the art. *Minerva Stomatologica*, 61(9), 399-419.

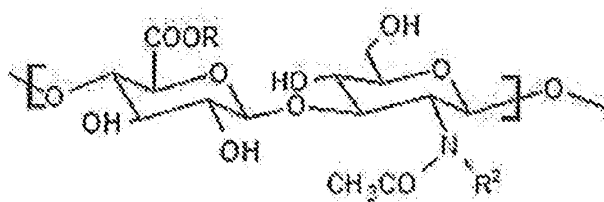
Welk, A. et al., 2016. Antibacterial and antiplaque efficacy of a commercially available octenidine-containing mouthrinse. *Clin Oral Investig*, 20(7), 1469–1476.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Biodegradabilní dentální přípravek, **vyznačující se tím**, že obsahuje alespoň jedno ve vodě rozpustné vlákno z kyseliny hyaluronové nebo její fyziologicky přijatelné soli a alespoň jedno vlákno z nepolárního derivátu kyseliny hyaluronové podle obecného vzorce I



- 10 kde R je vodík, fyziologicky přijatelný kationt kovu, benzyl nebo ethyl, R¹ je H nebo -C(=O)C_xH_y, kde x je celé číslo v rozmezí 5 až 17 a y celé číslo v rozmezí 7 až 35 a C_xH_y je lineární nebo rozvětvený, nasycený nebo nenasycený řetězec, přičemž alespoň v jedné opakující se jednotce je alespoň jeden substituent, kterým je -C(=O)C_xH_y, nebo jeden ze substituentů, kterými jsou benzyl, nebo ethyl, s podmínkou, když R je benzyl nebo ethyl, pak R¹ je H a když R¹ je -C(=O)C_xH_y, pak R je vodík nebo fyziologicky přijatelný kationt kovu,
- 15 a molární hmotnost nepolárního derivátu kyseliny hyaluronové podle obecného vzorce I je v rozmezí 1,0 x 10⁵ až 1,2 x 10⁶ g/mol.
- 20 2. Biodegradabilní dentální přípravek podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že molární hmotnost kyseliny hyaluronové nebo její fyziologicky přijatelné soli je 1,0 x 10⁵ až 1,2 x 10⁶ g/mol, s výhodou 3,0 x 10⁵ až 5,0 x 10⁵ g/mol.
- 25 3. Biodegradabilní dentální přípravek podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že molární hmotnost nepolárního derivátu kyseliny hyaluronové je s výhodou v rozsahu 2,5 x 10⁵ až x 10⁵ g/mol.
- 30 4. Biodegradabilní dentální přípravek podle kteréhokoliv z nároků 1 až 3, **vyznačující se tím**, že acylová skupina -C(=O)C_xH_y nepolárního derivátu kyseliny hyaluronové podle obecného vzorce I je vybrána ze skupiny obsahující kapronoyl, lauryloyl, kaprinoyl, lauroyl, myristoyl, palmitoyl, stearoyl, oleoyl, s výhodou lauroyl a palmitoyl.
- 35 5. Biodegradabilní dentální přípravek podle kteréhokoliv z nároků 1 až 4, **vyznačující se tím**, že hmotnostní podíl substituentu v nepolárním derivátu kyseliny hyaluronové podle obecného vzorce I je v rozmezí 5 až 27 hm%, s výhodou 9 až 20hm.%.
- 40 6. Biodegradabilní dentální přípravek podle kteréhokoliv z nároků 1 až 5, **vyznačující se tím**, že dále obsahuje alespoň jednu antimikrobiální látku, která je vybrána ze skupiny obsahující antiseptikum nebo antibiotikum nebo jejich kombinaci, s výhodou vybrané ze skupiny obsahující chlorhexidin, oktenidin, jeho fyziologicky přijatelnou sůl, povidon jodid, polyhexanid, triklosan, chloramin, tetracyklin, metronidazol, chloramidový derivát kyseliny hyaluronové podle obecného vzorce II



(II)

- kde R je H, fyziologicky přijatelný kation kovu,
 5 R² je H nebo Cl,
 přičemž jeho molární hmotnost je v rozmezí: $2,0 \times 10^4$ až $6,0 \times 10^5$ g/mol a hmotnostní podíl Cl je v rozmezí 0,4 až 8,1 hm. %, s výhodou oktenidin, nebo jeho fyziologicky přijatelná sůl nebo chloramidový derivát kyseliny hyaluronové podle obecného vzorce II nebo jeho fyziologicky přijatelná sůl, výhodněji oktenidin dihydrochlorid.
- 10
7. Biodegradabilní dentální přípravek podle nároku 6, **vyznačující se tím**, že antimikrobiální látka je obsažena v alespoň jednom vlákne a/nebo na jejím povrchu.
- 15
8. Biodegradabilní dentální přípravek podle nároku 6 nebo nároku 7, **vyznačující se tím**, že antimikrobiální látka je ve formě nánosu na vlákne v množství 0,01 až 2,0 hm. %, s výhodou 0,05 až 0,20 hm. %, výhodněji 0,07 až 0,15 hm. %. 9
- 20
9. Biodegradabilní dentální přípravek podle nároku 6 nebo nároku 7, **vyznačující se tím**, že chloramidový derivát kyseliny hyaluronové podle obecného vzorce II je v přípravku obsažen ve formě alespoň jednoho chloramidového vlákna z chloramidového derivátu kyseliny hyaluronové podle obecného vzorce II nebo ve formě směsného chloramidového vlákna obsahujícího chloramidový derivát kyseliny hyaluronové podle obecného vzorce II a kyselinu hyaluronovou nebo chloramidový derivát kyseliny hyaluronové podle obecného vzorce II a nepolární derivát kyseliny hyaluronové podle obecného vzorce I, s výhodou lauroyl hyaluronan nebo palmitoyl hyaluronan.
- 25
10. Biodegradabilní dentální přípravek podle nároku 9, **vyznačující se tím**, že molární hmotnost chloramidového derivátu kyseliny hyaluronové podle obecného vzorce II je v chloramidovém vlákne v rozsahu $1,0 \times 10^5$ až $6,0 \times 10^5$ g/mol, s výhodou $1,5 \times 10^5$ až $5,5 \times 10^5$ g/mol a ve směsném chloramidovém vlákne v rozsahu $2,0 \times 10^4$ až $5,0 \times 10^5$ g/mol, s výhodou $3,0 \times 10^5$ až $4,5 \times 10^5$ g/mol.
- 30
11. Biodegradabilní dentální přípravek podle nároků 9 nebo 10, **vyznačující se tím**, že hmotnostní podíl Cl u chloramidového derivátu kyseliny hyaluronové podle obecného vzorce II je v chloramidovém vlákne v rozsahu 0,4 až 4,7 hm. %, s výhodou 3,4 až 4,7 hm. % a ve směsném chloramidovém vlákne v rozsahu 4,2 až 8,1 hm. %, s výhodou 6,6 až 8,1 hm. %, přičemž hmotnostní poměr mezi chloramidovým derivátem kyseliny hyaluronové podle obecného vzorce II a kyselinou hyaluronovou nebo chloramidovým derivátem kyseliny hyaluronové podle obecného vzorce II a nepolárním derivátem kyseliny hyaluronové obecného vzorce I ve směsném chloramidovém vlákne je v rozmezí 10 : 90 až 70 : 30, s výhodou 40 : 60 až 60 : 40.
- 35
12. Biodegradabilní dentální přípravek podle kteréhokoliv z nároků 1 až 11 **vyznačující se tím**, že je ve formě alespoň jedné textilní jednotky vybrané ze skupiny obsahující vlákna, tkanou, pletenou, netkanou nebo splétanou textilií, s výhodou pruh textilie, dále nit ve formě svazku vláken, zakrouceného svazku vláken, s výhodou ve formě splétané nitě nebo trubičky.
- 40
13. Biodegradabilní dentální přípravek podle nároku 12, **vyznačující se tím**, že obsahuje alespoň jedno chloramidové vlákno nebo směsné chloramidové vlákno, přičemž hmotnostní podíl
- 45

chloramidového derivátu kyseliny hyaluronové podle obecného vzorce II v textilní jednotce je v rozsahu 5 až 55 hm. %, s výhodou 20 až 30 hm. %.

14. Biodegradabilní dentální přípravek podle nároku 12, **vyznačující se tím, že** je ve formě jedné textilní jednotky, kterou je textilie nebo nit, ve které je hmotnostní poměr ve vodě rozpustných vláken z kyseliny hyaluronové vůči vláknům z nepolárního derivátu kyseliny hyaluronové podle obecného vzorce I, obsažených v textilní jednotce je 5 : 95 až 95 : 5, s výhodou 10:90 až 55:45, výhodněji 20:80 až 40:60.
15. Biodegradabilní dentální přípravek podle nároku 14, **vyznačující se tím, že** hmotnostní podíl substituentu na nepolárním derivátu kyseliny hyaluronové obecného vzorce I je v rozmezí 14,0 až 20,0 hm. %, s výhodou 15,5 až 18,0 hm. %.
16. Biodegradabilní dentální přípravek podle kteréhokoliv z nároků 1 až 15, **vyznačující se tím, že** je ve formě sady textilních jednotek, přičemž sada obsahuje alespoň dvě textilní jednotky.
17. Biodegradabilní dentální přípravek podle nároku 16, **vyznačující se tím, že** alespoň jedna textilní jednotka obsahuje vlákno, vlákna, textilií nebo nit, s podmínkou, že v přípravku je obsaženo alespoň jedno ve vodě rozpustné vlákno z kyseliny hyaluronové nebo její fyziologicky přijatelné soli a alespoň jedno vlákno z nepolárního derivátu kyseliny hyaluronové podle obecného vzorce I.
18. Biodegradabilní dentální přípravek podle nároku 16 nebo nároku 17, **vyznačující se tím, že** sada obsahuje jako vrchní textilní jednotku vlákno, vlákna, textilií nebo nit obsahující alespoň jedno vlákno z nepolárního derivátu kyseliny hyaluronové podle obecného vzorce I, přičemž hmotnostní podíl substituentu na nepolárním derivátu kyseliny hyaluronové podle obecného vzorce I je v rozmezí 14 až 20 hm. %, s výhodou 15,5 až 18 hm. % a jako spodní textilní jednotku vlákno, vlákna, textilií nebo nit obsahující alespoň jedno vlákno z kyseliny hyaluronové nebo její fyziologicky přijatelné soli.
19. Biodegradabilní dentální přípravek podle nároku 16, **vyznačující se tím, že** sada obsahuje jako vrchní textilní jednotku vlákna, textilií nebo nit obsahující alespoň jedno vlákno z kyseliny hyaluronové nebo její fyziologicky přijatelné soli a alespoň jedno vlákno z nepolárního derivátu kyseliny hyaluronové podle obecného vzorce I, přičemž hmotnostní podíl substituentu na nepolárním derivátu kyseliny hyaluronové podle obecného vzorce I je v rozmezí 14 až 20 hm. %, s výhodou 15,5 až 18 hm. %, a jako spodní textilní jednotku vlákna, textilií nebo nit obsahující alespoň jedno vlákno z kyseliny hyaluronové nebo její fyziologicky přijatelné soli a alespoň jedno vlákno z nepolárního derivátu kyseliny hyaluronové podle obecného vzorce I, přičemž množství hmotnostní podíl substituentu na nepolárním derivátu kyseliny hyaluronové podle obecného vzorce I je v rozmezí 5 až 14 hm. %, s výhodou 9 až 12,5 hm. %.
20. Biodegradabilní dentální přípravek podle nároku 19, **vyznačující se tím, že** hmotnostní poměr vláken z kyseliny hyaluronové nebo její fyziologicky přijatelné soli vůči vláknům z nepolárního derivátu kyseliny hyaluronové podle obecného vzorce I obsažených ve vrchní textilní jednotce je 5 : 95 až 60 : 40, s výhodou 20 : 80 až 55 : 45 a hmotnostní poměr vláken z kyseliny hyaluronové nebo její fyziologicky přijatelné soli vůči vláknům z nepolárního derivátu kyseliny hyaluronové podle obecného vzorce I obsažených ve spodní textilní jednotce je 20 : 80 až 80 : 20, s výhodou 40 : 60 až 60 : 40.
21. Biodegradabilní dentální přípravek podle nároku 16, **vyznačující se tím, že** sada obsahuje jako vrchní textilní jednotku vlákna, textilií nebo nit obsahující alespoň jedno vlákno z kyseliny hyaluronové nebo její fyziologicky přijatelné soli a alespoň jedno vlákno z nepolárního derivátu kyseliny hyaluronové podle obecného vzorce I, přičemž hmotnostní podíl substituentu na nepolárním derivátu kyseliny hyaluronové podle obecného vzorce I je v rozmezí 14 až 20 hm. %, s výhodou 15,5 až 18 hm. % a jako spodní textilní jednotku textilií nebo nit obsahující alespoň jedno vlákno z kyseliny hyaluronové nebo její fyziologicky přijatelné soli a alespoň jedno vlákno

z nepolárního derivátu kyseliny hyaluronové podle obecného vzorce I, přičemž hmotnostní podíl substituentu na nepolárním derivátu kyseliny hyaluronové podle obecného vzorce I je v rozmezí 14 až 20 hm. %, s výhodou 15,5 až 18,0 hm. %.

- 5 22. Biodegradabilní dentální přípravek podle nároku 21, **vyznačující se tím**, že hmotnostní poměr vláken z kyseliny hyaluronové nebo její fyziologicky přijatelné soli vůči vláknům z nepolárního derivátu kyseliny hyaluronové podle obecného vzorce I obsažených ve vrchní textilní jednotce je 5 : 95 až 60 : 40, s výhodou 20 : 80 až 55 : 45 a hmotnostní poměr vláken z kyseliny hyaluronové nebo její fyziologicky přijatelné soli vůči vláknům z nepolárního derivátu kyseliny hyaluronové
10 podle obecného vzorce I obsažených ve spodní textilní jednotce je 50 : 50 až 95 : 5, s výhodou 60 : 40 až 80 : 20.

23. Biodegradabilní dentální přípravek podle nároku 16, **vyznačující se tím**, že sada obsahuje jako vrchní textilní jednotku vlákna, textilií nebo nit obsahující alespoň jedno vlákno z kyseliny
15 hyaluronové nebo její fyziologicky přijatelné soli a alespoň jedno vlákno z nepolárního derivátu kyseliny hyaluronové podle obecného vzorce I, přičemž hmotnostní podíl substituentu na nepolárním derivátu kyseliny hyaluronové podle obecného vzorce I je v rozmezí 15,5 až 20 hm. %, s výhodou 15,5 až 18 hm. %, dále jako střední textilní jednotku vlákna, textilií nebo nit obsahující alespoň jedno vlákno z kyseliny hyaluronové nebo její fyziologicky přijatelné soli a
20 alespoň jedno vlákno z nepolárního derivátu kyseliny hyaluronové podle obecného vzorce I, přičemž hmotnostní podíl substituentu na nepolárním derivátu kyseliny hyaluronové podle obecného vzorce I je v rozmezí 12,5 až 15,5 lim. %, s výhodou 13,0 až 15 lim. % a jako spodní textilní jednotku vlákna, textilií nebo nit obsahující alespoň jedno vlákno z kyseliny hyaluronové nebo její fyziologicky přijatelné soli a alespoň jedno vlákno z nepolárního derivátu kyseliny
25 hyaluronové podle obecného vzorce I, přičemž hmotnostní podíl substituentu na nepolárním derivátu kyseliny hyaluronové podle obecného vzorce I je v rozmezí 5 až 12,5 hm. %, s výhodou 9,0 až 12,5 hm. %.

24. Biodegradabilní dentální přípravek podle nároku 23, **vyznačující se tím**, že hmotnostní poměr
30 vláken z kyseliny hyaluronové nebo její fyziologicky přijatelné soli vůči vláknům z nepolárního derivátu kyseliny hyaluronové podle obecného vzorce I obsažených ve vrchní textilní jednotce je 5 : 95 až 60 : 40, s výhodou 20 : 80 až 55 : 45, dále hmotnostní poměr vláken z kyseliny hyaluronové nebo její fyziologicky přijatelné soli vůči vláknům z nepolárního derivátu kyseliny hyaluronové podle obecného vzorce I obsažených ve střední textilní jednotce je 20 : 80 až 80 : 20, s výhodou
35 40 : 60 až 60 : 40 a hmotnostní poměr vláken z kyseliny hyaluronové nebo její fyziologicky přijatelné soli vůči vláknům z nepolárního derivátu kyseliny hyaluronové podle obecného vzorce I obsažených ve spodní textilní jednotce je 20 : 80 až 80 : 20, s výhodou 40 : 60 až 60 : 40.

25. Biodegradabilní dentální přípravek podle nároku 16, **vyznačující se tím**, že sada obsahuje jako vrchní textilní jednotku vlákna, textilií nebo nit obsahující alespoň jedno vlákno z kyseliny
40 hyaluronové nebo její fyziologicky přijatelné soli a alespoň jedno vlákno z nepolárního derivátu kyseliny hyaluronové podle obecného vzorce I, přičemž hmotnostní podíl substituentu na nepolárním derivátu kyseliny hyaluronové podle obecného vzorce I je v rozmezí 14,0 až 20 hm. %, s výhodou 15,5 až 18 hm. %, dále jako střední textilní jednotku vlákna, textilií nebo nit obsahující alespoň jedno vlákno z kyseliny hyaluronové nebo její fyziologicky přijatelné soli a
45 alespoň jedno vlákno z nepolárního derivátu kyseliny hyaluronové podle obecného vzorce I, přičemž hmotnostní podíl substituentu na nepolárním derivátu kyseliny hyaluronové podle obecného vzorce I je v rozmezí 14,0 až 20,0 hm. %, s výhodou 15,5 až 18,0 hm. % a jako spodní textilní jednotku vlákna, textilií nebo nit obsahující alespoň jedno vlákno z kyseliny hyaluronové nebo její fyziologicky přijatelné soli a alespoň jedno vlákno z nepolárního derivátu kyseliny
50 hyaluronové podle obecného vzorce I, přičemž hmotnostní podíl substituentu na nepolárním derivátu kyseliny hyaluronové podle obecného vzorce I je v rozmezí 14,0 až 20,0 hm. %, s výhodou 15,5 až 18,0 hm. %.

26. Biodegradabilní dentální přípravek podle nároku 25, **vyznačující se tím**, že hmotnostní poměr vláken z kyseliny hyaluronové nebo její fyziologicky přijatelné soli vůči vláknům z nepolárního derivátu kyseliny hyaluronové podle obecného vzorce I obsažených ve vrchní textilní jednotce je 5 : 95 až 50 : 50, s výhodou 20 : 80 až 40 : 60, dále hmotnostní poměr vláken z kyseliny hyaluronové nebo její fyziologicky přijatelné soli vůči vláknům z nepolárního derivátu kyseliny hyaluronové podle obecného vzorce I obsažených ve střední textilní jednotce je 30 : 70 až 70 : 30, s výhodou 40 : 60 až 60 : 40 a hmotnostní poměr vláken z kyseliny hyaluronové nebo její fyziologicky přijatelné soli vůči vláknům z nepolárního derivátu kyseliny hyaluronové podle obecného vzorce I obsažených ve spodní textilní jednotce je 50 : 50 až 95 : 5, s výhodou 60 : 40 až 80 : 20.
27. Biodegradabilní dentální přípravek podle nároku 16, **vyznačující se tím**, že sada obsahuje jako vrchní textilní jednotku vlákna, textilií nebo nit obsahující alespoň jedno vlákno z kyseliny hyaluronové nebo její fyziologicky přijatelné soli a alespoň jedno vlákno z nepolárního derivátu kyseliny hyaluronové podle obecného vzorce I, přičemž hmotnostní podíl substituentu na nepolárním derivátu kyseliny hyaluronové podle obecného vzorce I je v rozmezí 14,0 až 20 hm. %, s výhodou 15,5 až 18 hm. %, dále jako střední textilní jednotku vlákna, textilií nebo nit obsahující alespoň jedno vlákno z kyseliny hyaluronové nebo její fyziologicky přijatelné soli a alespoň jedno vlákno z nepolárního derivátu kyseliny hyaluronové podle obecného vzorce I, přičemž hmotnostní podíl substituentu na nepolárním derivátu kyseliny hyaluronové podle obecného vzorce I je v rozmezí 14,0 až 20 hm. %, s výhodou 15,5 až 18 hm. % a jako spodní textilní jednotku vlákna, textilií nebo nit obsahující alespoň jedno vlákno z kyseliny hyaluronové nebo její fyziologicky přijatelné soli a alespoň jedno vlákno z nepolárního derivátu kyseliny hyaluronové podle obecného vzorce I, přičemž množství hmotnostní podíl substituentu na nepolárním derivátu kyseliny hyaluronové podle obecného vzorce I je v rozmezí 5,0 až 14,0 hm. %, s výhodou 9,0 až 12,5 hm. %.
28. Biodegradabilní dentální přípravek podle nároku 27, **vyznačující se tím**, že hmotnostní poměr vláken z kyseliny hyaluronové nebo její fyziologicky přijatelné soli vůči vláknům z nepolárního derivátu kyseliny hyaluronové podle obecného vzorce I obsažených ve vrchní textilní jednotce je 5 : 95 až 50 : 50, s výhodou 20 : 80 až 40 : 60, dále hmotnostní poměr vláken z kyseliny hyaluronové nebo její fyziologicky přijatelné soli vůči vláknům z nepolárního derivátu kyseliny hyaluronové podle obecného vzorce I obsažených ve střední textilní jednotce je 30 : 70 až 70 : 30, s výhodou 40 : 60 až 60 : 40 a hmotnostní poměr vláken z kyseliny hyaluronové nebo její fyziologicky přijatelné soli vůči vláknům z nepolárního derivátu kyseliny hyaluronové podle obecného vzorce I obsažených ve spodní textilní jednotce je 20 : 80 až 80 : 20, s výhodou 40 : 60 až 60 : 40.
29. Biodegradabilní dentální přípravek podle nároku 16, **vyznačující se tím**, že sada obsahuje jako vrchní textilní jednotku vlákno, vlákna, textilií nebo nit obsahující alespoň jedno vlákno z nepolárního derivátu kyseliny hyaluronové podle obecného vzorce I, přičemž hmotnostní podíl substituentu na nepolárním derivátu kyseliny hyaluronové podle obecného vzorce I je v rozmezí 14 až 20 hm. %, s výhodou 15,5 až 18 hm. %, dále jako střední textilní jednotku vlákna, textilií nebo nit obsahující alespoň jedno vlákno z kyseliny hyaluronové nebo její fyziologicky přijatelné soli a alespoň jedno vlákno z nepolárního derivátu kyseliny hyaluronové podle obecného vzorce I, přičemž hmotnostní podíl substituentu na nepolárním derivátu kyseliny hyaluronové podle obecného vzorce I je v rozmezí 14 až 20 hm. %, s výhodou 15,5 až 18 hm. %. a jako spodní textilní jednotku vlákno, vlákna, textilií nebo nit obsahující alespoň jedno vlákno z kyseliny hyaluronové nebo její fyziologicky přijatelné soli.
30. Biodegradabilní dentální přípravek podle nároku 29, **vyznačující se tím**, že hmotnostní poměr vláken z kyseliny hyaluronové nebo její fyziologicky přijatelné soli vůči vláknům z nepolárního derivátu kyseliny hyaluronové podle obecného vzorce I obsažených ve střední textilní jednotce je 20 : 80 až 80 : 20, s výhodou 40 : 60 až 60 : 40.
31. Biodegradabilní dentální přípravek podle nároku 16, **vyznačující se tím**, že sada obsahuje jako vrchní textilní jednotku vlákna, textilií nebo nit obsahující alespoň jedno chloramidové vlákno

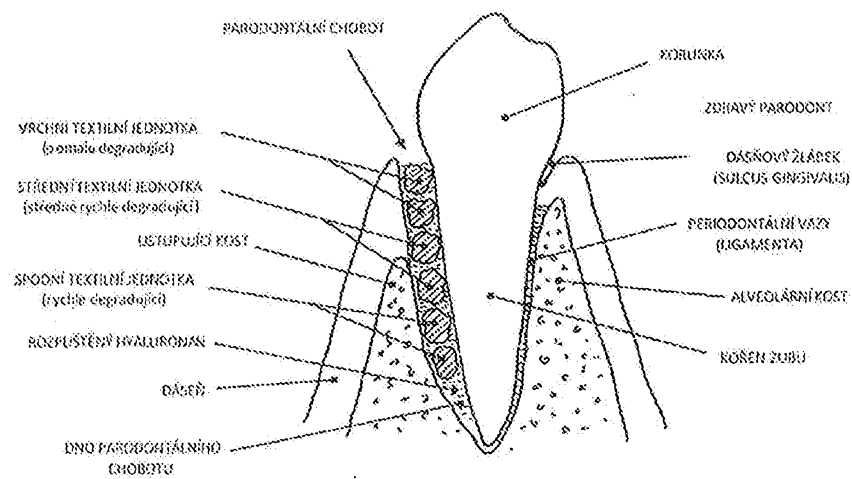
z chloramidového derivátu kyseliny hyaluronové podle obecného vzorce II a alespoň jedno vlákno z nepolárního derivátu kyseliny hyaluronové podle obecného vzorce I, přičemž hmotnostní podíl Cl na chloramidovém derivátu kyseliny hyaluronové podle obecného vzorce II je v rozmezí 0,4 až 4,7 hm. %, s výhodou 3,4 až 4,7 hm. % a hmotnostní podíl substituentu na nepolárním derivátu kyseliny hyaluronové podle obecného vzorce I je v rozmezí 15,5 až 20 hm. %, s výhodou 15,5 až 18 hm. %, dále jako střední textilní jednotku vlákn, textilií nebo nit obsahující alespoň jedno chloramidové vlákno z chloramidového derivátu kyseliny hyaluronové obecného vzorce II a alespoň jedno vlákno z nepolárního derivátu kyseliny hyaluronové podle obecného vzorce I, přičemž hmotnostní podíl Cl na chloramidovém derivátu kyseliny hyaluronové podle obecného vzorce II je v rozmezí 0,4 až 4,7 hm. %, s výhodou 3,4 až 4,7 hm. % a hmotnostní podíl substituentu na nepolárním derivátu kyseliny hyaluronové podle obecného vzorce I je v rozmezí 12,5 až 15,5 hm. %, s výhodou 13,0 až 15,5 hm. % a jako spodní textilní jednotku vlákn, textilií nebo nit obsahující alespoň jedno chloramidové vlákno z chloramidového derivátu kyseliny hyaluronové podle obecného vzorce II a alespoň jedno vlákno z kyseliny hyaluronové nebo její fyziologicky přijatelné soli, přičemž hmotnostní podíl Cl na chloramidovém derivátu kyseliny hyaluronové obecného vzorce II je v rozmezí 0,4 až 4,7 hm. %, s výhodou 3,4 až 4,7 hm. %.

32. Biodegradabilní dentální přípravek podle nároku 16, **vyznačující se tím**, že sada obsahuje jako vrchní textilní jednotku vlákn, textilií nebo nit obsahující alespoň jedno směsné chloramidové vlákno tvořené chloramidovým derivátem kyseliny hyaluronové podle obecného vzorce II a nepolárním derivátem kyseliny hyaluronové podle obecného vzorce I a alespoň jedno vlákno z nepolárního derivátu kyseliny hyaluronové podle obecného vzorce I, přičemž hmotnostní podíl Cl na chloramidovém derivátu kyseliny hyaluronové podle obecného vzorce II je v rozmezí 4,2 až 8,1 hm. %, s výhodou 6,6 až 8,1 hm. % a hmotnostní podíl substituentu na nepolárním derivátu kyseliny hyaluronové podle obecného vzorce I je v rozmezí 12,5 až 20 hm. %, s výhodou 15,5 až 18 hm. %, dále jako střední textilní jednotku vlákn, textilií nebo nit obsahující alespoň jedno směsné chloramidové vlákno tvořené chloramidovým derivátem kyseliny hyaluronové podle obecného vzorce II a nepolárním derivátem kyseliny hyaluronové podle obecného vzorce I a alespoň jedno vlákno z nepolárního derivátu kyseliny hyaluronové podle obecného vzorce I, přičemž hmotnostní podíl Cl na chloramidovém derivátu kyseliny hyaluronové podle obecného vzorce II je v rozmezí 4,2 až 8,1 hm. %, s výhodou 6,6 až 8,1 hm. % a hmotnostní podíl substituentu na nepolárním derivátu kyseliny hyaluronové podle obecného vzorce I je v rozmezí 12,5 až 20 hm. %, s výhodou 13,0 až 15,0 hm. % a jako spodní textilní jednotku vlákn, textilií nebo nit obsahující alespoň jedno směsné chloramidové vlákno tvořené chloramidovým derivátem kyseliny hyaluronové podle obecného vzorce II a nepolárním derivátem kyseliny hyaluronové podle obecného vzorce I a alespoň jedno vlákno z kyseliny hyaluronové nebo její fyziologicky přijatelné soli, přičemž hmotnostní podíl Cl na chloramidovém derivátu kyseliny hyaluronové podle obecného vzorce II je v rozmezí 4,2 až 8,1 hm. %, s výhodou 6,6 až 8,1 hm. % a hmotnostní podíl substituentu na nepolárním derivátu kyseliny hyaluronové podle obecného vzorce I je v rozmezí 12,5 až 20 hm. %, s výhodou 13,0 až 15,0 hm. %.

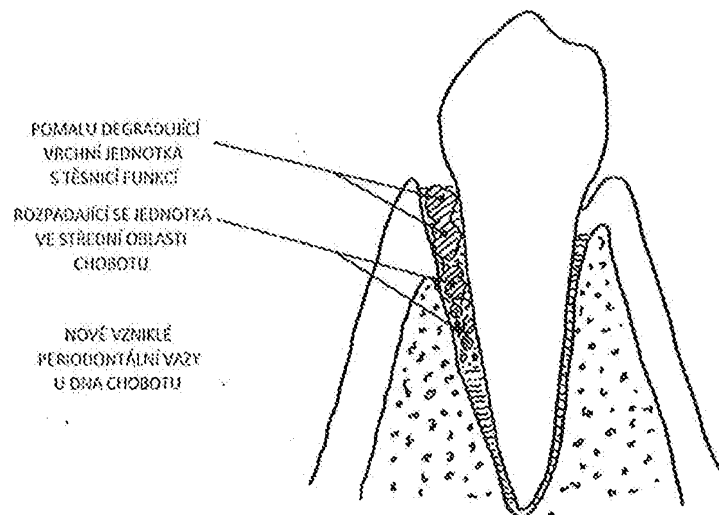
33. Biodegradabilní dentální přípravek podle nároku 16, **vyznačující se tím**, že sada obsahuje jako vrchní textilní jednotku vlákn, textilií nebo nit obsahující alespoň jedno směsné chloramidové vlákno tvořené chloramidovým derivátem kyseliny hyaluronové podle obecného vzorce II a kyselinou hyaluronovou nebo její fyziologicky přijatelnou soli a alespoň jedno vlákno z nepolárního derivátu kyseliny hyaluronové podle obecného vzorce I, přičemž hmotnostní podíl Cl na chloramidovém derivátu kyseliny hyaluronové podle obecného vzorce II je v rozmezí 4,2 až 8,1 hm. %, s výhodou 6,6 až 8,1 hm. % a hmotnostní podíl substituentu na nepolárním derivátu kyseliny hyaluronové podle obecného vzorce I je v rozmezí 15,5 až 20 hm. %, s výhodou 15,5 až 18 hm. %, dále jako střední textilní jednotku vlákn, textilií nebo nit obsahující alespoň jedno směsné chloramidové vlákno tvořené chloramidovým derivátem kyseliny hyaluronové podle obecného vzorce II a kyselinou hyaluronovou nebo její fyziologicky přijatelnou soli a alespoň jedno vlákno z nepolárního derivátu kyseliny hyaluronové podle obecného vzorce I, přičemž hmotnostní podíl Cl na chloramidovém derivátu kyseliny hyaluronové podle obecného vzorce II je v rozmezí 4,2 až 8,1 hm. %, s výhodou 6,6 až 8,1 hm. % a hmotnostní podíl substituentu na nepolárním

- derivátu kyseliny hyaluronové podle obecného vzorce I je v rozmezí 12,5 až 15,5 hm. %, s výhodou 13,0 až 15,0 hm. % a jako spodní textilní jednotku vlákna, textilií nebo nit obsahující alespoň jedno směsné chloramidové vlákno tvořené chloramidovým derivátem kyseliny hyaluronové podle obecného vzorce II a kyselinou hyaluronovu nebo její fyziologicky přijatelnou solí a alespoň jedno vlákno z kyseliny hyaluronové nebo její fyziologicky přijatelné soli, přičemž hmotnostní podíl Cl na chloramidovém derivátu kyseliny hyaluronové podle obecného vzorce I je v rozmezí 4,2 až 8,1 hm. %, s výhodou 6,6 až 8,1 hm. %.
34. Biodegradabilní dentální přípravek podle kteréhokoliv z nároků 31 až 33, **vyznačující se tím**, že hmotnostní podíl chloramidových vláken nebo směsných chloramidových vláken obsažených ve vrchní textilní jednotce je 5 až 60 hm. % vzhledem ke hmotnosti vrchní textilní jednotky, s výhodou 20 až 55 hm. %, dále hmotnostní podíl chloramidových vláken nebo směsných chloramidových vláken obsažených ve střední textilní jednotce je 20 až 80 hm. % vzhledem ke hmotnosti střední textilní jednotky, s výhodou 40 až 60 hm. %, dále hmotnostní podíl chloramidových vláken nebo směsných chloramidových vláken obsažených ve spodní textilní jednotce je 20 až 80 hm. % vzhledem ke hmotnosti spodní textilní jednotky, s výhodou 40 až 60 hm. %.
35. Biodegradabilní terapeutický přípravek dle nároku 12 až 34, **vyznačující se tím**, že šířka pruhu textilie v suchém stavu je v rozmezí 0,5 až 10 mm.
36. Biodegradabilní terapeutický přípravek dle nároku 12 až 34, **vyznačující se tím**, že průměr nitě v suchém stavu je v rozmezí 0,1 až 3 mm, s výhodou 0,3 až 0,8 mm.
37. Biodegradabilní dentální přípravek podle kteréhokoliv z nároků 1 až 36, pro použití zejména při léčbě a podpoře léčby onemocnění parodontu, vybraných ze skupiny obsahující gingivitis, parodontitis, nekrotizující ulcerativní gingivitida, nebo při léčbě poranění v oblasti parodontu a sliznice dutiny ústní, s výhodou pro podporu léčby parodontitis.

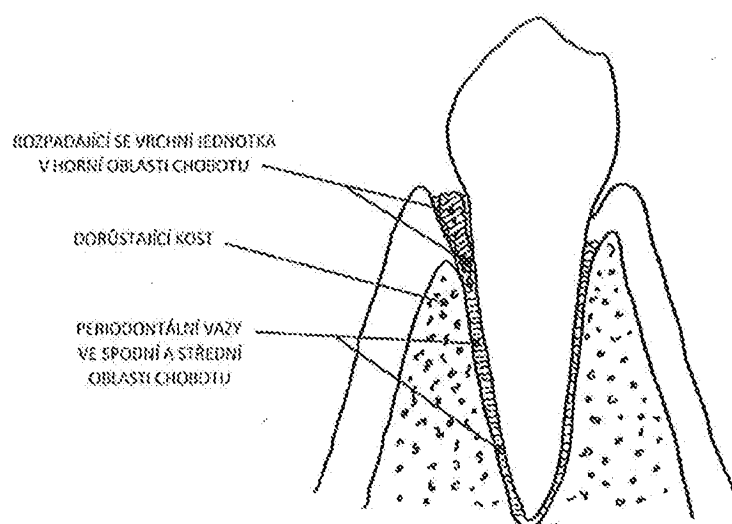
7 výkresů



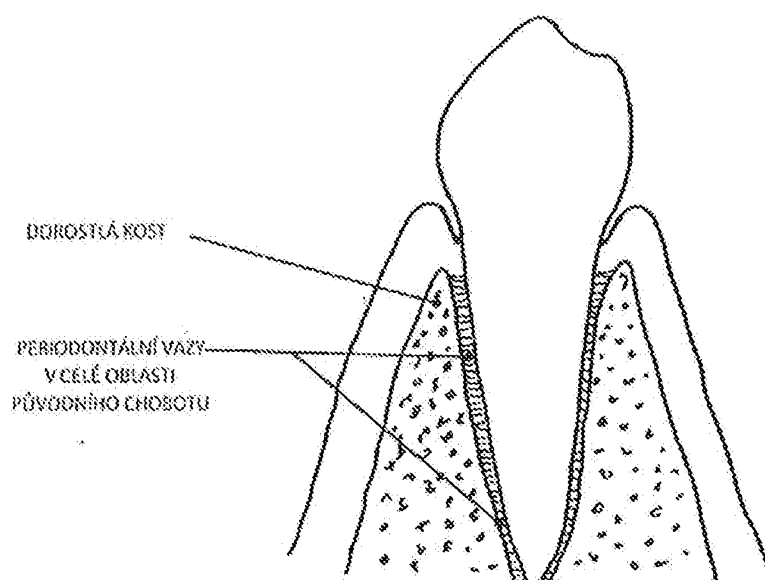
Obr. 1a



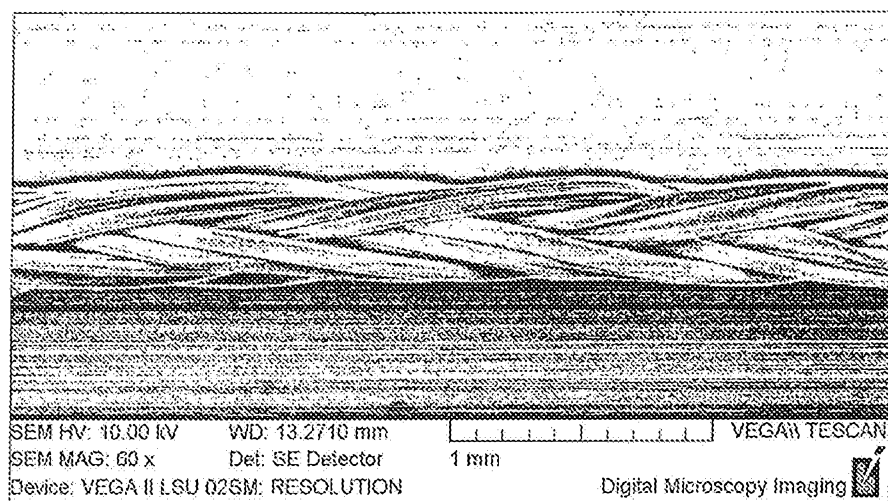
Obr. 1b



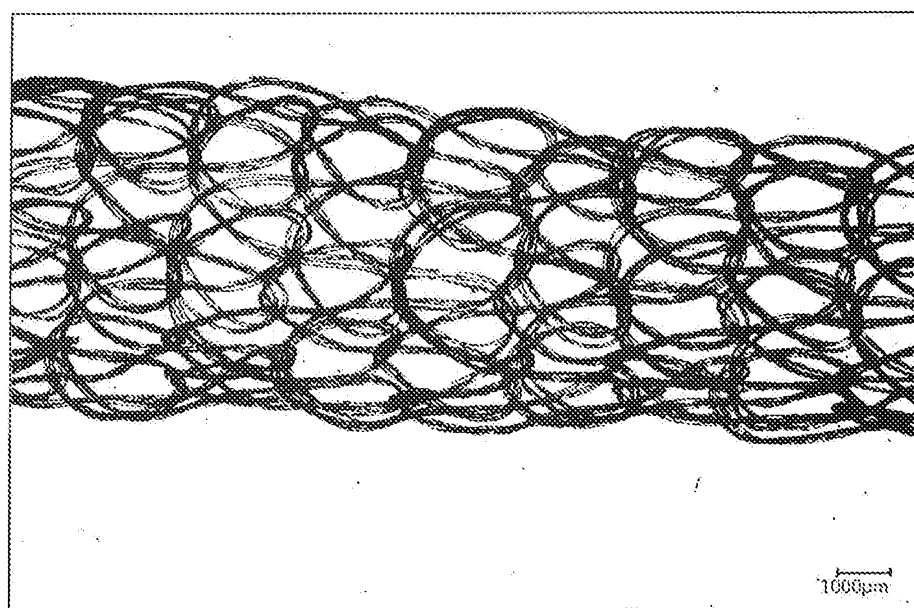
Obr. 1c



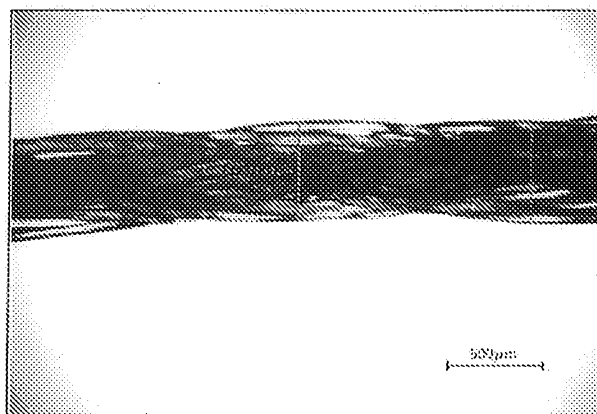
Obr. 1d



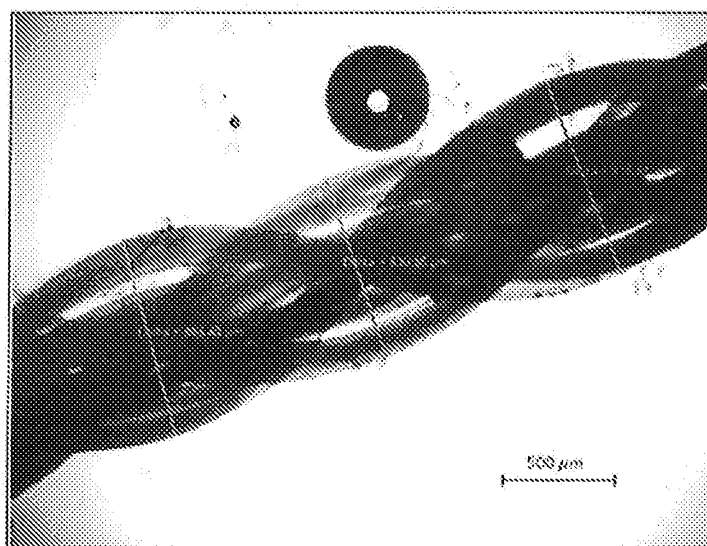
Obr. 2a



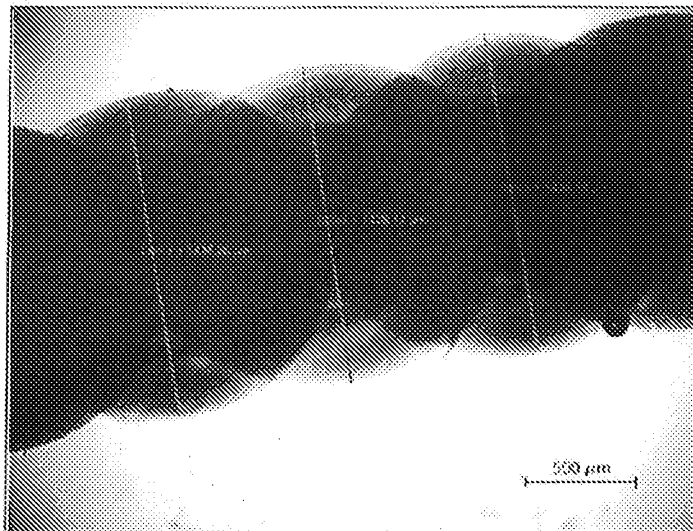
Obr. 2b



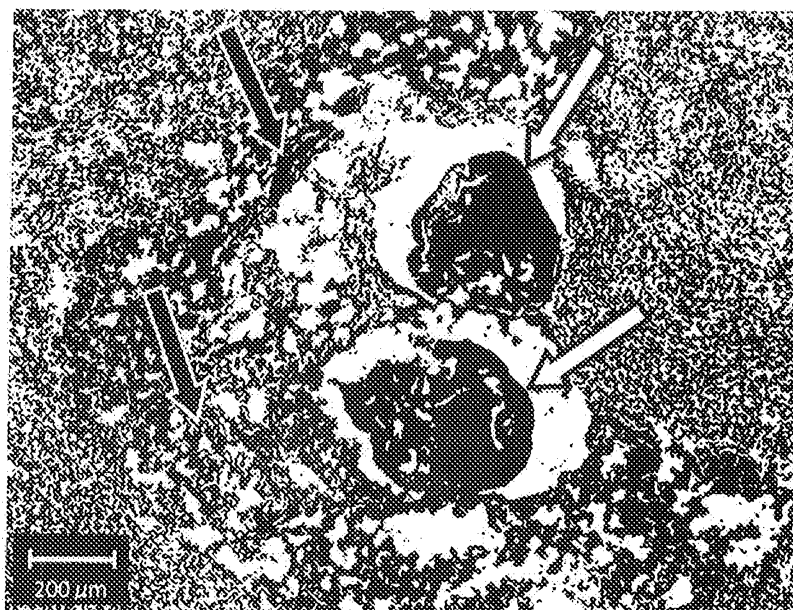
Obr. 3a



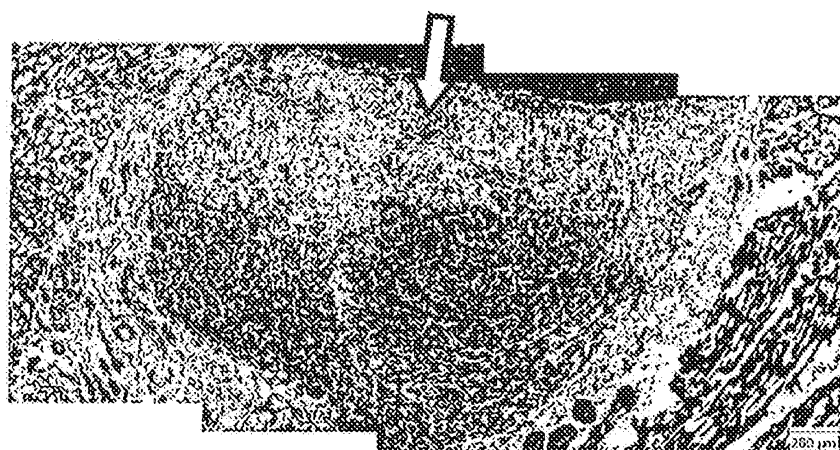
Obr. 3b



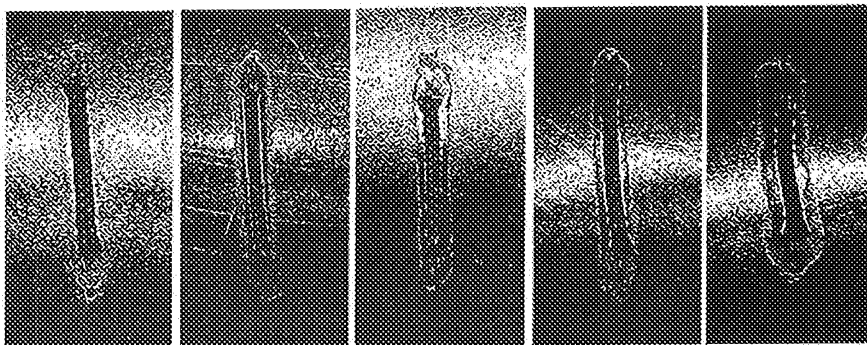
Obr. 3c



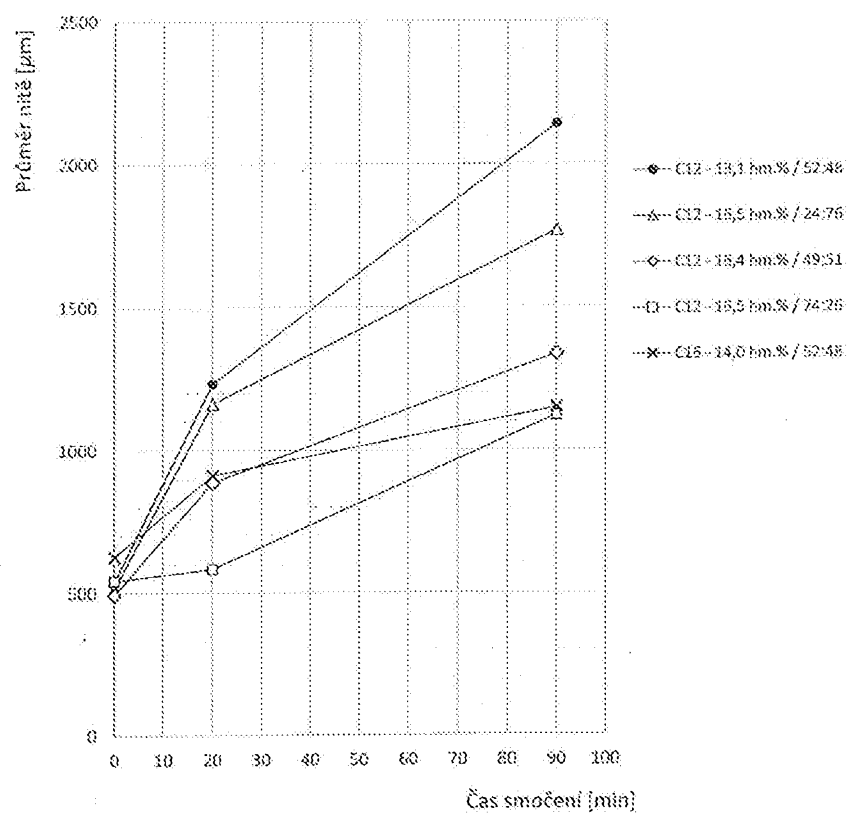
Obr. 4a



Obr. 4b



Obr. 5



Obr. 6