



**URZĄD
PATENTOWY
PRL**

Patent tymczasowy dodatkowy
do patentu nr _____

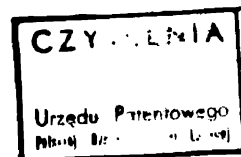
Int. Cl.³ A61L 15/03

Zgłoszono: 30.04.81 (P. 230959)

Pierwszeństwo _____

Zgłoszenie ogłoszono: 01.03.82

Opis patentowy opublikowano: 30.06.1984



Twórcy wynalazku: Alfons Kubis, Stanisław Potoczek, Anna Majewska,
Tadeusz Wilusz, Krystyna Małecka

Uprawniony z patentu tymczasowego: Akademia Medyczna,
Wrocław (Polska)

Opatrunek leczniczy na błonę śluzową zwłaszcza jamy ustnej

Przedmiotem wynalazku jest opatrunek leczniczy na błonę śluzową zwłaszcza jamy ustnej, znajdujący zastosowanie szczególnie przy leczeniu schorzeń przyzębia.

Z polskiego opisu patentowego nr 53 302 znany jest opatrunek do jamy ustnej zawierający błonę składającą się z mieszaniny rozpuszczonego hydrokoloidu z lepką substancją gumową oraz leku, na którą nałożona jest z jednej strony błona nierozpuszczalna w wodzie wykonana np. z polietylenu. Hydrokoloid zawiera polialkohol winylowy, sproszkowaną pektynę, żelatynę, karboksymetylocelulozę, karbowosk o wysokim ciężarze cząsteczkowym, karboksypolimetylen lub ich mieszaniny. Lepką substancję gumową stanowi kauczuk naturalny, silikonowy, akrylonitrylowy, poliuretanowy albo poliizobutylen, izobutylen octanu sacharozy lub ich równoważniki.

Opatrunek ten przylega przez dłuższy czas do wilgotnych lub suchych powierzchni ciała, zatrzymując na nich lekarstwo i powoli ściera się. Ze względu na podwyższoną temperaturę jego wytwarzania nie nadaje się on jednak do wprowadzenia do błony śluzowej substancji leczniczych termolabilnych. Ponadto ponieważ opatrunek pokrywa się z jednej strony maścią lub inną formą leku i dopiero potem nakłada na błonę śluzową — do śluzówki przyczepiają się tylko brzegi opatrunku. W związku z tym, że na dźiąsło może być stosowany tylko wąski pasek opatrunkowy, to po posmarowaniu paska lekiem pozostaje bardzo wąska powierzchnia przylepna i cała powierzchnia dźiąsła nie jest pokryta lekiem.

Z polskiego opisu patentowego nr 101 842 znany jest sposób wytwarzania nośnika farmaceutycznego w postaci folii z wbudowanym środkiem czynnym. Sposób polega na wytwarzaniu roztworu lub zawiesiny substancji czynnej i ewentualnie środka rozdziłającego w rozpuszczalniku lub w środku zawieszającym, którym jest woda lub rozpuszczalniki organiczne, a następnie na wprowadzeniu do uzyskanego roztworu czynnika foliotwórczego w postaci niejonowego rozpuszczalnego w wodzie eteru metylowego lub hydroksy-alkilowego celulozy. Następnie wprowadza się środek wypełniający, mieszaninę ewentualnie homogenizując się, a uzyskany roztwór lub zawiesinę wylewa się za pomocą urządzenia do wytwarzania folii w postaci powłoki i po wysuszeniu

rozdziela na jednostki dozownicz o żądanej powierzchni. Nośnik ma do 60% wag. substancji czynnej, w odniesieniu do folii, a grubość warstwy w stanie suchym waha się w granicach 0,05 — 1 mm. Jest korzystne, gdy zawiera on środka foliotwórczego w ilości 6 — 20% wag., środka wypełniającego w ilości do 30% wag., a środka rozdzielającego 0,01 — 2% wag., w przeliczeniu na roztwór lub zawiesinę. Korzystna jest również, gdy nośnik zawiera rozpuszczalnik względnie środek zawieszający w ilości 48 — 84% wag., w przeliczeniu na substancję czynną i ewentualnie wprowadzony środek rozdzielający. Nośnik wytworzony sposobem według wynalazku może być stosowany domiejscowo na skórę lub błonę śluzową. Folia ulega szybkiemu rozpuszczeniu przy zetknięciu ze skórą lub błoną śluzową, co powoduje szybkie wchłonięcie substancji czynnej. Ze względu na to, że błonę przed nałożeniem na skórę zwilża się wodą, może ona ulec rozrywaniu, zwijaniu i sklejanu, a także zakażeniu drobnoustrojami z wody i rąk.

Przedmiotem wynalazku jest opatrunek leczniczy na błonę śluzową zwłaszcza jamy ustnej, zawierający środek czynny farmaceutycznie, składający się z dwóch warstw, z których jedna jest warstwą półprzepuszczalną a druga warstwą żelu zawierającego pochodne celulozy. Istota wynalazku polega na tym, że żelem jest związek kompleksowy pochodnej celulozy z alkoholem wielowodorotlenowym lub jego polimerem, najkorzystniej glicerolem, z dodatkiem inhibitora kalikreiny Kunitza. Żel zawiera 40 — 60% wag. pochodnej celulozy, 30 — 70% wag. alkoholu wielowodorotlenowego lub jego polimeru oraz 1 — 15% wag. inhibitora kalikreiny. Korzystne jest, gdy błoną półprzepuszczalną jest błona kuprofanowa.

Żel jest związkiem kompleksowym utworzonym przez polimer wielocząsteczkowy i alkohol wielowodorotlenowy na zasadzie połączeń wodorowych, dzięki grupom polarnym w obu komponentach. Połączenie to tworzy się podczas procesu solwatacji. Trwałość jego jest również zachowana podczas dalszych procesów, którym jest poddawany. Otrzymany żel uzupełniony inhibitorem kalikreiny Kunitza, stanowiącym środek czynny farmaceutycznie, po naniesieniu na błonę półprzepuszczalną przechodzi w kserożel pod wpływem temperatury 30 — 60°C, tworząc cienką warstwę mającą w swym składzie mniejszą ilość wody. Dodatek hydrofilizatora, którym jest alkohol wielowodorotlenowy zapewnia utrzymanie pewnej ilości wody w żelu, co daje mu odpowiednią elastyczność. Pod wpływem wilgoci jamy ustnej kserożel przechodzi w hydrożel i uzyskuje właściwości adhezyjne.

Alkohol wielowodorotlenowy pełni również rolę solubilizatora w stosunku do substancji leczniczej i ułatwia jej dyfuzję do błony śluzowej. Utworzony hydrożel jest nośnikiem środka leczniczego, jest jego rezerwuarem, stanowiąc czynnik dozujący. Dzięki temu uwalnianie leku drogą dyfuzji jest znacznie przedłużone w czasie w porównaniu do znanych opatrunków leczniczych. Półprzepuszczalna błona zastosowana w opatrunku według wynalazku stanowi szkielet, który wzmacnia kserożel, izoluje go od środowiska zewnętrznego np. jamy ustnej, w której znajduje się znaczna ilość śliny. Zapobiega to tym samym zmywaniu przedwczesnemu opatrunku. Błona półprzepuszczalna zapewnia przenikanie wody z jamy ustnej do żelu i wymywanie inhibitora kalikreiny dyfundującego do błony śluzowej, natomiast nie przepuszcza środka leczniczego i polimeru z żelu na zewnątrz. Dzięki swemu działaniu opatrunek ten nadaje się szczególnie do leczenia schorzeń przyzębia, co stwierdzono w badaniach in vivo obserwując zmniejszenie obrzęku dziąseł, krwawienia ich, zamykanie się kieszonek wokół szyjki zębów i przybieranie w rezultacie przez dziąsła wyglądu zbliżonego do naturalnego.

Przedmiot wynalazku jest przedstawiony w przykładach wykonania.

Przykład I. Opatrunek przedstawiony w tym przykładzie zawiera dość słabą dawkę środka leczniczego.

Skład

Inhibitor kalikreiny Kunitza	— 5,0% wag.
Metyloceluloza	— 47,5% wag.
Glicerol	— 47,5% wag.
Błona kuprofanowa	— 100 cm ²

Glicerol miesza się z wodą destylowaną w ilości do 50 razy więcej w stosunku do metylocelulozy, w temperaturze pokojowej i wysypuje równomiernym strumieniem metylocelulozę przy ciągłym mieszaniu mieszadłem magnetycznym, co zapobiega adsorpcji powietrza. Następnie

mieszaninę ochładza się do temperatury 4 — 10°C przy ciągłym mieszaniu, podaczas którego zachodzi hydratacja grup polarnych i wytwarza się żel. Następnie żel ogrzewa się do temperatury pokojowej i dodaje się inhibitor kalikreiny, nadal mieszając aż do całkowitego jego rozpuszczenia się i uzyskania mieszaniny homogennej. Błone kuprofanową moczy się w wodzie destylowanej przez 30 minut, rozpina na płycie szklanej i nanosi na nią równomiernie warstwę żelu, po czym suszy w temperaturze nie wyższej niż 40°C, aż do odparowania wody. Z otrzymanej folii dwuwarstwowej wycina się jednostki dozownicze opatrunku, stosowane do przeprowadzanej terapii.

Przykład II. Opatrunek przedstawiony w tym przykładzie zawiera średnią dawkę środka leczniczego.

Skład

Inhibitor kalikreiny Kunitza	— 7% wag.
Karboksymetyloceluloza	— 34% wag.
Poliwinylopirolidon	— 17% wag.
Glicerol	— 42% wag.
Błona kuprofanowa	— 100 cm ²

Opatrunek wytwarza się podobnie jak opisany w przykładzie I.

Przykład III. Opatrunek przedstawiony w tym przykładzie zawiera wyższą dawkę środka leczniczego.

Skład

Inhibitor kalikreiny Kunitza	— 10% wag.
Metyloceluloza	— 50% wag.
Glikol propylenowy — 1,2	— 40% wag.
Błona kuprofanowa	— 100 cm ²

Opatrunek wytwarza się podobnie jak opisany w przykładzie I.

Zastrzeżenie patentowe

Opatrunek leczniczy na błonę śluzową zwłaszcza jamy ustnej, zawierający środek czynny farmaceutycznie, składający się z dwóch warstw, z których jedna jest warstwą półprzepuszczalną a druga warstwą żelu zawierającego pochodne celulozy, **znamienny tym**, że żelem jest związek kompleksowy pochodnej celulozy z alkoholem wielowodorotlenowym lub jego polimerem, najkorzystniej glicerolem, z dodatkiem inhibitora kalikreiny Kunitza, przy czym żel zawiera 40 — 60% wag. pochodnej celulozy, 30 — 70% wag. alkoholu wielowodorotlenowego lub jego polimeru oraz 1 — 15% wag. inhibitora kalikreiny.